Duale Reihe

Innere Medizin

4. Auflage



Online-Version in der eRef

Thieme

A Kardiologie · 27

B Angiologie · 247

C Pneumologie · 339

D Säure-Basen-Haushalt · 455

E Gastroenterologie · 467

F Leber, Galle, Pankreas · 593

G Diabetologie und Stoffwechsel · 689

H Endokrinologie · 737

I Nephrologie · 843

J Infektionskrankheiten · 1025

K Hämatologie · 1149

L Hämostaseologie · 1289

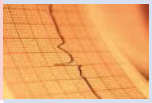
M Immunologie · 1325

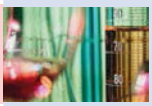
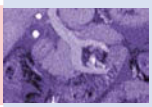
N Rheumatologie · 1351

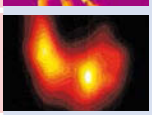
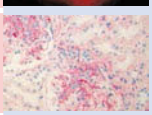
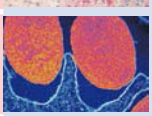
O Psychosomatische Medizin · 1415

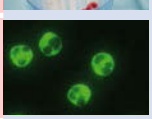
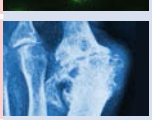
P Geriatrie · 1451

Q Laboratoriumsdiagnostik und Referenzbereiche · 1473






e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Duale Reihe

Innere Medizin

Unter Mitarbeit von

Keikawus Arasteh
Hanns-Wolf Baenkler
Christiane Bieber
Roland Brandt
Tushar Thomas Chatterjee
Thorsten Dill*
Tilmann Ditting
Martin Duckert
Wolfgang Eich
Sabine Ernst
Ulrich Fischer-Rasokat
Stefan Fischli
Ralf Fleck
Dieter Fritze*
Hermann Füeßl
Johannes-Martin Hahn
Christian Hamm
Job Harenberg*
Jürgen H. Hengstmann*
Wolfgang Herzog
Jochen Hinkelbein
Thomas Hofmann*
Axel Holstege
Kurt Huck
Jan Kähler
Monika Keller
Won-Keun Kim
Dietrich Klingmüller*
Inger Knaevelsrud
Ralf Köster
Karl-Heinz Kuck
Christoph Liebetrau
Bernd Löwe
Nicole Loßnitzer*
W. A. Alexander Mann
Axel Matzdorff
Thomas Müller-Tasch
Christoph A. Nienaber
Christoph Nikendei
Michael Nürnberg
Jürgen Pausch*
Michael Petzsch
Michael Pfeifer
Wolfgang Rösch*
Nina Sauer
Johannes Schäfer
Helmut Scherbaum
Christoph Scheurich
Brigitte Schlehofer
Michael Schmidt*
Henrik Schneider
Mark Schöffauer
Joscha Schork
Andreas Schuchert
Michael Schwab
Hans-Udo Schweikert*
Michael Spannagl
Heiko Stern*
Hartmut Stocker
Klaus-Henning Usadel
Roland Veelken
Reinhard E. Voll
Peter Wahl †
Erik Wißner
Arne Zastrow
Stefan Zeuzem
Reinhard Ziegler*
Stephan Zipfel

* Mitarbeiter früherer Auflagen, von deren ursprünglichen Beiträgen in der Neuauflage noch wesentliche Bestandteile enthalten sind.

4., überarbeitete Auflage

1100 Abbildungen

Thieme

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

Wichtiger Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.
Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Um den Lesefluss zu erhalten, wird im Nachfolgenden die maskuline Geschlechtsform verwendet. Sie bezieht Männer und Frauen gleichermaßen mit ein.

1. Auflage 2001
2. Auflage 2009
3. Auflage 2012

© 2018 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Barbara Gay, Bremen; Malgorzata & Piotr Gusta, Paris; Roland Geyer, Weilerswist; Christine Lackner, Ittlingen
Zeichnungen z.T. nach Originalzeichnungen von Gerhard Kohnle, Bad Liebenzell
Mit Übernahmen aus: Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Illustrationen von M. Voll und K. Wesker. Stuttgart: Thieme.
Layout: Ulrike Holzwarth, Büro für Gestaltung, Stuttgart
Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Umschlagfoto: PhotoDisc, Inc.
Satz: L42 AG, Berlin
Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/b-005-145 255

ISBN 978-3-13-118164-0 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-172324-6
eISBN (epub) 978-3-13-240773-2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Vorwort

Neuauflagen sind mehr als ein Ritual. Sie sind mit Händen greifbarer Ausdruck neuen Wissens! Die nunmehr 4. Auflage der Dualen Reihe Innere Medizin hat sich der Aufgabe gestellt, den Lesern die Fülle eines immer rascher zunehmenden Wissens verständlich zu vermitteln, ohne den bereits recht hohen Gesamtumfang signifikant auszuweiten. Die bisherige hohe Zustimmungsrate der verschiedenen Lesergruppen bezüglich Inhalt und Ausführung lieferte dafür eine hervorragende Grundlage und Motivation.

Durch die zunehmende „Molekularisierung" beginnen die traditionellen Grenzen der Inneren Medizin stellenweise zu zerfließen. Neue Entwicklungen in einzelnen Teilgebieten der Inneren Medizin wurden in der Neuauflage ebenso berücksichtigt wie auch die Chance ergriffen, an anderer Stelle zu straffen, wenn die Fortentwicklung weniger stürmisch war.

Neue Autoren konnten die Lücken, die durch das Ausscheiden von Autoren entstanden sind, angemessen schließen. Vorschläge und Ideen der Autoren- und Leser zur inhaltlichen und didaktischen Verbesserung wurden in der Neuauflage umgesetzt. Alle beachteten die Vorgabe, die bewährte Linie beizubehalten und so den erfolgreichen Zuschnitt zu erhalten. Das Ziel, wissenschaftlich erschlossenes und praxisrelevantes Wissen in die gewohnt zusammenführende Form zu gießen, geriet dabei nie aus dem Blickfeld.

Unverändert beibehalten wurde die Teilung in ein ausführliches Lehrbuch und eine knapp gefasste Randspalte. Daher bleibt der Charakter eines umfassenden und zugleich übersichtlichen Buches ohne Verlust substanzieller Informationen erhalten; dieser duale Aufbau gewährleistet eine sowohl ergiebige als auch rasche Orientierung. So bleibt das Buch auch über das Studium hinaus ein wertvoller Begleiter.

Neu ist die Möglichkeit über die eRef die Inhalte des Lehrbuchs zusätzlich on- und offline zu nutzen. Mit der eRef-App hat man die Möglichkeit, die Duale Reihe immer auf dem Smartphone griffbereit zu haben.

Dem Verlag sei gedankt für die mehr als nur hilfreiche Vor- und Zuarbeit in allen Bereichen. Hier haben sich vor allem Frau Dr. rer. nat. Karin Hauser und Frau Dr. med. Bettina Horn-Zölch als unermüdliche und geduldige Größe erwiesen.

Die Autoren
Februar 2018

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Anschriften

PD Dr. med. Keikawus **Arastéh**
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie
und Gastroenterologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Hanns-Wolf **Baenkler**
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 3
Ulmenweg 18
91054 Erlangen

PD Dr. med. Christiane **Bieber**
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Allgemeine Innere Medizin/Psychosomatik
Thibautstr. 4
69115 Heidelberg

Dr. med. Roland **Brandt**
Kerckhoff Klinik GmbH
Abteilung für Kardiologie
Benekestr. 2–8
61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Tushar Thomas **Chatterjee**
Hirslanden Klinik St. Anna
HerzZentrum Hirslanden Zentralschweiz
St.-Anna-Strasse 32
6006 Luzern
Schweiz

Prof. Dr. Thorsten **Dill***
Medizinische Klinik Benrath
Sana Kliniken Düsseldorf GmbH
Urdenbacher Allee 83
40593 Düsseldorf

PD Dr. med. Tilmann **Ditting**
Medizinische Klinik 4
Klinikum Nürnberg
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Breslauer Str. 201
90471 Nürnberg

Dr. med. Martin **Duckert**
Asklepios Klinikum Uckermark
Klinik für Innere Medizin II
Auguststr. 23
16303 Schwedt

Prof. Dr. med. Wolfgang **Eich**
Medizinische Universitätsklinik
Innere Medizin II
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Sabine **Ernst**
Royal Brompton Hospital
Research Lead Electrophysiology
Sydney Street
SW3 6NP LONDON
Großbritannien

PD Dr. med. Ulrich **Fischer-Rasokat**
Kerckhoff Klinik GmbH
Kardiologie
Benekestr. 2–8
61231 Bad Nauheim

Dr. med. Stefan **Fischli**
Luzerner Kantonsspital
Endokrinologie/Diabetologie
Spitalstrasse
6000 Luzern 16
Schweiz

Dr. med. Ralf **Fleck**
Tropenklinik
Paul-Lechler-Krankenhaus
Paul-Lechler-Str. 24
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Dieter **Fritze***
ehem. Klinikum Darmstadt
Onkologische Ambulanz
Bleichstr. 19/21
64283 Darmstadt

Prof. Dr. med. Hermann **Füeßl**
Internist und Gastroenterologe
Wasserturmstr. 27a
85737 Ismaning

Dr. med. Johannes-Martin **Hahn**
Tropenklinik
Paul-Lechler-Krankenhaus
Innere Medizin
Paul-Lechler-Str. 24
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Christian **Hamm**
Kerckhoff Klinik GmbH
Kardiologie
Benekestr. 2–8
61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Job **Harenberg***
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Maybachstr. 14
68169 Mannheim

Prof. Dr. med. Jürgen H. **Hengstmann***

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prof. Dr. med. Wolfgang **Herzog**
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Jochen **Hinkelbein**
Universitätsklinikum Köln (AöR)
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Prof. Dr. med. Thomas **Hofmann***
Regio Kliniken GmbH
Klinikum Pinneberg
Fahltskamp 74
25421 Pinneberg

Prof. Dr. med. Axel **Holstege**
Am Vogelherd 34
84028 Landshut

Dr. med. Kurt **Huck**
Weißenfelser Weg 19
68309 Mannheim

Prof. Dr. med. Jan **Kähler**
Klinikum Herford
Medizinische Klinik II
Schwarzenmoorstr. 70
32049 Herford

PD Dr. med. Monika **Keller**
Universitätsklinikum Heidelberg
Allg. Innere Medizin & Psychosomatik
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Dr. med. Won-Keun **Kim**
Kerckhoff Klinik GmbH
Kardiologie
Benekestr. 2–8
61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Dietrich **Klingmüller***
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Endokrinologie/Diabetologie
Wilhelmstr. 35–37
53111 Bonn

Inger **Knaevelsrud**
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie
und Gastroenterologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Ralf **Köster**
Johanniter-Krankenhaus Geesthacht
Abteilung für Innere Medizin
Am Runden Berge 3
21502 Geesthacht

Prof. Dr. med. Karl-Heinz **Kuck**
ASKLEPIOS Klinik St. Georg
II. Med. Abteilung/Kardiologie
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

PD Dr. med. Christoph **Liebetrau**
Kerckhoff Klinik GmbH
Kardiologie
Benekestr. 2–8
61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Bernd **Löwe**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Dr. sc. Hum. Dipl.-Psych. Nicole **Loßnitzer***
Plöck 11
69117 Heidelberg

Prof. Dr. med. W. A. Alexander **Mann**
Endokrinologikum Frankfurt
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Axel **Matzdorff**
Asklepios Klinikum Uckermark
Klinik für Innere Medizin II
Auguststr. 23
16303 Schwedt

Dr. med. Thomas **Müller-Tasch**
Klinikum am Weissenhof
Klinik für Psychsomatische Medizin
und Psychotherapie
Weissenhof
74189 Weinsberg

Prof. Dr. med. Christoph A. **Nienaber**
Royal Brompton Hospital
Cardiology & Aortic Centre
Sydney Street
SW3 6NP LONDON
Großbritannien

Prof. (apl.) Dr. med. Christoph **Nikendei,** MME
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Allgemeine Innere Medizin und
Psychosomatik – Standort Bergheim
Thibautstr. 4
69115 Heidelberg

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Michael **Nürnberg**
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie
und Gastroenterologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Jürgen **Pausch***
Institut für medizinische Begutachtung
Landgraf-Karl-Str. 19a
34131 Kassel

PD Dr. med. Michael **Petzsch**
Kreiskrankenhaus Waldbröl
Medizinische Klinik I
Dr.-Goldenbogen-Str. 10
51545 Waldbröl

Prof. Dr. med. Michael **Pfeifer**
Klinikum Donaustauf
Zentrum Pneumologie, Psychsomatische Medizin
Ludwigstr. 68
93093 Donaustauf

Prof. Dr. med. Wolfgang **Rösch***
ehem. Chefarzt der Medizinischen Klinik
am Nordwest- Krankenhaus Frankfurt
Steinbacher Hohl 32
60488 Frankfurt

Dr. med. Nina **Sauer**
Diakonie-Krankenhaus Henriettenstiftung
Klinik für Psychomatische Medizin
Schwemannstr. 19
30559 Hannover

Dr. med. Johannes **Schäfer**
Tropenklinik
Paul-Lechler-Krankenhaus
Fachbereich Tropenmedizin
Paul-Lechler-Str. 24
72076 Tübingen

Dr. med. Helmut **Scherbaum**
Dorfstr. 36
72074 Tübingen

Dr. med. Christoph **Scheurich**
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie
und Gastroenterologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Dr. med. Brigitte **Schlehofer**
Feilgasse 14
69181 Leimen

Prof. Dr. Michael **Schmidt***
Albrecht-Dürer-Straße 91
97204 Höchberg

PD Dr. med. Henrik **Schneider**
Sana HANSE-Klinikum Wismar
Klinik für Innere Medizin II/Kardiologie
Störtebekerstr. 6
23966 Wismar

Dr. med. Mark **Schöffauer**
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Medizinische Klinik I
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Dr. med. Joscha **Schork**
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie
und Gastroenterologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Andreas **Schuchert**
Friedrich-Ebert-Krankenhaus
Medizinische Klinik
Friesenstr. 11
24534 Neumünster

Dr. Dipl.-Psych. Michael **Schwab**
Medizinische Universitätsklinik
Allg. Innere Medizin & Psychosomatik
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Hans-Udo **Schweikert***
ehem. Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße
53127 Bonn

Prof. Dr. Michael **Spannagl**
Klinikum der Universität München
Hämostaseologie
Ziemssenstr. 1
80336 München

Prof. Dr. Heiko **Stern***
Kinder- und Jugendarzt, Kinderkardiologe
Neonatologie
Bahnhofplatz 3
82131 Gauting

Dr. med. Hartmut **Stocker**
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Klinik für Innere Medizin, Infektiologie
und Gastroenterologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prof. Dr. med. Klaus-Henning **Usadel**
Endokrinologikum Frankfurt
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Roland **Veelken**
Medizinische Klinik 4
Klinikum Nürnberg
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Breslauer Str. 201
90471 Nürnberg

Prof. Dr. med. Reinhard E. **Voll**
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

Prof. Dr. med. Peter **Wahl †**

PD Dr. med. Erik **Wißner**
Associate Professor of Medicine
University of Illinois – Chicago
840 S. Wood St. 905S (MC 715)
60612 Chicago, IL
USA

Dr. med. Arne **Zastrow**
Kompetenzzentrum für Psychosomatik und Verhaltenssüchte
Am Mühlberg 1
76703 Kraichtal-Münzesheim

Prof. Dr. med. Stefan **Zeuzem**
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Medizinische Klinik I
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reinhard **Ziegler***
Mozartstr. 20
69121 Heidelberg

Prof. Dr. med. Stephan **Zipfel**
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Psychosomatische Medizin
Osianderstr. 5
72076 Tübingen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Inhaltsverzeichnis

Teil A Kardiologie

1 Anatomie und Physiologie 29
*R. Köster, Ch. W. Hamm**

1.1 Anatomie 29
1.1.1 Entwicklung 29
1.1.2 Blutkreislauf prä- und postpartal 29
1.1.3 Herzbinnenräume 29
1.1.4 Aufbau der Herzwand und des Erregungsleitungssystems 29
1.1.5 Blutversorgung 31
1.1.6 Innervation 32
1.2 Physiologie 32
1.2.1 Grundlagen 32
1.2.2 Analyse der Pumpfunktion 33
1.2.3 Der kontraktile Apparat 33
1.2.4 Aktionspotenziale im Herzen 34
1.2.5 Elektrische Leitung im Herzen 35
1.2.6 Grundlagen der Muskelkontraktion 35
1.2.7 Systolische Herzaktion 36
1.2.8 Diastolische Herzaktion 38
1.2.9 Beeinflussung der Pumpfunktion 38

2 Leitsymptome 40
J. Kähler

2.1 Zyanose 40
2.1.1 Hämoglobinzyanose 40
2.1.2 Hämiglobinzyanose 42
2.2 Dyspnoe 42
2.3 Thoraxschmerz 44
2.4 Synkope 46
2.5 Ödeme 46

3 Kardiologische Untersuchungsmethoden 49
R. Köster, J. Kähler, Ch. W. Hamm **

3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 49
3.1.1 Anamnese/Symptome 49
3.1.2 Körperliche Untersuchung 49
3.2 Nichtinvasive technische Untersuchungsmethoden 52
3.2.1 Blutdruckmessung 52
3.2.2 Elektrokardiogramm (EKG) 52
3.2.3 Echokardiografie 54
3.2.4 Röntgen-Thorax-Übersicht 56
3.2.5 Computertomografie (CT) 57
3.2.6 Magnetresonanztomografie (MRT) 57
3.2.7 Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren 58
3.2.8 Weitere Untersuchungen 59
3.3 Invasive Untersuchungsmethoden 59
3.3.1 Herzkatheteruntersuchung 59
3.3.2 Perikardpunktion 60

4 Koronare Herzkrankheit 61
U. Fischer-Rasokat, T. Dill, Ch. W. Hamm*

4.1 Definition 61
4.2 Epidemiologie 61
4.3 Pathophysiologie 61
4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren 62
4.4.1 Arterielle Hypertonie 63
4.4.2 Rauchen 63
4.4.3 Dyslipidämie 63
4.4.4 Diabetes mellitus 66
4.4.5 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren 66
4.5 Klinik 67
4.5.1 Formen der Angina pectoris 67
4.5.2 Auslöser der Angina pectoris 68
4.5.3 Schmerzdauer und Häufigkeit 68
4.6 Diagnostik 68
4.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 68
4.6.2 Differenzialdiagnose des Thoraxschmerzes 69
4.6.3 Apparative Verfahren 69
4.7 Therapie 76
4.7.1 Modifikation von Risikofaktoren 76
4.7.2 Medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Prognose 76
4.7.3 Medikamentöse antianginöse Therapie 77
4.7.4 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker 79
4.7.5 Perkutane Koronarintervention (PCI) 80
4.7.6 Weitere Interventionsmöglichkeiten zur Beseitigung von Koronarstenosen 81
4.7.7 Aortokoronare Bypass-Operation 81

5 Akutes Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt 83
Ch. W. Hamm, Ch. Liebetrau, T. Dill, R. Brandt**

5.1 Definition 83
5.2 Epidemiologie 83
5.3 Pathogenese 83
5.4 Klinik 84
5.5 Diagnostik 84
5.5.1 Anamnese 84
5.5.2 Körperliche Untersuchung 84
5.5.3 EKG 85
5.5.4 Laboruntersuchungen 88
5.5.5 Ergänzende bildgebende Diagnostik 89

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.6 Therapie ... 91
5.6.1 Präklinische Therapie ... 91
5.6.2 Stationäre Therapie ... 92
5.6.3 Dauertherapie ... 96
5.7 Komplikationen nach Myokardinfarkt und deren Therapie ... 96
5.7.1 Tachykarde Herzrhythmusstörungen ... 96
5.7.2 Bradykarde Herzrhythmusstörungen ... 97
5.7.3 Herzinsuffizienz und kardiogener Schock ... 97
5.7.4 Mitralinsuffizienz und Ventrikelseptumdefekt ... 98
5.7.5 Herzwandaneurysmen ... 98
5.7.6 Pericarditis epistenocardica (Frühperikarditis) ... 98
5.7.7 Dressler-Syndrom (Postmyokardinfarkt-Syndrom) 98

6 Herzinsuffizienz ... 99
H. Schneider, Ch. A. Nienaber

6.1 Allgemeines ... 99
6.2 Epidemiologie ... 99
6.3 Ätiopathogenese ... 99
6.3.1 Störung der systolischen myokardialen Funktion ... 100
6.3.2 Störung der diastolischen myokardialen Funktion ... 100
6.3.3 Funktionsstörung der Herzklappen ... 101
6.3.4 Herzrhythmusstörungen ... 101
6.4 Pathophysiologie ... 101
6.4.1 Primäre Kompensationsmechanismen ... 101
6.4.2 Sekundäre Kompensationsmechanismen ... 103
6.4.3 Versagen der primären und sekundären Kompensationsmechanismen ... 103
6.5 Klinik ... 104
6.6 Diagnostik ... 105
6.6.1 Körperliche Untersuchung ... 105
6.6.2 Apparative Diagnostik ... 106
6.7 Therapie ... 108
6.7.1 Therapie der akuten Herzinsuffizienz ... 108
6.7.2 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ... 109
6.7.3 Interventionelle kardiologische und kardiochirurgische Therapie ... 112
6.7.4 Herztransplantation ... 113
6.7.5 Kunstherz (Assist Device) ... 114

7 Herzrhythmusstörungen ... 115
7.1 Allgemeines ... 115
*A. Schuchert, K.-H. Kuck, S. Ernst**
7.1.1 Ätiologie ... 116
7.1.2 Pathogenese ... 116
7.2 Klinik ... 117
*A. Schuchert, K.-H. Kuck, S. Ernst**
7.3 Diagnostik ... 118
*A. Schuchert, K.-H. Kuck, S. Ernst**
7.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung ... 118
7.3.2 Apparative Diagnostik ... 118
7.4 Bradykardien ... 123
A. Schuchert
7.4.1 Sinusknoten-Syndrom ... 123
7.4.2 Atrioventrikuläre (AV-)Blockierungen ... 124
7.4.3 Intraventrikuläre Blockierungen ... 126
7.4.4 Karotissinus-Syndrom ... 128
7.4.5 Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern ... 128
7.5 Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen ... 129
A. Schuchert
7.5.1 Herzschrittmacher ... 129
7.5.2 Passagere Stimulation ... 132
7.5.3 Medikamentöse Therapie ... 133
7.6 Supraventrikuläre Arrhythmien ... 134
*S. Ernst, K.-H. Kuck**
7.6.1 Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) ... 134
7.6.2 Vorhoftachykardien ... 134
7.6.3 Vorhofflattern ... 135
7.6.4 Vorhofflimmern ... 137
7.6.5 AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (AVNRT) ... 139
7.6.6 Atrioventrikuläre Tachykardien und Präexzitationssyndrome ... 141
7.7 Ventrikuläre Arrhythmien ... 144
*S. Ernst, K.-H. Kuck**
7.7.1 Ventrikuläre Extrasystolen ... 145
7.7.2 Ventrikuläre Tachykardien ... 146
7.7.3 Torsade-de-pointes-Tachykardien ... 147
7.7.4 Long-QT-Syndrom (LQT-Syndrom) ... 148
7.7.5 Short-QT-Syndrom ... 149
7.7.6 Brugada-Syndrom ... 149
7.7.7 Kammerflattern und Kammerflimmern ... 150
7.8 Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen ... 151
*S. Ernst, K.-H. Kuck**
7.8.1 Allgemeines ... 151
7.8.2 Pharmakologische Therapie mit Antiarrhythmika ... 151
7.8.3 Katheterablation ... 155
7.9 Plötzlicher Herztod ... 156
*E. Wißner, K.-H. Kuck, S. Ernst**
7.10 Kardiopulmonale Reanimation ... 157
*E. Wißner, K.-H. Kuck, S. Ernst**
7.10.1 Voraussetzungen ... 157
7.10.2 Praktisches Vorgehen ... 157

8 Erkrankungen von Perikard und Endokard ... 160
R. Köster, Ch. W. Hamm, T. Hofmann**

8.1 Erkrankungen des Perikards ... 160
8.1.1 Perikarditis ... 160
8.1.2 Sonstige Perikarderkrankungen ... 165
8.2 Erkrankungen des Endokards ... 165
8.2.1 Rheumatisches Fieber ... 165
8.2.2 Infektiöse Endokarditis ... 168
8.2.3 Endokarditisprophylaxe ... 172
8.2.4 Sonstige Endokarderkrankungen ... 174

9 Kardiomyopathien und Myokarditis ... 176
T. Chatterjee, Ch. A. Nienaber

9.1 Übersicht ... 176
9.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ... 177
9.3 Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ... 181

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

9.4 Restriktive Kardiomyopathie (RCM) ... 184
9.4.1 Sekundäre RCM ... 185
9.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ... 186
9.6 Unklassifizierte Kardiomyopathien ... 187
9.7 Myokarditis ... 187

10 Angeborene Herz- und Gefäßfehlbildungen ... 190

R. Köster, Ch. W. Hamm, T. Dill, H. Stern**

10.1 Übersicht ... 190
10.2 Kurzschlüsse zwischen linkem und rechtem Herzen 192
10.2.1 Vorhofseptumdefekt ... 192
10.2.2 Ventrikelseptumdefekt ... 195
10.3 Kurzschlüsse zwischen den großen Gefäßen ... 197
10.3.1 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) ... 197
10.4 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: rechtes Herz und Truncus pulmonalis ... 199
10.4.1 Pulmonalstenose ... 199
10.4.2 Fallot-Tetralogie ... 200
10.4.3 Ebstein-Anomalie ... 201
10.5 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: linkes Herz und Aorta ... 202
10.5.1 Aortenisthmusstenose ... 202
10.5.2 Angeborene Aortenklappenstenose ... 203
10.5.3 Angeborene Mitralklappenfehler ... 205
10.6 Fehlbildungen des Ursprungs und der Einmündung der großen Gefäße ... 205
10.6.1 Transposition der großen Gefäße ... 205
10.7 Lageanomalien des Herzens ... 205

11 Erworbene Herzklappenfehler ... 206

*R. Brandt, W.-K. Kim, Ch. W. Hamm, T. Dill**

11.1 Einleitung ... 206
11.1.1 Allgemeines ... 206
11.1.2 Diagnostik ... 206
11.1.3 Therapie ... 207
11.2 Aortenstenose ... 208
11.3 Aorteninsuffizienz ... 213
11.4 Mitralinsuffizienz ... 215
11.5 Mitralstenose ... 220
11.6 Trikuspidalinsuffizienz ... 223
11.7 Trikuspidalstenose ... 224
11.8 Pulmonalinsuffizienz ... 225
11.9 Pulmonalstenose ... 226
11.10 Kombinierte Vitien und Erkrankung mehrerer Klappen ... 226

12 Herztumoren ... 227

M. Petzsch, Ch. A. Nienaber

12.1 Allgemeines ... 227
12.2 Benigne primäre Herztumoren ... 229
12.2.1 Myxom ... 229
12.2.2 Papilläres Fibroelastom ... 229
12.2.3 Rhabdomyom ... 230
12.2.4 Lipom ... 231
12.3 Maligne primäre Herztumoren ... 232

13 Hypotonie und Synkope ... 233

A. Schuchert

13.1 Hypotonie ... 233
13.1.1 Ätiopathogenese ... 233
13.1.2 Diagnostik ... 233
13.1.3 Therapie ... 234
13.2 Synkope ... 234
13.2.1 Ätiologie und Klassifikation ... 234
13.2.2 Diagnostik ... 235
13.2.3 Therapie ... 239

14 Schock ... 241

*J. Hinkelbein, A. Schuchert**

14.1 Ätiologie ... 242
14.1.1 Reduziertes intravasales Flüssigkeitsvolumen ... 242
14.1.2 Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion ... 242
14.1.3 Veränderungen der Gefäßreagibilität ... 242
14.1.4 Klinik und Verlauf ... 243
14.2 Diagnostik ... 243
14.2.1 Laboruntersuchungen ... 243
14.2.2 Invasive Verfahren ... 244
14.3 Therapie ... 244
14.3.1 Kardiogener Schock ... 244
14.3.2 Septischer Schock ... 245

Teil B Angiologie

K. Huck

1 Grundlagen ... 249

1.1 Definition ... 249
1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen zum Gefäßsystem ... 249
1.2.1 Aufgaben und Aufbau ... 249
1.2.2 Stoffaustausch im Kapillarbett ... 251
1.3 Angiologische Basisdiagnostik ... 252
1.3.1 Anamnese ... 252
1.3.2 Klinische Untersuchung ... 252
1.3.3 Apparative Diagnostik ... 254

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.4 Spezielle Diagnostik bei arteriellen Gefäßerkrankungen ... 255
1.4.1 Anamnese ... 255
1.4.2 Klinische Untersuchung ... 255
1.4.3 Apparative Diagnostik ... 257
1.5 Spezielle Diagnostik bei venösen Gefäßerkrankungen ... 261
1.5.1 Anamnese ... 261
1.5.2 Klinische Untersuchung ... 262
1.5.3 Labordiagnostik ... 262
1.5.4 Apparative Diagnostik ... 262

2 Leitsymptome ... 265
2.1 Schmerzen im Bein ... 265
2.2 Trophische Störungen ... 267
2.3 Beinödem ... 268

3 Erkrankungen der Arterien – allgemeiner Teil ... 269
3.1 Einleitung ... 269
3.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten arterieller Gefäße ... 269
3.2.1 Aufbau und Funktion ... 269
3.2.2 Arterieller Blutfluss ... 270
3.3 Formale Pathogenese und Ursachen arterieller Gefäßerkrankungen ... 271
3.3.1 Übersicht ... 271
3.3.2 Stenosierende Gefäßerkrankungen ... 272
3.3.3 Dilatierende und dissezierende Gefäßerkrankungen ... 279
3.3.4 Klinische Folgen arterieller Gefäßerkrankungen ... 282

4 Erkrankungen der Arterien – spezieller Teil ... 284
4.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten ... 284
4.1.1 Chronische PAVK ... 284
4.1.2 Akuter arterieller Verschluss ... 291
4.2 Arterielle Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten ... 294
4.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen ... 295
4.3.1 Ischämischer Schlaganfall ... 295
4.3.2 Hämorrhagischer Schlaganfall ... 298
4.4 Durchblutungsstörungen der Nieren ... 299
4.4.1 Akuter Verschluss der Nierenarterien ... 299
4.4.2 Chronische renale Durchblutungsstörungen – Nierenarterienstenosen (NAST) ... 300
4.5 Erkrankungen der Viszeralarterien ... 301
4.6 Entzündliche Gefäßerkrankungen ... 301
4.6.1 Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger) ... 301
4.6.2 Vaskulitiden großer Gefäße ... 302
4.7 Akrale Durchblutungsstörungen ... 302
4.7.1 Raynaud-Syndrom ... 302
4.7.2 Akrozyanose ... 304
4.7.3 Erythromelalgie ... 304
4.8 Spezielle Aneurysmaformen ... 304
4.8.1 Abdominelles Aortenaneurysma (AAA) ... 304
4.8.2 Thorakales Aortenaneurysma ... 306
4.8.3 Poplitea-Aneurysma ... 307
4.8.4 Aneurysmen anderer Lokalisation ... 308
4.9 Spezielle Dissektionsformen ... 309
4.9.1 Thorakale Aortendissektion ... 309

5 Erkrankungen der Venen – allgemeiner Teil ... 312
5.1 Einleitung ... 312
5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße ... 312
5.2.1 Anatomie der Venenwand ... 312
5.2.2 Der besondere Aufbau des Venensystems der Extremitäten ... 312
5.2.3 Aufgaben des venösen Systems ... 314
5.2.4 Formale Pathogenese venöser Erkrankungen ... 316

6 Erkrankungen der Venen – spezieller Teil ... 317
6.1 Primäre Varikose ... 317
6.2 Phlebothrombose ... 321
6.3 Thrombophlebitis ... 330
6.4 Postthrombotisches Syndrom ... 331
6.5 Chronisch venöse Insuffizienz ... 333

7 Arteriovenöse Erkrankungen und Erkrankungen der Lymphgefäße ... 335
7.1 Arteriovenöse Fisteln ... 335
7.2 Lymph- und Lipödem ... 336
7.2.1 Lymphödem ... 336
7.2.2 Lipödem ... 338

Teil C Pneumologie

*M. Pfeifer, M. Schmidt**

1 Anatomie und Physiologie ... 341
1.1 Anatomie ... 341
1.1.1 Bronchialbaum und Lunge ... 341
1.1.2 Alveolen ... 342
1.1.3 Pleuraraum ... 342
1.2 Physiologie ... 343
1.2.1 Gasaustausch ... 343
1.2.2 Schutzmechanismen der Lunge ... 346

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2 Pneumologische Untersuchungsmethoden ... 348

2.1 Übersicht ... 348
2.2 Anamnese ... 348
2.3 Körperliche Untersuchung ... 349
2.3.1 Inspektion ... 349
2.3.2 Perkussion und Palpation ... 349
2.3.3 Auskultation ... 349
2.4 Labordiagnostik ... 350
2.5 Lungenfunktionsanalyse ... 351
2.5.1 Spirometrie und Fluss-Volumen-Diagramm ... 351
2.5.2 Ganzkörperplethysmografie ... 353
2.5.3 Inhalative Provokationstests ... 353
2.5.4 Diffusionskapazität ... 354
2.5.5 Compliance-Messung ... 354
2.5.6 Inspirationskraft ... 354
2.6 Blutgasanalyse ... 354
2.7 Spiroergometrie ... 355
2.8 Bildgebende Verfahren ... 355
2.8.1 Röntgen-Thorax-Übersicht ... 355
2.8.2 Computertomografie des Thorax ... 357
2.8.3 Weitere bildgebende Verfahren ... 357
2.9 Invasive Methoden ... 357
2.9.1 Bronchoskopie ... 357
2.9.2 Transthorakale Lungenbiopsie ... 358
2.9.3 Pleurapunktion ... 358
2.9.4 Thorakoskopie ... 360
2.10 Allergiediagnostik ... 360
2.11 Kardiologische Techniken in der Pneumologie ... 361

3 Leitsymptome ... 362

3.1 Allgemeines ... 362
3.2 Husten ... 362
3.3 Auswurf ... 364
3.4 Atemnot ... 365
3.5 Störungen des Atemrhythmus ... 367
3.6 Zyanose ... 368

4 Störungen der Atmungsregulation ... 369

4.1 Respiratorische Insuffizienz ... 369
4.1.1 Lungen-(parenchym-)versagen ... 369
4.1.2 Atempumpenversagen ... 370
4.2 Schlafapnoe-Syndrom ... 371
4.3 Hyperventilation ... 374

5 Krankheiten der unteren Atemwege ... 375

5.1 Akute Tracheobronchitis ... 375
5.2 Chronische Bronchitis und COPD ... 376
5.3 Lungenemphysem ... 382
5.4 Bronchiektasen (nicht zystische Fibrose assoziiert) 383
5.5 Mukoviszidose ... 385
5.6 Asthma bronchiale ... 386
5.6.1 Asthmaformen und deren Ätiologie ... 387
5.6.2 Pathogenese ... 389
5.6.3 Klinik und Komplikationen ... 389
5.6.4 Diagnostik ... 389
5.6.5 Differenzialdiagnose ... 391
5.6.6 Therapie ... 391
5.6.7 Prognose ... 394

6 Erkrankungen des Lungenparenchyms 395

6.1 Allgemeines ... 395
6.2 Infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms . 395
6.2.1 Pneumonien ... 395
6.2.2 Lungenabszess ... 404
6.2.3 Lungentuberkulose ... 404
6.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen ... 410
6.3 Nicht infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms (= interstitielle Lungenerkrankungen, ILD = diffuse Parenchymerkrankungen der Lunge, DPLD) ... 411
6.3.1 ILD durch inhalative Noxen ... 411
6.3.2 ILD durch nicht inhalative Noxen ... 415
6.3.3 ILD in Verbindung mit Systemerkrankungen ... 415
6.3.4 Idiopathische interstitielle Pneumonien ... 419

7 Erkrankungen der Lungenblutgefäße . 422

7.1 Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale ... 422
7.1.1 Lungenembolie (akute pulmonale Hypertonie) ... 422
7.1.2 Chronische pulmonale Hypertonie ... 427
7.2 Lungenödem ... 429
7.2.1 Nicht kardiales Lungenödem ... 429
7.2.2 Akutes Lungenversagen (ARDS) ... 430

8 Tumoren der Bronchien und der Lunge . 433

8.1 Gutartige Tumoren ... 433
8.2 Bronchialkarzinom ... 433
8.3 Karzinoidtumoren der Lunge ... 440
8.4 Lungenmetastasen ... 441

9 Erkrankungen von Pleura und Mediastinum ... 443

9.1 Pneumothorax ... 443
9.2 Pleuraerguss ... 445
9.3 Pleuramesotheliom ... 447
9.4 Mediastinitis ... 449
9.5 Mediastinalemphysem ... 450
9.6 Mediastinaltumoren ... 451
9.6.1 Thymome ... 451

10 Erkrankungen von Zwerchfell und Thoraxwand ... 453

10.1 Zwerchfellhernien ... 453
10.2 Zwerchfelllähmungen ... 453
10.3 Neuromuskuläre Erkrankungen ... 453
10.4 Singultus ... 454
10.5 Kyphoskoliose ... 454
10.6 Trichterbrust ... 454

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Teil D Säure-Basen-Haushalt

*M. Pfeifer, M. Schmidt**

1 Diagnostik der Störungen des Säure-Basen-Haushalts ... 457

1.1 Definition ... 457
1.2 Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts ... 457
1.3 Untersuchungsmethoden ... 457
1.4 Kompensationsmechanismen ... 458
1.5 Bewertungen der Befundkonstellationen ... 459

2 Metabolische und respiratorische Störungen ... 460

2.1 Metabolische Azidose ... 460
2.2 Metabolische Alkalose ... 462
2.3 Respiratorische Azidose ... 463
2.4 Respiratorische Alkalose ... 465
2.5 Typische Befunde bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts ... 465

Teil E Gastroenterologie

*S. Zeuzem, M. Schöffauer, W. Rösch**

1 Gastroenterologische Leitsymptome ... 469

1.1 Leitsymptome bei Erkrankungen von Mund, Mundhöhle und Rachen ... 469
1.2 Leitsymptome bei Erkrankungen des Ösophagus ... 470
1.2.1 Dysphagie ... 470
1.2.2 Weitere Leitsymptome bei Ösophaguserkrankungen ... 471
1.3 Leitsymptome bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes ... 472
1.3.1 Dyspepsie ... 472
1.3.2 Erbrechen ... 473
1.3.3 Bauchschmerz ... 474
1.3.4 Obstipation ... 479
1.3.5 Diarrhö ... 481
1.3.6 Blut im Stuhl ... 486
1.4 Leitsymptome bei Erkrankungen des Anorektums ... 487
1.4.1 Pruritus ani ... 487
1.4.2 Analinkontinenz (Stuhlinkontinenz) ... 487

2 Ösophagus ... 489

2.1 Anatomie und Physiologie ... 489
2.2 Diagnostische Methoden ... 490
2.2.1 Anamnese ... 490
2.2.2 Apparative Diagnostik ... 490
2.2.3 Sphinkterfunktionsdiagnostik ... 491
2.3 Funktionelle Motilitätsstörungen ... 491
2.3.1 Achalasie ... 491
2.3.2 Diffuser idiopathischer Ösophagusspasmus und hyperkontraktiler Ösophagus ... 494
2.4 Refluxkrankheit des Ösophagus (GERD) ... 495
2.5 Ösophagitis ... 499
2.6 Hiatushernie ... 500
2.7 Mallory-Weiss- und Boerhaave-Syndrom ... 501
2.8 Ösophagusdivertikel ... 502
2.9 Ösophaguskarzinom ... 503

3 Magen und Duodenum ... 507

3.1 Anatomie und Physiologie ... 507
3.2 Diagnostische Methoden ... 508
3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung ... 508
3.2.2 Apparative Diagnostik ... 509
3.2.3 Funktionsdiagnostik ... 509
3.3 Gastritis ... 510
3.3.1 Akute Gastritis ... 510
3.3.2 Chronische Gastritis ... 512
3.3.3 Spezielle Form der Gastritis – Morbus Ménétrier ... 515
3.4 Gastroduodenale Ulkuskrankheit ... 515
3.4.1 Chronische Ulzera ... 515
3.4.2 Akute Stressläsionen (Stressulkus) ... 523
3.5 Maligne Magentumoren ... 524
3.5.1 Magenkarzinom ... 524
3.5.2 Andere maligne Magentumoren ... 528
3.6 Benigne Magentumoren (Polypen) ... 528
3.7 Der operierte Magen ... 530
3.7.1 Anastomosenulkus, Rezidivulkus ... 531
3.7.2 Dumping-Syndrome ... 531
3.7.3 Postvagotomiesyndrome ... 532
3.7.4 Magenstumpfkarzinom ... 533
3.7.5 Syndrom der zuführenden Schlinge (Afferent-Loop-Syndrom), Syndrom der blinden Schlinge (Blind-Loop-Syndrom) ... 533
3.7.6 Metabolische Folgezustände nach Magenresektion 534
3.7.7 Weitere Folgezustände nach operativen Mageneingriffen ... 535

4 Dünndarm ... 536

4.1 Anatomie und Physiologie ... 536
4.2 Diagnostische Methoden ... 538
4.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung ... 538
4.2.2 Apparative Diagnostik ... 538
4.2.3 Funktionsdiagnostik ... 539
4.3 Malassimilationssyndrom ... 540
4.4 Glutensensitive Enteropathie ... 541
4.5 Morbus Whipple (Lipodystrophia intestinalis) ... 544
4.6 Enterales Eiweißverlust-Syndrom ... 545
4.7 Gallensäurenverlust-Syndrom ... 546
4.8 Kurzdarmsyndrom ... 547
4.9 Nahrungsmittelintoleranzen und -allergien ... 548
4.10 Laktoseintoleranz ... 549

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.11 Neuroendokrine Tumoren (NET) des Dünndarms (Karzinoid) ... 549
4.12 Angiodysplasien des (Dünn-)Darms ... 551
4.13 Vaskulär und ischämisch bedingte Darmerkrankungen ... 552
4.13.1 Akuter Mesenterialarterieninfarkt ... 552
4.13.2 Mesenterialvenenthrombose ... 554
4.13.3 Ischämische Kolitis ... 555

5 Dickdarm ... 556

5.1 Anatomie und Physiologie ... 556
5.2 Diagnostische Methoden ... 556
5.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung ... 556
5.2.2 Apparative Diagnostik ... 557
5.2.3 Laboruntersuchungen ... 558
5.3 Reizdarmsyndrom (RDS) ... 558
5.4 Enterokolitiden ... 559
5.4.1 Pseudomembranöse (Entero-)Kolitis ... 560
5.4.2 Strahlen(entero)kolitis ... 560
5.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) ... 561
5.6 Divertikelkrankheit ... 569
5.6.1 Divertikulose ... 569
5.6.2 Divertikulitis ... 570
5.7 Polypen und Polyposis coli ... 572
5.8 Kolorektales Karzinom ... 575

6 Anorektum ... 580

6.1 Allgemeines ... 580
6.2 Anatomie und Physiologie ... 580
6.3 Diagnostische Methoden ... 581
6.3.1 Körperliche Untersuchung ... 581
6.3.2 Apparative Diagnostik ... 581
6.4 Hämorrhoiden ... 581
6.5 Analkarzinom ... 583
6.6 Weitere Erkrankungen des Anorektums ... 583

7 Gastroenterologische Notfälle ... 585

7.1 Akutes Abdomen ... 585
7.2 Akute Appendizitis ... 585
7.3 Ileus ... 587
7.4 Gastrointestinale Blutung ... 589

Teil F Leber, Galle, Pankreas

A. Holstege, J. Pausch, W. Rösch**

1 Leber ... 595

1.1 Anatomie ... 595
1.1.1 Lage und makroskopischer Aufbau ... 595
1.1.2 Blutversorgung ... 595
1.1.3 Mikroskopischer Aufbau ... 595
1.2 Physiologie ... 597
1.2.1 Stoffwechselfunktionen ... 597
1.2.2 Weitere Funktionen ... 598
1.3 Leitsymptome ... 598
1.3.1 Ikterus ... 599
1.4 Diagnostische Methoden ... 600
1.4.1 Anamnese und Inspektion ... 600
1.4.2 Palpation und Perkussion ... 601
1.4.3 Labor ... 601
1.4.4 Bildgebende Verfahren ... 602
1.5 Virale Hepatitiden ... 603
1.5.1 Übersicht ... 603
1.5.2 Akute virale Hepatitiden ... 604
1.5.3 Chronische virale Hepatitiden ... 612
1.6 Autoimmune Hepatitiden (AIH) ... 618
1.7 Genetisch bedingte Lebererkrankungen ... 619
1.7.1 Hämochromatose ... 619
1.7.2 Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ... 622
1.7.3 α_1-Antitrypsinmangel ... 624
1.7.4 Porphyrien ... 625
1.8 Toxische und alimentäre Leberschäden ... 629
1.8.1 Alkoholische Leberschäden ... 629
1.8.2 Nicht alkoholische Fettleber ... 632
1.8.3 Arzneimittelbedingte Leberschädigungen ... 634
1.8.4 Leberschäden durch Nahrungsmittel ... 636
1.8.5 Leberschäden durch gewerbliche Gifte ... 636
1.9 Cholestatische Leberkrankheiten ... 636
1.9.1 Primär biliäre Cholangitis (PBC) ... 636
1.9.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ... 638
1.10 Lebererkrankungen in Verbindung mit einer Schwangerschaft ... 639
1.11 Leberzirrhose ... 639
1.11.1 Krankheitsbild der Leberzirrhose ... 639
1.11.2 Komplikationen der Leberzirrhose ... 644
1.12 Lebertumoren ... 653
1.12.1 Benigne Lebertumoren ... 653
1.12.2 Maligne Lebertumoren ... 653

2 Gallenwege und Gallenblase ... 655

2.1 Anatomie ... 655
2.2 Physiologie ... 655
2.3 Diagnostische Methoden ... 656
2.3.1 Sonografie/Endosonografie ... 656
2.3.2 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) ... 657
2.3.3 Perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC) ... 658
2.3.4 Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) ... 658
2.4 Cholestase ... 659
2.5 Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege ... 660
2.5.1 Cholezystitis ... 660
2.5.2 Cholelithiasis ... 662
2.5.3 Cholangitis ... 665
2.5.4 Gallenblasenkarzinome ... 666
2.5.5 Gallengangskarzinome ... 667
2.5.6 Gutartige Gallenblasen- oder Gallengangstumoren ... 668

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3 Pankreas ... 669

3.1 Anatomie ... 669
3.1.1 Pankreasanomalien ... 669
3.2 Physiologie ... 670
3.3 Diagnostische Methoden ... 670
3.3.1 Apparative Diagnostik ... 670
3.3.2 Funktionsdiagnostik ... 671
3.4 Erkrankungen des Pankreas ... 672
3.4.1 Pankreatitis ... 672
3.4.2 Pankreastumoren ... 682

Teil G Diabetologie und Stoffwechsel

1 Diabetologie ... 691

W. A. Mann, K.-H. Usadel, P. Wahl†

1.1 Diabetes mellitus ... 691
1.1.1 Physiologie ... 691
1.1.2 Epidemiologie ... 692
1.1.3 Klassifikation ... 692
1.1.4 Ätiopathogenese ... 693
1.1.5 Klinik ... 694
1.1.6 Diagnostik ... 695
1.1.7 Differenzialdiagnose ... 697
1.1.8 Komplikationen ... 697
1.1.9 Therapie ... 705
1.1.10 Langzeitprognosen ... 716
1.2 Hypoglykämien ... 716

2 Stoffwechsel ... 719

S. Fischli, K.-H. Usadel, P. Wahl†*

2.1 Störungen des Lipidstoffwechsels ... 719
2.1.1 Hyperlipoproteinämien ... 719
2.1.2 Seltene Formen von Hypolipoproteinämien ... 728
2.2 Störungen durch Über- und Untergewicht ... 729
2.2.1 Adipositas ... 729
2.2.2 Unterernährung ... 732
2.3 Störungen des Harnsäurestoffwechsels ... 732
2.3.1 Hyperurikämie und Gicht ... 732

Teil H Endokrinologie

1 Hypothalamus und Hypophyse ... 739

*S. Fischli, H.-U. Schweikert**

1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen ... 739
1.2 Diagnostische Methoden ... 740
1.2.1 Basalwerte ... 740
1.2.2 Funktionstests ... 740
1.2.3 Bildgebende Diagnostik ... 741
1.3 Erkrankungen des Hypothalamus ... 741
1.4 Erkrankungen der Hypophyse ... 742
1.4.1 Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens (HVL) ... 742
1.4.2 Endokrin inaktive Hypophysentumoren ... 755
1.4.3 Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens (HHL) ... 757

2 Schilddrüse ... 761

*S. Fischli, R. Ziegler**

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen ... 761
2.2 Diagnostische Methoden ... 763
2.2.1 Anamnese ... 763
2.2.2 Körperliche Untersuchung ... 763
2.2.3 Bildgebende Diagnostik ... 763
2.2.4 Feinnadelpunktion ... 765
2.2.5 Schilddrüsenfunktionsparameter ... 765
2.3 Struma ... 767
2.4 Hyperthyreose ... 769
2.4.1 Immunhyperthyreose ... 773
2.4.2 Endokrine Orbitopathie ... 776
2.4.3 Schilddrüsenautonomie ... 777
2.5 Hypothyreose ... 780
2.5.1 Primäre Hypothyreose ... 781
2.5.2 Sekundäre und tertiäre Hypothyreose ... 784
2.6 Thyreoiditis ... 784
2.6.1 Akute Thyreoiditis ... 785
2.6.2 Subakute Thyreoiditis (de Quervain) ... 785
2.6.3 Chronische Thyreoiditis (Hashimoto) ... 786
2.7 Schilddrüsenmalignom ... 787
2.7.1 Differenziertes Karzinom der Thyreozyten (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom) ... 788
2.7.2 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom ... 790
2.7.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom, MTC) ... 790

3 Störungen der Kalzium-Phosphat-homöostase und des Knochenstoffwechsels ... 792

*S. Fischli, R. Ziegler**

3.1 Physiologische Grundlagen ... 792
3.2 Diagnostische Methoden ... 794
3.2.1 Labor ... 794
3.2.2 Bildgebende Diagnostik ... 794

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen 795
3.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) 795
3.3.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) 800
3.3.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus 803
3.3.4 Hypoparathyreoidismus 803
3.4 Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels 808
3.4.1 Rachitis, Osteomalazie 808
3.4.2 Vitamin-D-Intoxikation 810
3.5 Weitere metabolische Knochenerkrankungen 810
3.5.1 Osteoporose 810
3.5.2 Morbus Paget 816

4 Nebennierenrinde (NNR) 818
S. Fischli, D. Klingmüller, H.-U. Schweikert**

4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen 818
4.2 Diagnostische Methoden 819
4.2.1 Hormonbestimmung 819
4.2.2 Funktionstests 820
4.3 Leitsymptom 820
4.3.1 Hirsutismus 820
4.4 Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) 821
4.4.1 Morbus Cushing 823
4.4.2 Peripheres Cushing-Syndrom 824
4.4.3 Ektopes Cushing-Syndrom 825
4.4.4 Iatrogenes Cushing-Syndrom 825
4.5 Hyperaldosteronismus 826
4.5.1 Primärer Hyperaldosteronismus 826
4.5.2 Sekundärer Hyperaldosteronismus 827
4.6 Nebennierenrindeninsuffizienz 827
4.6.1 Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise) 829
4.7 Inzidentalome der Nebennieren 830
4.8 Adrenogenitales Syndrom (AGS) 831

5 Nebennierenmark und pluriglanduläre Syndrome 833
*S. Fischli, R. Ziegler**

5.1 Nebennierenmark 833
5.1.1 Physiologische Grundlagen 833
5.1.2 Phäochromozytom/Paragangliom 833
5.1.3 Dysautonomie 837
5.2 Pluriglanduläre Syndrome 838
5.2.1 Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 838
5.2.2 Polyglanduläre Autoimmun-Syndrome (PAS) 841

Teil I Nephrologie
R. Veelken, T. Ditting

1 Anatomie und Physiologie 845
1.1 Vorbemerkung: 845
1.2 Makroskopischer Aufbau 845
1.3 Blutversorgung 845
1.4 Aufgaben der Niere 846
1.5 Mikroskopischer Aufbau 846
1.5.1 Nephron 846
1.6 Hormone und Enzyme – Rolle für die Nierenfunktion 854
1.6.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 854
1.6.2 Erythropoetin 855
1.6.3 Antidiuretisches Hormon (ADH) 855
1.6.4 Parathormon (PTH), Vitamin D 855

2 Leitsymptome und orientierende Einschätzung der Nierenfunktion 857
2.1 Leitsymptome 857
2.1.1 Schmerzen im Nierenlager 857
2.1.2 Beinödeme 857
2.1.3 Schäumender Urin – Proteinurie 857
2.1.4 Rötlicher Urin – Hämaturie 858
2.2 Einschätzung der Nierenfunktion 859

3 Nephrologische Diagnostik 861
3.1 Allgemeines 861
3.2 Urinuntersuchung 861
3.2.1 Urinstatus 861
3.2.2 Urinsediment 862
3.3 Blutuntersuchungen bei Nierenerkrankungen 869
3.3.1 Bestimmung der Retentionswerte 869
3.3.2 Weitere Laborparameter 871
3.4 Bildgebende Verfahren 871
3.4.1 Sonografie 871
3.4.2 Radiologie und Nuklearmedizin 873
3.4.3 Indikationen bildgebender Verfahren 873
3.5 Die feingewebliche Untersuchung (Nierenbiopsie) 874

4 Wichtige nephrologische Syndrome und deren klinische Einordnung 875
4.1 Klassifizierung der Ursachen von Nierenerkrankungen 875
4.2 Klinisches Vorgehen zur Abklärung einer Nierenerkrankung 875
4.3 Klinisch bedeutsame nephrologische Syndrome .. 877
4.3.1 Das Syndrom „Akutes Nierenversagen“ 877
4.3.2 Das „Nephrotische Syndrom“ 878
4.3.3 Das „Nephritische Syndrom“ 880
4.3.4 Das Syndrom „Interstitielle Nephritis“ 882
4.3.5 Das Syndrom „Postrenale Obstruktion“ 883
4.3.6 Das Syndrom „Terminale Niereninsuffizienz“ 883
4.3.7 Das Syndrom „Harnwegsinfekt bei chronischer Niereninsuffizienz“ 885

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

5 Akutes Nierenversagen ... 886

5.1 Grundlagen ... 886
5.2 Ätiopathogenese ... 886
5.2.1 Prärenales akutes Nierenversagen ... 887
5.2.2 Renales akutes Nierenversagen ... 890
5.2.3 Postrenales akutes Nierenversagen ... 892
5.3 Klinik und Komplikationen ... 893
5.4 Diagnostisches Vorgehen ... 894
5.4.1 Abgrenzung zwischen prärenalem und renalem ANV ... 894
5.4.2 Diagnostik bei postrenalem ANV ... 897
5.5 Therapie ... 898
5.5.1 Symptomatische Therapiemaßnahmen ... 898
5.5.2 Prophylaxe ... 900
5.6 Prognose ... 900

6 Glomerulopathien ... 901

6.1 Grundlagen ... 901
6.2 Glomerulopathien mit überwiegend nephrotischem Syndrom ... 901
6.2.1 Diabetische Nephropathie ... 902
6.2.2 Membranöse Glomerulonephritis ... 904
6.2.3 Minimal-Change-Glomerulopathie ... 906
6.2.4 Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ... 907
6.2.5 Amyloidose und Leichtkettenablagerung ... 909
6.3 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem Syndrom ... 912
6.3.1 IgA-Glomerulonephritis ... 912
6.3.2 Benigne Hämaturie ... 914
6.3.3 Alport-Syndrom ... 915
6.4 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem und nephrotischem Syndrom ... 916
6.4.1 Postinfektiöse Glomerulonephritis ... 916
6.4.2 Membranoproliferative Glomerulonephritis ... 918
6.4.3 Lupusnephritis ... 920
6.4.4 Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) ... 922
6.5 Chronische Glomerulonephritis ... 924

7 Tubulointerstitielle Erkrankungen ... 925

7.1 Grundlagen ... 925
7.2 Akute interstitielle Nephritis (AIN) ... 926
7.3 Akute Pyelonephritis ... 928
7.4 Chronische Pyelonephritis und Refluxnephropathie 928
7.5 Chronisch-interstitielle Nephritis durch Medikamente ... 929
7.5.1 Analgetikanephropathie ... 929
7.5.2 Chronisch-interstitielle Nephritis durch andere Medikamente ... 931
7.6 Zystische Erkrankungen der Niere ... 932
7.6.1 Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ... 932
7.6.2 Markschwammnieren ... 934
7.6.3 Nephronophthise – „Medullary Cystic Kidney Disease“ (NPH/MCKD) ... 935
7.6.4 Solitäre und multiple Zysten ... 935
7.7 Myelomniere ... 935
7.8 Nierenerkrankungen durch Harnsäure ... 937
7.8.1 Akute Nephropathie durch Harnsäure ... 938
7.8.2 Renale Harnsäuresteine ... 939
7.8.3 Chronische Uratnephropathie ... 939
7.9 Hyperkalzämische Nephropathie ... 940
7.10 Sarkoidose ... 940
7.10.1 Hyperkalzämische Nephropathie ... 940
7.10.2 Granulomatöse interstitielle Nephritis ... 941
7.11 Seltene Gründe einer tubulointerstitiellen Erkrankung ... 941

8 Gefäßerkrankungen mit Nierenbeteiligung ... 942

8.1 Allgemeines ... 942
8.2 Systemische Vaskulitiden ... 942
8.3 Kollagenosen ... 943
8.3.1 Nierenbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes ... 943
8.3.2 Nierenbeteiligung bei Sklerodermie ... 943
8.4 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ... 945
8.5 Niere in der Schwangerschaft und Präeklampsie ... 946
8.5.1 Physiologische Veränderungen der Nieren- und Kreislauffunktion ... 946
8.5.2 Präeklampsie ... 946
8.6 Thromboembolische Erkrankungen ... 950
8.7 Nierenrindennekrosen ... 952

9 Chronische/terminale Niereninsuffizienz ... 954

9.1 Definition ... 954
9.2 Epidemiologie ... 954
9.3 Ätiologie ... 954
9.4 Pathogenese ... 955
9.4.1 Glomeruläre Funktionsstörung ... 955
9.4.2 Tubuläre Funktionsstörung ... 955
9.5 Klinik ... 956
9.5.1 Urämische Intoxikation ... 957
9.5.2 Renale Anämie ... 958
9.5.3 Renale Osteopathie ... 958
9.6 Diagnostik ... 959
9.7 Therapie ... 959
9.7.1 Behandlung der Grunderkrankung ... 960
9.7.2 Antihypertensive Therapie ... 960
9.7.3 Eiweißrestriktion ... 960
9.7.4 Lipidsenkung ... 960
9.7.5 Normalisierung des Phosphat- und Kalziumstoffwechsels ... 961
9.7.6 Therapie der metabolischen Azidose ... 961
9.7.7 Dialysebehandlung ... 961
9.8 Verlauf und Prognose ... 961

10 Wasser- und Elektrolythaushalt ... 962

10.1 Wasserhaushalt ... 962
10.1.1 Verteilung des Körperwassers ... 962
10.1.2 Flüssigkeitsbilanz ... 965
10.1.3 Diagnostisches Vorgehen und Hydratationszustände ... 965

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

10.2 Elektrolythaushalt ... 967
10.2.1 Allgemeines ... 967
10.2.2 Natrium ... 967
10.2.3 Kalium ... 972
10.2.4 Kalzium ... 975
10.2.5 Phosphat ... 979
10.2.6 Magnesium ... 981

11 Nierenersatzverfahren und Nierentransplantation ... 983

11.1 Nierenersatzverfahren ... 983
11.1.1 Indikationen ... 983
11.1.2 Physikalische Prinzipien ... 983
11.1.3 Dialyseformen ... 984
11.2 Nierentransplantation (NTX) ... 990
11.2.1 Vorbereitung auf die Transplantation ... 990
11.2.2 Vermittlung einer Spenderniere ... 991
11.2.3 Implantation der Spenderniere ... 991
11.2.4 Immunsuppression ... 992

12 Nierentumoren ... 996

12.1 Allgemeines ... 996
12.2 Nierenzellkarzinom ... 996

13 Arterielle Hypertonie ... 1000

13.1 Grundlagen ... 1000
13.2 Primäre Hypertonie ... 1002
13.2.1 Genetische Prädisposition ... 1003
13.2.2 Manifestationsfaktoren ... 1003
13.2.3 Isolierte systolische Hypertonie (ISH) ... 1003
13.3 Sekundäre Hypertonie ... 1004
13.3.1 Renale Hypertonie ... 1004
13.3.2 Endokrine Hypertonie ... 1005
13.3.3 Bluthochdruck in der Schwangerschaft ... 1006
13.3.4 Sekundäre Hypertonie durch Medikamente und Genussmittel ... 1006
13.3.5 Sekundäre Hypertonie bei Schlafapnoe-Syndrom ... 1007
13.3.6 Sehr seltene Ursachen der sekundären Hypertonie 1007
13.4 Klinik ... 1007
13.4.1 Allgemeines ... 1007
13.4.2 Notfälle ... 1007
13.4.3 Folgeerkrankungen ... 1009
13.5 Diagnostik ... 1011
13.5.1 Anamnese ... 1011
13.5.2 Blutdruckmessung ... 1011
13.5.3 Körperliche Untersuchung ... 1013
13.5.4 Labor ... 1013
13.5.5 Apparative Diagnostik ... 1014
13.5.6 Risikoabschätzung ... 1015
13.6 Therapie ... 1016
13.6.1 Indikation ... 1016
13.6.2 Allgemeinmaßnahmen zur Blutdrucksenkung ... 1016
13.6.3 Medikamentöse Blutdruckeinstellung ... 1017
13.6.4 Besonderheiten in der Hochdrucktherapie ... 1020
13.6.5 Spezielle Therapieaspekte sekundärer Hypertonieformen ... 1022
13.7 Prognose und sozialmedizinische Bedeutung der Hypertonie ... 1023

Teil J Infektionskrankheiten

1 Grundlagen ... 1027

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

1.1 Epidemiologie ... 1027
1.2 Begriffsbestimmungen ... 1027
1.3 Erregerarten und krankmachende Eigenschaften ... 1027
1.4 Krankheitsverlauf ... 1028
1.5 Prävention, Prophylaxe ... 1028
1.5.1 Expositionsprophylaxe ... 1028
1.5.2 Impfungen ... 1029
1.6 Antimikrobielle Therapie ... 1031
1.6.1 Antibiotische Therapie ... 1031
1.6.2 Antivirale Therapie ... 1033
1.6.3 Antimykotische Therapie ... 1033
1.6.4 Antiparasitäre Therapie ... 1033

2 Diagnostische Methoden ... 1035

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

2.1 Übersicht ... 1035
2.2 Anamnese ... 1035
2.3 Körperliche Untersuchung und klinisches Bild ... 1035
2.4 Basis-Labordiagnostik ... 1035
2.5 Weiterführende Untersuchungen ... 1036
2.5.1 Erregernachweis ... 1036
2.6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und meldepflichtige Erkrankungen ... 1037

3 Leitsymptome ... 1039

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

3.1 Fieber ... 1039
3.2 Enanthem, Exanthem ... 1042
3.3 Lymphadenopathie ... 1043

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4 Bakterielle Infektionen 1044

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

4.1 Grundlagen 1044
4.1.1 Sepsis 1045
4.2 Aktinomykose 1046
4.3 Anthrax 1046
4.4 Bartonellose 1048
4.4.1 Katzenkratzkrankheit 1048
4.5 Borrelieninfektion 1048
4.5.1 Lyme-Borreliose 1048
4.6 Brucellosen 1050
4.7 Campylobacter-Infektionen 1051
4.8 Chlamydien-Infektionen 1052
4.8.1 Chlamydophila-psittaci-Infektion 1053
4.8.2 Chlamydia-pneumoniae-Infektionen 1054
4.8.3 Chlamydia-trachomatis-Infektionen 1054
4.9 Cholera 1055
4.10 Clostridien-Infektionen 1056
4.10.1 Botulismus 1056
4.10.2 Tetanus 1057
4.11 Diphtherie 1058
4.12 Escherichia-coli-Infektionen 1060
4.13 Gonorrhö 1061
4.14 Legionellose 1062
4.15 Leptospirosen 1063
4.16 Listeriose 1065
4.17 Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis 1065
4.18 Mykoplasmen-Infektionen 1069
4.18.1 Mycoplasma pneumoniae 1069
4.18.2 Urogenitale Mykoplasmen 1070
4.19 Q-Fieber 1070
4.20 Rickettsiosen und Ehrlichiosen 1072
4.21 Salmonellen-Enteritis 1073
4.22 Shigellen-Ruhr 1075
4.23 Staphylococcus-aureus-Infektion 1076
4.24 Streptokokken-Infektionen 1078
4.25 Syphilis 1081
4.26 Typhus und Paratyphus 1082
4.27 Yersiniosen 1084

5 Virusinfektionen 1087

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

5.1 Grundlagen 1087
5.2 Enterovirus-Infektionen 1087
5.2.1 Coxsackie-Viren 1087
5.2.2 ECHO-Viren 1089
5.2.3 Poliomyelitis-Viren 1089
5.3 Flavivirus-Infektionen 1090
5.3.1 Dengue-Fieber 1090
5.3.2 Gelbfieber 1092
5.3.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) 1092
5.4 Hochkontagiöse virale Fieber (z. B. Ebolafieber) 1093
5.5 „Grippaler Infekt“ 1094
5.6 Hantaviren-Infektionen 1095
5.7 Herpesviren-Infektionen 1096
5.7.1 Herpes-simplex-Infektionen 1096
5.7.2 Varizellen und Herpes zoster 1098
5.7.3 Mononucleosis infectiosa 1099
5.7.4 Zytomegalie 1100
5.8 Influenza 1101
5.9 Masern 1102
5.10 Noro- und Rotaviren-Infektion 1103
5.11 Tollwut 1104
5.12 HIV-Infektion und Aids 1105
K. Arastéh, H. Stocker, I. Knaevelsrud, M. Nürnberg, Ch. Scheurich, J. Schorck
5.12.1 Krankheitsphasen und Stadieneinteilung 1110
5.12.2 Opportunistische Erkrankungen 1113
5.12.3 Malignome 1118
5.12.4 Antiretrovirale Therapie 1119
5.12.5 Heilung 1121

6 Pilzinfektionen 1123

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

6.1 Grundlagen 1123
6.2 Aspergillose 1123
6.3 Kandidose 1124

7 Parasitäre Infektionen 1126

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

7.1 Grundlagen 1126
7.2 Protozoen-Infektionen 1126
7.2.1 Amöbiasis 1126
7.2.2 Giardiasis 1128
7.2.3 Leishmaniosen 1129
7.2.4 Malaria 1131
7.2.5 Toxoplasmose 1136
7.2.6 Trypanosomiasis 1137
7.3 Helminthen-Infektionen 1138
7.3.1 Zestoden-Infektionen 1139
7.3.2 Nematoden-Infektionen 1141
7.3.3 Trematoden-Infektionen 1144

8 Creutzfeld-Jakob-Krankheit und Prionenerkrankungen 1146

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Teil K Hämatologie

*A. Matzdorff, M. Duckert, D. Fritze**

1 Hämatologisch relevantes Grundlagenwissen 1151

1.1 Die Blutzellen 1151
1.1.1 Überblick 1151
1.1.2 Erythrozyten 1151
1.1.3 Leukozyten 1153
1.1.4 Thrombozyten 1155
1.2 Der Eisenstoffwechsel 1155
1.3 Der Stoffwechsel von Folsäure und Cobalamin (Vitamin B_{12}) 1158

2 Hämatologische Untersuchungsmethoden 1159

2.1 Blutbild 1159
2.2 Blutausstrich 1160
2.2.1 Indikation, Methodik und Bewertung 1160
2.2.2 Morphologische Veränderungen der Erythrozyten und Leukozyten 1161
2.2.3 Quantitative Veränderungen der granulozytären Reifungsstufen 1163
2.3 Retikulozytenzählung 1163
2.4 Knochenmarkuntersuchung 1164
2.4.1 Knochenmarkaspiration 1164
2.4.2 Knochenmarkbiopsie 1165

3 Erkrankungen der Erythrozyten 1166

3.1 Leitbefunde 1166
3.1.1 Anämie 1166
3.1.2 Polyglobulie (Polyzythämie) 1168
3.2 Häufige Anämieformen 1170
3.2.1 Blutungsanämie 1170
3.2.2 Eisenmangelanämie 1172
3.2.3 Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäuremangelanämie 1175
3.2.4 Sideroblastische Anämie 1179
3.2.5 Renale Anämie 1179
3.2.6 Hepatogene Anämie 1180
3.2.7 Entzündungs- oder Tumoranämie 1181
3.2.8 Aplastische Anämie 1182
3.2.9 Pure Red Cell Aplasia und amegakaryozytäre Thrombozytopenie 1184
3.2.10 Hämolytische Anämien 1184

4 Erkrankungen der Leukozyten 1201

4.1 Übersicht 1201
4.2 Leitbefunde 1201
4.2.1 Leukozytose 1201
4.2.2 Leukozytopenie 1203
4.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN) 1205
4.3.1 Chronische myeloische Leukämie (CML) 1206
4.3.2 Polycythaemia vera (PV) 1210
4.3.3 Essenzielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET) 1214
4.3.4 Primäre Myelofibrose (PM) 1215
4.4 Myelodysplastische Syndrome (MDS) 1217
4.5 Leukämien 1221
4.5.1 Akute Leukämien 1221
4.5.2 Chronische Leukämien 1235
4.6 Maligne Lymphome 1235
4.6.1 Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose) 1235
4.6.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 1243
4.7 Monoklonale Gammopathien 1257
4.7.1 Multiples Myelom (MM) 1257
4.8 Seltene leukozytäre Erkrankungen 1264
4.8.1 Proliferative Erkrankungen der Mastzellen (Mastozytose) 1264
4.8.2 Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH) 1264
4.8.3 Castleman-Erkrankung 1265

5 Erkrankungen der Thrombozyten 1266

5.1 Grundlagen 1266
5.2 Thrombozytopenien 1266
5.2.1 Hereditäre Thrombozytopenien 1268
5.2.2 Erworbene Thrombozytopenien 1269
5.2.3 Hereditäre Thrombozytopathien 1275
5.3 Thrombozytose 1276

6 Erkrankungen der Milz 1277

6.1 Grundlagen 1277
6.2 Leitsymptom: Splenomegalie 1277
6.3 Milzverlust (Asplenie) 1279

7 Spezielle hämatologische Therapie 1280

7.1 Stammzelltransplantation 1280
7.1.1 Grundlagen 1280
7.1.2 Durchführung 1281
7.1.3 Komplikationen 1281
7.1.4 Prognose 1282
7.2 Transfusionstherapie 1283
7.2.1 Gewinnung der Blutkomponenten 1283
7.2.2 Konservierung und Lagerung 1283
7.2.3 Die wichtigsten Blutkomponenten und ihre Indikationen 1283
7.2.4 Serologische Untersuchung der Blutkomponenten 1284
7.2.5 Durchführung der Transfusion 1284
7.2.6 Komplikationen 1285

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Teil L Hämostaseologie

*M. Spannagl, J. Harenberg**

1 Physiologie der Hämostase ... 1291

1.1 Allgemeines ... 1291
1.2 Blutstillung (primäre Hämostase) ... 1291
1.2.1 Thrombozytenadhäsion ... 1291
1.2.2 Thrombozytenaggregation ... 1291
1.3 Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) ... 1292
1.3.1 Komponenten und Ablauf ... 1292
1.3.2 Physiologische Gerinnungsinhibitoren ... 1293
1.4 Fibrinolyse ... 1293
1.4.1 Aktivierung der Fibrinolyse ... 1293
1.4.2 Physiologische Inhibitoren ... 1294

2 Diagnostik bei hämorrhagischer Diathese ... 1295

2.1 Basisdiagnostik ... 1295
2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung ... 1295
2.1.2 Labordiagnostik ... 1296
2.2 Weiterführende Diagnostik ... 1297
2.2.1 Untersuchungsmethoden im Überblick ... 1297
2.2.2 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert vermindertem Quick-Wert ... 1298
2.2.3 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert verlängerter aPTT ... 1298
2.2.4 Weiterführende Diagnostik bei Thromboseneigung (Thrombophilie) ... 1300

3 Hämostaseologische Erkrankungen ... 1301

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen ... 1301
3.1.1 Hereditäre Vasopathien ... 1301
3.1.2 Erworbene Vasopathien ... 1302
3.2 Immunologische Erkrankungen mit thrombohämorrhagischem Syndrom ... 1303
3.2.1 Behçet-Syndrom ... 1303
3.2.2 Medikamentös induzierte Vaskulitis ... 1303
3.2.3 Thrombohämorrhagisches Syndrom nach kardiopulmonalen Operationen ... 1304
3.3 Plasmatisch bedingte Hämostasestörungen (Koagulopathien) ... 1304
3.3.1 Kongenitale Defektkoagulopathien durch Faktorenmangel ... 1305
3.3.2 Hemmkörperhämophilie ... 1308
3.3.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Verbrauchskoagulopathie ... 1309
3.3.4 Hämostasestörungen bei Lebererkrankungen ... 1312
3.3.5 Nephrogene Koagulopathie ... 1313
3.3.6 Hämostasestörungen bei Tumorerkrankungen ... 1314

4 Antithrombotische und thrombolytische Therapie ... 1316

4.1 Antithrombotische Therapie ... 1316
4.1.1 Parenterale Antikoagulation ... 1316
4.1.2 Orale Antikoagulanzien ... 1319
4.2 Thrombolytische Therapie (Fibrinolytika) ... 1321
4.2.1 Thrombolytische Substanzen ... 1322

Teil M Immunologie

R. E. Voll, H.-W. Baenkler

1 Das Immunsystem – Aufbau und Funktion ... 1327

1.1 Aufgaben und Entwicklung ... 1327
1.2 Immunreaktion ... 1328
1.2.1 Effektormechanismen ... 1329
1.2.2 Kooperative Mechanismen ... 1331
1.2.3 Pathogene und permissive Immunreaktionen ... 1333
1.3 Genetik ... 1333
1.4 Einflüsse auf das Immunsystem ... 1334

2 Immunkrankheiten ... 1335

2.1 Grundlagen ... 1335
2.2 Regeln ... 1336
2.3 Diagnostik ... 1337
2.3.1 Allgemeine Regeln zur Diagnostik ... 1337
2.3.2 Diagnostische Stufenpläne ... 1338
2.4 Prophylaxe und Therapie ... 1339
2.4.1 Prinzipien ... 1339
2.4.2 Therapeutische Möglichkeiten ... 1339
2.5 Hypersensitivitätssyndrome ... 1342
2.5.1 Allergien ... 1342
2.5.2 Autoimmunkrankheiten ... 1343
2.6 Immunmangelzustände und Immundefekte ... 1345

3 Transplantation und Transfusionsmedizin ... 1348

3.1 Transplantation ... 1348
3.2 Transfusionsmedizin ... 1350

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Teil N Rheumatologie

R. E. Voll, H.-W. Baenkler

1 Allgemeines ... 1353

1.1 Definition und Einteilung ... 1353
1.2 Diagnostik, Differenzialdiagnosen und Therapie ... 1353
1.3 Leitsymptom Gelenkschmerz ... 1356

2 Erkrankungen mit vorwiegend arthritischem Charakter ... 1357

2.1 Rheumatoide Arthritis (RA) ... 1357
2.1.1 Sonderformen der rheumatoiden Arthritis ... 1365
2.2 Spondyloarthritiden (SpA) ... 1366
2.2.1 Reaktive Arthritis (ReA) ... 1367
2.2.2 Ankylosierende Spondylitis (AS) ... 1369
2.2.3 Psoriasis-Arthritis (PsoA) ... 1372
2.2.4 Sonderformen der Spondyloarthritiden ... 1373

3 Systemische Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenosen) ... 1374

3.1 Grundlagen ... 1374
3.2 Systemischer Lupus erythematodes (SLE) ... 1375
3.3 Systemische Sklerose (SSc) ... 1381
3.4 Sjögren-Syndrom ... 1385
3.5 Immunvermittelte Myopathien: Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörperchen-Myositis, nekrotisierende autoimmune Myopathie ... 1386
3.6 Mischkollagenose, Überlappungssyndrom und undifferenzierte Kollagenose ... 1390

4 Primäre Vaskulitiden ... 1392

4.1 Grundlagen ... 1392
4.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße ... 1393
4.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose) ... 1393
4.2.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA) ... 1396
4.2.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom) ... 1396
4.3 Nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße ... 1398
4.3.1 Purpura Schoenlein-Henoch ... 1398
4.3.2 Kryoglobulinämische Vaskulitis ... 1400
4.3.3 Hypersensitive Vaskulitis, leukozytoklastische Vaskulitis bzw. Vasculitis allergica ... 1400
4.4 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße ... 1401
4.4.1 Klassische Panarteriitis nodosa (cPAN) ... 1401
4.4.2 Kawasaki-Syndrom ... 1402
4.5 Vaskulitiden großer Gefäße ... 1403
4.5.1 Takayasu-Arteriitis ... 1403
4.5.2 Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica (PMR) ... 1404
4.6 Weitere Vaskulitisformen ... 1407
4.6.1 Antiphospholipidsyndrom (APS) ... 1407
4.6.2 Morbus Behçet ... 1408

5 Weitere Immunerkrankungen ... 1410

5.1 Autoinflammatorische Syndrome ... 1410
5.2 Weitere Immunerkrankungen ... 1411
5.2.1 Eosinophile Fasziitis ... 1411
5.2.2 Pannikulitis ... 1412
5.2.3 Rezidivierende Polychondritis ... 1413
5.2.4 IgG4-assoziierte Erkrankungen ... 1414
5.2.5 Sarkoidose ... 1414

Teil O Psychosomatische Medizin

W. Herzog, Ch. Nikendei, B. Löwe

1 Allgemeine Psychosomatik ... 1417

1.1 Entwicklungslinien der Psychosomatik ... 1417
W. Herzog
1.1.1 Integrierte internistische Psychosomatik ... 1417
1.1.2 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie ... 1418
1.2 Diagnostik ... 1419
1.2.1 Allgemeines ... 1419
W. Herzog, B. Löwe
1.2.2 Patient-Arzt-Interaktion ... 1419
W. Herzog
1.2.3 Anamneseformen ... 1419
Ch. Nikendei
1.2.4 Diagnostische Kriterien ... 1421
B. Löwe
1.3 Therapie ... 1421
1.3.1 Auswahl der geeigneten Therapie ... 1421
B. Löwe
1.3.2 Psychotherapie ... 1422
W. Herzog
1.3.3 Körperorientierte Therapieverfahren ... 1425
A. Zastrow
1.3.4 Psychopharmakotherapie ... 1426
M. Schwab

2 Spezielle Psychosomatik ... 1429

2.1 Depressive Störungen in der Inneren Medizin ... 1429
B. Löwe
2.2 Angststörungen in der Inneren Medizin ... 1431
*Th. Müller-Tasch, N. Loßnitzer**
2.3 Funktionelle und somatoforme Störungen ... 1432
N. Sauer

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.4 Essstörungen ... 1436
B. Löwe
2.4.1 Anorexia nervosa ... 1436
2.4.2 Bulimia nervosa ... 1437
2.4.3 Binge-Eating-Störung ... 1438
2.5 Chronische Schmerzstörungen ... 1439
Ch. Bieber, W. Eich
2.5.1 Fibromyalgie-Syndrom ... 1442
2.6 Der suizidale Patient ... 1444
Ch. Nikendei, W. Herzog
2.7 Der Patient in der Onkologie ... 1446
M. Keller
2.8 Der Patient in der Kardiologie ... 1448
Th. Müller-Tasch
2.9 Der transplantierte Patient ... 1449
B. Schlehofer, S. Zipfel

Teil P Geriatrie

J.-M. Hahn

1 Grundlagen ... 1453
1.1 Demografische Entwicklung ... 1453
1.2 Grundbegriffe ... 1454
1.2.1 Geriatrie – Gerontologie ... 1454
1.2.2 Der geriatrische Patient ... 1454
1.3 Physiologische Altersveränderungen ... 1454
1.3.1 Allgemeine Kennzeichen des Alterns ... 1454
1.3.2 Veränderungen der Organsysteme im Alter ... 1454
1.4 Grundlagen der geriatrischen Diagnostik und Therapie ... 1456
1.4.1 Geriatrische Versorgungsstrukturen ... 1456
1.4.2 Geriatrisches Assessment ... 1456
1.4.3 Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie ... 1457
1.4.4 Grundlagen der Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten ... 1457
1.5 Geriatrische Rehabilitation ... 1459
1.5.1 Interdisziplinäre rehabilitative Therapie ... 1459
1.6 Ethische und rechtliche Aspekte in der Behandlung geriatrischer Patienten ... 1460
1.6.1 Pflegeversicherungsrecht ... 1460
1.6.2 Beurteilung der Pflegebedürftigkeit und Pflegegrade ... 1460
1.6.3 Gesetzliche Betreuung ... 1460
1.6.4 Vorsorgevollmacht ... 1460
1.6.5 Freiheitsentziehende Maßnahmen ... 1460
1.6.6 Patientenverfügung ... 1461

2 Häufige geriatrische Syndrome ... 1462
2.1 Praktische Bedeutung geriatrischer Syndrome ... 1462
2.2 Mobilitätseinschränkung – Sturzneigung ... 1462
2.3 Demenz ... 1464
2.4 Akuter Verwirrtheitszustand ... 1466
2.5 Depressionen ... 1467
2.6 Harninkontinenz ... 1468
2.7 Stuhlinkontinenz ... 1469
2.8 Obstipation ... 1469
2.9 Mangelernährung ... 1469
2.10 Dekubitus ... 1471

Teil Q Laboratoriumsdiagnostik und Referenzbereiche

H. S. Füeßl

1 Laboratoriumsdiagnostik ... 1475
1.1 Grundlagen ... 1475
1.1.1 Rationale Verwendung und Beurteilung von Labordaten ... 1475
1.2 Weg zum Laborbefund ... 1475
1.2.1 Allgemeines ... 1475
1.2.2 Präanalytische Phase ... 1475
1.2.3 Analytik und analytische Beurteilung ... 1477
1.2.4 Medizinische Beurteilung ... 1477

2 Referenztabellen ... 1478

Sachverzeichnis ... 1503

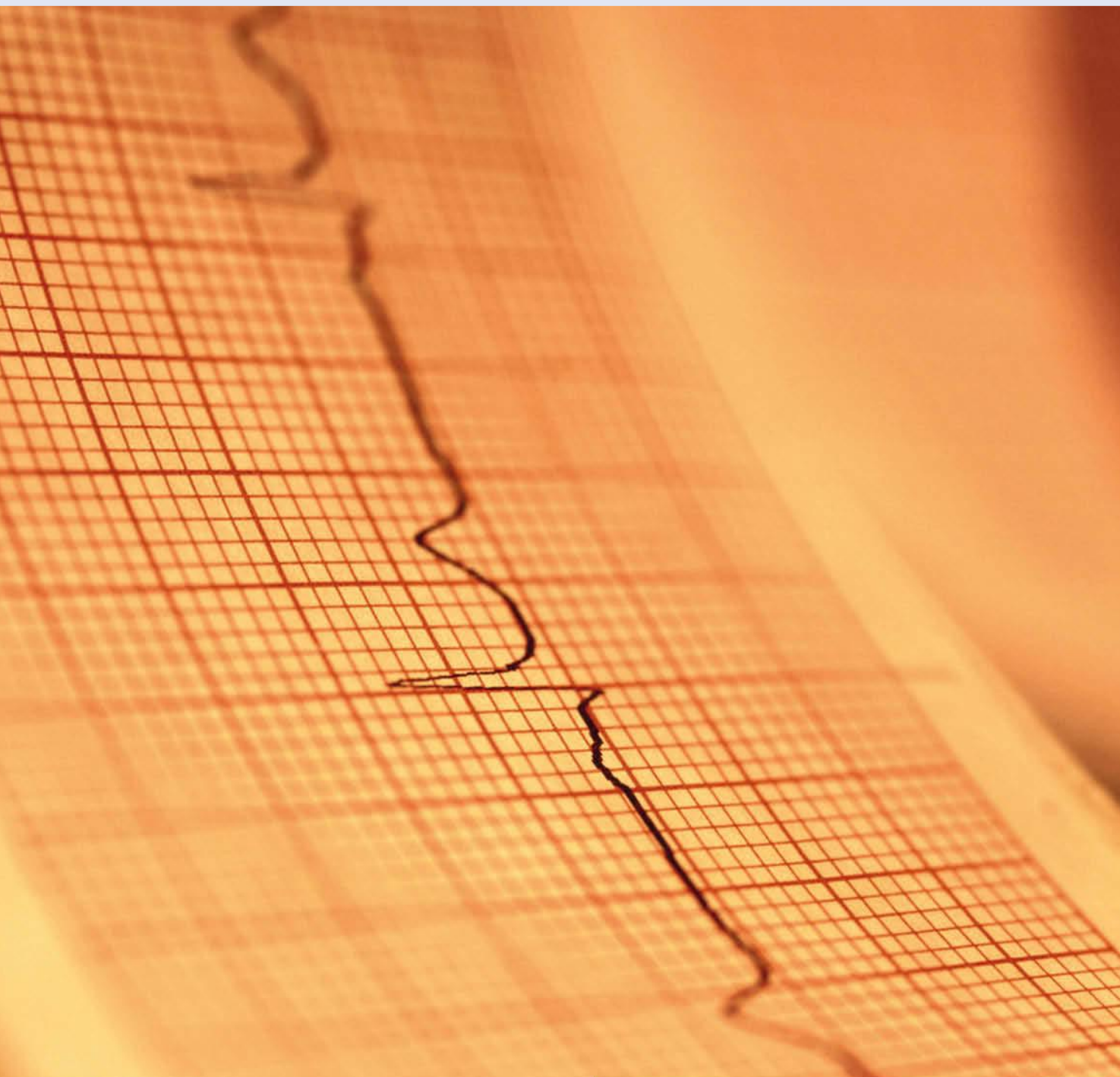
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Kardiologie

A

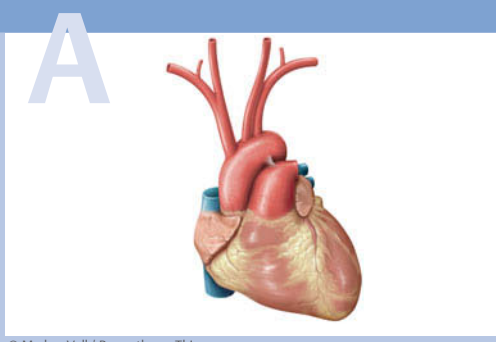


e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1 Anatomie und Physiologie

1.1 Anatomie 29
1.2 Physiologie 32



© Markus Voll / Prometheus. Thieme

*R. Köster, Ch. W. Hamm**

1.1 Anatomie

1.1.1 Entwicklung

Das Gewebe der **Herzanlage** entstammt, wie alle Bestandteile des Herz-Kreislauf-Systems, dem **Mesoderm**. Das Herz entwickelt sich aus dem **Herzschlauch**, der sich bis zum Ende des 1. Lebensmonats verlängert und zur Herzschleife faltet. Aus der Herzschleife entsteht durch **Septierungsvorgänge** bis zur 7. Woche die Herzstruktur mit vier Höhlen. Der Schlunddarm (die Anlage des Pharynx) wird von sechs paarigen **Kiemenbogenarterien** eingefasst, die sich zurückbilden oder an ihre entsprechende Position wandern und sich in Teile der großen Arterien umwandeln. In der Embryonalzeit werden drei **Venensysteme** angelegt. Aus einem, den **Kardinalvenen**, gehen die Vv. cavae hervor.

1.1.2 Blutkreislauf prä- und postpartal

Präpartal strömt das Blut aus der Plazenta zum rechten Vorhof.
Von dort fließt es entweder zum rechten Ventrikel, über die Pulmonalarterie und den offenen Ductus arteriosus in die deszendierende Aorta, oder es passiert das Foramen ovale und fließt direkt zum linken Vorhof und über den linken Ventrikel in den systemischen Kreislauf. Der pulmonale Widerstand ist in utero hoch, sodass das Blut zum größten Teil durch den offenen Ductus arteriosus und **nicht** durch die **Lunge** fließt. Zum Zeitpunkt der **Geburt** fällt der pulmonale Gefäßwiderstand, die Lunge wird stärker durchblutet und der Ductus arteriosus schließt sich (Abb. **A-1.1**). Durch den höheren Druck im linken Vorhof wird das Foramen ovale nach der Geburt zunächst funktionell, dann anatomisch verschlossen.

1.1.3 Herzbinnenräume

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, das den Blutkreislauf durch Pumpaktionen unterhält. Es besteht aus **vier** funktionell gekoppelten **Höhlen**, die in **zwei Vorhöfe** und **zwei Kammern** unterteilt sind. Ein Septum trennt die rechte und die linke Herzhälfte, die jeweils aus einem Vorhof und einer Kammer bestehen (Abb. **A-1.2a**). Die rechte Herzhälfte unterhält den Lungenkreislauf, den sog. „kleinen Kreislauf", das Niederdrucksystem (S. 249), während die linke Herzhälfte den Körperkreislauf, den sog. „großen Kreislauf", das Hochdrucksystem (S. 249), aufrechterhält. Dementsprechend weist der linke Ventrikel im Vergleich zum rechten eine stärkere Muskulatur auf.
Die obere und untere V. cava münden in den rechten Vorhof, die Pulmonalvenen münden in den linken Vorhof. Aus dem rechten Ventrikel entspringt der Truncus pulmonalis, aus dem linken Ventrikel die Aorta.

1.1.4 Aufbau der Herzwand und des Erregungsleitungssystems

Die Herzwand besteht aus Endokard, Myokard und Epikard.
Das **Endokard** kleidet die Hohlräume des Herzens vollständig aus und besteht aus einer Endothelzellschicht und der Basalmembran. Durch subendokardiales Bindegewebe ist das Endokard mit dem Myokard verbunden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.1 Anatomie

1.1.1 Entwicklung

Das **Herzgewebe** stammt aus dem **Mesoderm**. Das Herz entwickelt sich aus dem **Herzschlauch**. Durch **Septierung** entstehen die vier Höhlen der Herzanlage. Die großen Arterien entstammen den **Kiemenbogenarterien**, die Vv. cavae den **Kardinalvenen**.

1.1.2 Blutkreislauf prä- und postpartal

Präpartal strömt Blut aus der Plazenta zum rechten Vorhof. In den Systemkreislauf gelangt es über rechten Ventrikel, Pulmonalarterie, offenen Ductus arteriosus oder Foramen ovale, linken Vorhof und Ventrikel.
Der pulmonale Widerstand ist in utero hoch, der größte Teil des Blutes **umgeht** die **Lunge**. Er fällt **postpartal**, die Perfusion nimmt zu und der Ductus arteriosus sowie das Foramen ovale verschließen sich (Abb. **A-1.1**).

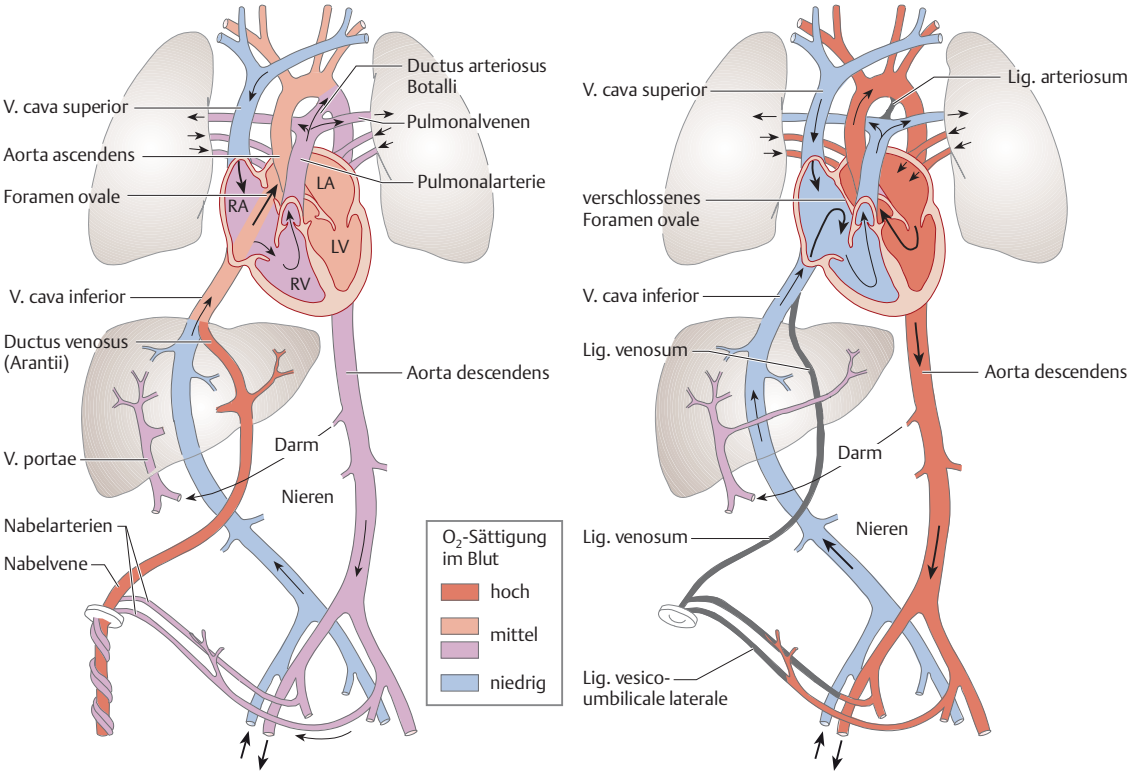
1.1.3 Herzbinnenräume

Das Herz besteht aus **zwei Vorhöfen** und **zwei Kammern**. Ein Septum trennt die rechte und die linke Herzhälfte (Abb. **A-1.2a**). Die rechte Herzhälfte unterhält den Lungenkreislauf, während die linke den Körperkreislauf aufrechterhält.
Die V. cava mündet in den rechten Vorhof, die Pulmonalvenen münden in den linken Vorhof. Aus dem rechten Ventrikel entspringt der Truncus pulmonalis, aus dem linken die Aorta.

1.1.4 Aufbau der Herzwand und des Erregungsleitungssystems

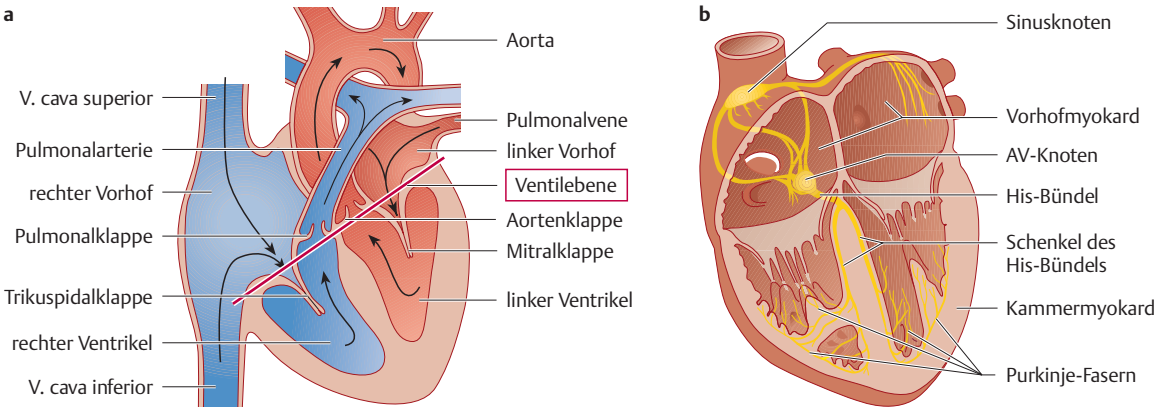
Das **Endokard**, bestehend aus Endothelzellen und Basalmembran, kleidet das gesamte Herz aus.

A-1.1 Schematische Darstellung des prä- und postpartalen Kreislaufs



(nach: Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

A-1.2 Das Herz



a Blick auf die vier Herzkammern, die Richtung des Blutstroms ist mit Pfeilen gekennzeichnet.
b Erregungsbildungs- und -leitungssystem.

(nach: van den Berg, F. (Hrsg.): Angewandte Physiologie Band 2, Thieme; 2005)

Die vier **Herzklappen** sind Differenzierungen des Endokards. Zwischen den Vorhöfen und den Kammern liegen die **Trikuspidal-** und **Mitralklappe** (Atrioventrikular-/Segelklappen), deren Ränder über Sehnenfäden (Chordae tendineae) mit Papillarmuskeln verbunden sind. Die **Pulmonalklappe** liegt am Ansatz der A. pulmonalis und die **Aortenklappe** am Aortenansatz (Semilunar-/Taschenklappen). Die Herzklappen liegen in der Ventilebene.

Die vier **Herzklappen** sind Differenzierungen des Endokards. Funktionell handelt es sich bei ihnen um Ventile, welche die Strömungsrichtung des Blutes während der Herzaktion bestimmen. Die Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) liegen zwischen Vorhof und Ventrikel. Im rechten Herzen befindet sich an dieser Stelle die 3-segelige **Trikuspidalklappe** und im linken Herzen die 2-segelige **Mitralklappe**. Die Ränder der Segelklappen sind über Sehnenfäden (Chordae tendineae) mit **Papillarmuskeln** verbunden. Zwischen dem rechten Ventrikel und der A. pulmonalis liegt am Ansatz der A. pulmonalis die **Pulmonalklappe**, zwischen linkem Ventrikel und Aortenansatz die **Aortenklappe**. Diese beiden Klappen werden auch als Taschen- oder Semilunarklappen bezeichnet. Sie werden jeweils aus drei Klappenanteilen gebildet. Alle vier

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Herzklappen liegen in der sogenannten **Ventilebene**. Zur Öffnung und Schließung der Klappen während des Herzzyklus s. Abb. **A-1.6**.
Das **Myokard** besteht aus Herzmuskelgewebe. Die Herzmuskelzellen sind zu Bündeln geordnet, die einen schraubenförmigen Verlauf aufweisen. Diese Anordnung ermöglicht eine effiziente und gleichmäßige Kontraktion der gesamten Kammer während der Systole.
Die Herzmuskulatur weist eine Querstreifung auf, die durch die Anordnung von **Aktin- und Myosinfilamenten** (s. Abb. **A-1.4**) in den Muskelzellen entsteht. Die Herzmuskelzellen sind im Bereich der **Glanzstreifen** (Disci intercalares) mechanisch und elektrisch miteinander verbunden. Der Zellhaftung dienen Fasciae adhaerentes und Desmosomen, die elektrische Kopplung entsteht durch adhäsive Kontakte („gap junctions"). Sie erlauben eine schnelle Fortleitung von Aktionspotenzialen (S. 34) im gesamten Myokard.
Die Erregung des Herzmuskels erfolgt durch spezialisierte Herzmuskelfasern, die morphologisch und funktionell von der Arbeitsmuskulatur unterscheidbar sind und das **Erregungsbildungs- und -leitungssystem** bilden (Abb. **A-1.2b**). Dieses System hat autonome Aktivität und besteht aus verschiedenen Anteilen, die normalerweise nacheinander erregt werden:

- Der **Sinusknoten** (S. 35), von dem der Impuls für eine Herzaktion ausgeht, liegt in der Wand des rechten Vorhofs im Winkel zwischen Vena cava superior und rechtem Herzohr.
- Der **Atrioventrikularknoten** (AV-Knoten) liegt im mittleren Septum interatriale basisnah oberhalb der Trikuspidalklappe.
- Sinus- und AV-Knoten sind außer über die Arbeitsmuskulatur durch **drei internodale Leitungsbahnen** verbunden.
- Die weitere Erregungsleitung erfolgt im **His-Bündel**, das auf dem Septum interventriculare „reitet" und sich in den rechten und den linken **Kammerschenkel** (Tawara-Schenkel) aufteilt.
- Funktionell kann das linke Leitungsbündel in einen anterioren und einen posterioren Schenkel unterteilt werden.
- Die Kammerschenkel ziehen subendokardial zur Herzspitze und verzweigen sich in die **Purkinje-Fasern**, von deren Enden aus sich die Erregung über die Kammermuskulatur ausbreitet.

Das **Epikard** entspricht der dem Myokard anliegenden **Lamina visceralis des Perikards** (Herzbeutel). Der **Herzbeutel** besteht zum Teil aus bindegewebigen Fasern und ist deshalb praktisch nicht dehnbar. Er verhindert so auch die passive Überdehnung des Herzens in der Diastole.
Das **Perikard** umfasst das Herz samt der herznahen Gefäßabschnitte. Es besteht aus einer **viszeralen** und einer **parietalen** Lamina, zwischen denen sich ein mit seröser Flüssigkeit gefüllter Spaltraum befindet. Die Serosaüberzüge des Perikards ermöglichen ein reibungsarmes Gleiten des Herzens während der Systole und Diastole.
Das **Herzskelett** besteht aus straffen Bindegeweberingen zwischen den Vorhöfen und Kammern und entspricht topografisch der Ventilebene. Die Muskulatur der Vorhöfe und Kammern setzt am Herzskelett an und steht **nicht** in kontinuierlicher Verbindung. Lediglich das Erregungsleitungssystem, das His-Bündel, und bei einigen Menschen **akzessorische Leitungsbahnen**, durchlaufen das unerregbare Bindegewebe.

1.1.5 Blutversorgung

Die arterielle Versorgung des Herzens erfolgt über zwei große **Herzkranzgefäße**, die **rechte und die linke Koronararterie**, die unmittelbar oberhalb der Aortenklappe aus der Aorta entspringen (Abb. **A-1.3**). Je nach Dominanz der Gefäße bei der Versorgung des Myokards unterscheidet man zwischen drei **Versorgungstypen**.
Beim **ausgeglichenen Versorgungstyp** (ca. 70 %) versorgt:

- die **rechte Koronararterie** (RCA) den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel sowie das hintere Drittel des interventrikulären Septums und die Hinterwand, zudem versorgen ihre Äste den Sinus- und AV-Knoten;
- die **linke Koronararterie** (LCA) teilt sich in den R. interventricularis anterior (RIVA) und den R. circumflexus (RCX).

Im **Myokard** sind die Herzmuskelzellen in schraubenförmig verlaufenden Bündeln angeordnet.

Die Querstreifung der Herzmuskulatur entsteht durch intrazelluläre **Aktin-** und **Myosinfilamente**. Diese schieben sich bei einer Kontraktion übereinander.
Im Bereich der **Glanzstreifen** sind die Herzmuskelzellen mechanisch und elektrisch verbunden.

Die Erregung des Herzmuskels erfolgt durch spezialisierte Herzmuskelfasern, die morphologisch und funktionell von der Arbeitsmuskulatur unterschieden werden können. Sie bilden das **Erregungsbildungs-** und **-leitungssystem**, das autonome Aktivität aufweist (Abb. **A-1.2b**).
Es besteht aus dem **Sinusknoten**, von dem normalerweise die Erregung für die Herzaktion ausgeht, dem **Atrioventrikularknoten** (AV-Knoten), den **internodalen Bahnen** und dem **His-Bündel**, das sich in die **Kammerschenkel** (Tawara-Schenkel) aufteilt. Die Kammerschenkel zweigen sich in die **Purkinje-Fasern** auf, von denen aus sich die Erregung über die Kammermuskulatur ausbreitet.

Das **Epikard** entspricht der **Lamina visceralis des Perikards**.

Das **Perikard** besteht aus einer **viszeralen** und einer **parietalen** Lamina, zwischen denen sich ein flüssigkeitsgefüllter Spalt befindet.

Das **Herzskelett** besteht aus Bindegeweberingen, die zwischen Vorhöfen und Kammern liegen. Vorhof- und Ventrikelmuskulatur setzen daran an und stehen nicht in kontinuierlicher Verbindung.

1.1.5 Blutversorgung

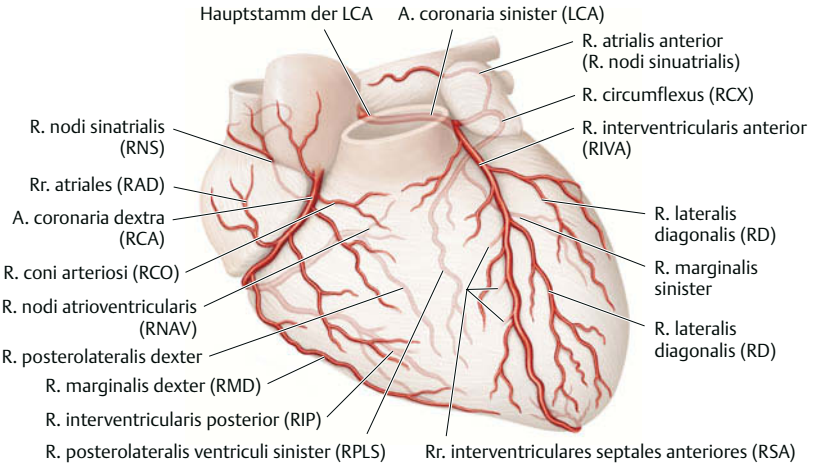
Die Blutversorgung des Herzens erfolgt über die **rechte** und die **linke Koronararterie** (Abb. **A-1.3**). Je nach Dominanz der Gefäße unterscheidet man ausgeglichenen Versorgungstyp, Rechts- und Linksversorgungstyp.
Beim **ausgeglichenen Typ** versorgt die **rechte Koronararterie:**

- den rechten Vorhof
- den rechten Ventrikel
- das hintere Drittel des Septums
- die Hinterwand
- Sinus-/AV-Knoten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-1.3

A-1.3 Herzkranzgefäße



Der R. interventricularis der **linken Koronararterie** versorgt:
- die Vorderwand/Spitze
- die beiden vorderen Septumdrittel.

Der R. circumflexus der linken Koronararterie versorgt:
- die Posterolateralwand.

- Der R. interventricularis anterior verläuft an der Vorderwand des Herzens im Sulcus interventricularis und versorgt die Herzvorderwand, die vorderen Septumanteile und die Spitze des Ventrikels.
- Der R. circumflexus verläuft in der atrioventrikulären Grube zur Hinterwand und versorgt die Posterolateralwand.

Beim **Rechtsversorgungstyp** (ca. 15 %) dominiert die rechte Koronararterie, beim **Linksversorgungstyp** (ca. 15 %) die linke.

► Merke.

► Merke. In der Koronarangiografie (S. 74) werden – zum Großteil die englischen – Abkürzungen der Koronargefäßnamen verwendet:
- Right coronary Artery: RCA
  - Right posterior Descending: RPD = Ramus interventricularis posterior: RIVP
  - Ramus posterolateralis: RPL
- Left coronary Artery: LCA
  - Left anterior Descending: LAD = Ramus interventricularis anterior: RIVA
  - Ramus circumflexus: RCX

Zwischen den Gefäßen bestehen Anastomosen, die meist keinen ausreichenden Kollateralkreislauf ermöglichen.

Ein Hauptstammverschluss der linken Koronararterie ist meist tödlich.

Zwischen den beiden großen Herzkranzgefäßen bestehen Anastomosen, die beim Verschluss eines Gefäßes jedoch meist nicht für einen ausreichenden Kollateralkreislauf ausreichen. Funktionell sind die Koronargefäße deshalb Endarterien.
Der Hauptstamm der linken Koronararterie ist ein lebenswichtiges Gefäßsegment. Sein Verschluss hat eine erhebliche und deshalb häufig zum Tode führende myokardiale Durchblutungsstörung zur Folge.

Der **venöse Abfluss** aus den Koronarien erfolgt direkt und indirekt in den rechten Vorhof.

Der **venöse Abfluss** aus dem Koronarsystem erfolgt zu 75–85 % indirekt über den Koronarvenensinus und zu 15 % direkt über kleinste Venen in den rechten Vorhof.

1.1.6 Innervation

Über den **Plexus cardiacus** erreichen sympathische und parasympathische Fasern das Herz.

1.1.6 Innervation

Die Innervation des Herzens erfolgt über das vegetative Nervensystem. Der **Plexus cardiacus** zwischen Aorta und Truncus pulmonalis enthält Fasern des **Sympathikus** und des **Parasympathikus**. Die Endverzweigungen des Plexus erreichen den Sinus- und AV-Knoten, die Arbeitsmuskulatur sowie das Epikard.

1.2 Physiologie

1.2.1 Grundlagen

In der **rechten** Herzhälfte wird Blut aus dem Körperkreislauf in die Lunge gepumpt, in der **linken** Hälfte wird oxygeniertes Blut aus den Lungen in den systemischen Kreislauf gefördert (Abb. **A-1.2**). Die Pumpfunktion basiert auf dem koordinierten Ablauf von **Systole** und **Diastole**.

1.2 Physiologie

1.2.1 Grundlagen

Das Herz entspricht zwei Pumpen, die seriell durch die pulmonale Strombahn und den Körperkreislauf miteinander verbunden sind (Abb. **A-1.2**). In der **rechten** Herzhälfte wird das venöse Blut aus dem Körperkreislauf aufgenommen und in die Lunge gepumpt, in der **linken** Herzhälfte wird oxygeniertes Blut aus der Lunge aufgenommen, mit dem der Körperkreislauf versorgt wird. Die Pumpfunktion resultiert aus einer rhythmischen, koordinierten Kontraktion, sog. **Systole** (S. 36) und einer Relaxation **(Diastole)** des Myokards. Die Herzklappen sichern den unidirektionalen Blutfluss während

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.2.2 Analyse der Pumpfunktion

Ein Anhalt für die Pumpfunktion des Herzens ergibt sich aus dem **Herzzeitvolumen (HZV):**

- HZV (l/min) = Herzfrequenz × Schlagvolumen

bzw. dem **Herzminutenvolumen (HMV)**, das mithilfe des Fick'schen Prinzips aus der O_2-Aufnahme durch die Lunge und der Differenz zwischen arterieller und zentralvenöser Sauerstoffkonzentration bestimmt werden kann:

$$\text{HMV (l/min)} = \frac{\text{O}_2\text{-Aufnahme (ml/min)}}{\text{arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (ml O}_2\text{/100ml)}} \times 10$$

Das HZV bzw. HMV beträgt normalerweise in Ruhe ca. 5 l/min.

Unter Ruhebedingungen wird in der Austreibungsphase etwa die Hälfte des Ventrikelinhaltes als **Schlagvolumen** (normal: 57–92 ml) in die Aorta ausgeworfen, sodass ein Restvolumen im Ventrikel zurückbleibt. Der Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen wird als **Auswurffraktion (Ejektionsfraktion, normal: ca. 55 %)** bezeichnet. Die Auswurffraktion ist ein guter, auch nichtinvasiv durch Echokardiografie bestimmbarer Indikator für die linksventrikuläre Pumpfunktion.

1.2.2 Analyse der Pumpfunktion

Das **Herzzeitvolumen** und das **Herzminutenvolumen** geben einen Anhalt für die Pumpfunktion des Herzens.

Unter Ruhebedingungen wird etwa die Hälfte des Ventrikelinhalts als **Schlagvolumen** ausgeworfen. Die **Ejektionsfraktion** gibt den Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen an und ist ein guter Indikator für die linksventrikuläre Pumpfunktion.

1.2.3 Der kontraktile Apparat

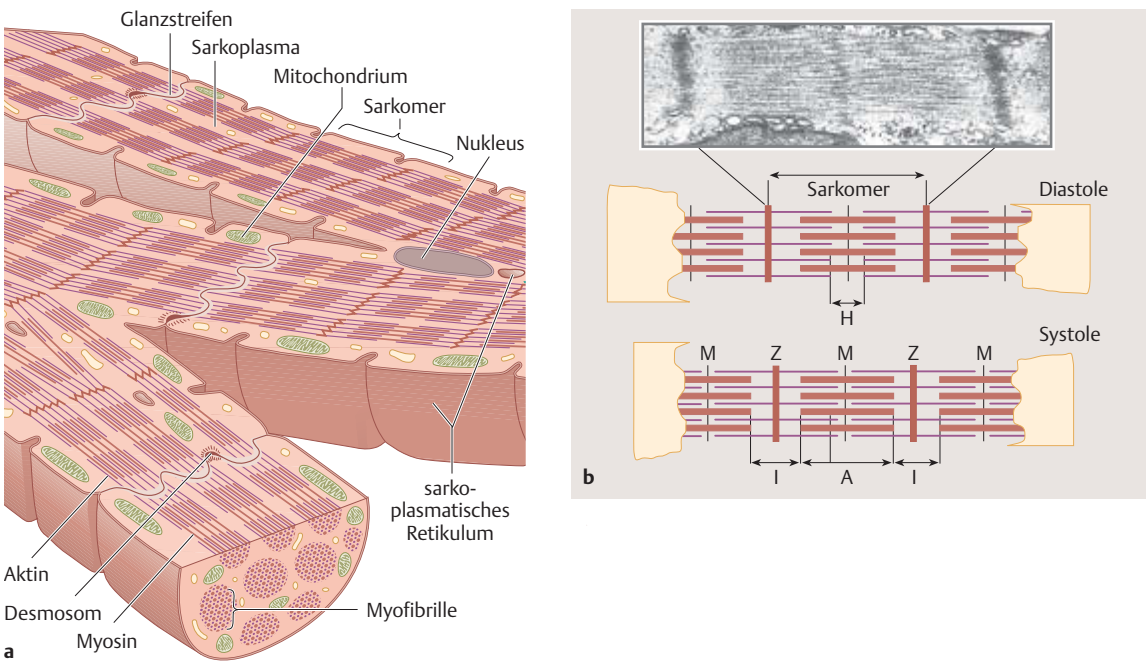
Die kleinste Einheit des kontraktilen Apparates ist das **Sarkomer**. Es besteht zum größten Teil aus Aktin- und Myosinfilamenten (Abb. **A-1.4**). Viele Sarkomere liegen in einer Myofibrille hintereinander, die gebündelt wiederum eine Muskelfaser bilden.

Bei einer Depolarisation schieben sich die Aktin- und Myosinfilamente übereinander und führen zu einer Kontraktion der Zelle. Die Kontraktion verbraucht Energie, sie ist abhängig von ATP und Kalzium. An der Kopplung ist Troponin beteiligt, das bei Schädigung des Systems erhöht im Blut nachweisbar werden kann. Dies wird bei der Myokardinfarktdiagnostik beim sog. Troponintest genutzt.

1.2.3 Der kontraktile Apparat

Das **Sarkomer** ist die kleinste Einheit des kontraktilen Apparates und enthält Aktin- und Myosinfilamente sowie Troponin (Abb. **A-1.4**).

A-1.4 Kontraktiler Apparat



a Aufbau der Herzmuskelzellen. (nach: van den Berg F. (Hrsg.): Angewandte Physiologie Band 2, Thieme; 2005)

b Anordnung der Myosinfilamente im Sarkomer: elektronenmikroskopisches Bild (oben), Schema während Diastole (Mitte) und Systole (unten). A = Bereich der Myosinfilamente, in dem sie sich mit Aktinfilamenten überschneiden, H = Bereich mit ausschließlich Myosinfilamenten, I = Bereich mit ausschließlich Aktinfilamenten, M = Quervernetzungen der Myosinfilamente, Z = Sarkomergrenze. (aus: Siegenthaler, W., Blum, H.: Klinische Pathophysiologie, Thieme; 2006)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.2.4 Aktionspotenziale im Herzen

Die Aktionspotenziale (AP) der Schrittmacherzellen und des Arbeitsmyokards weisen unterschiedliche Charakteristika auf.

Typisch für die **Schrittmacherzellen** (= spezialisierte Herzmuskelzellen des **Erregungsbildungs- und -leitungssystems**) ist die Fähigkeit zur **Auslösung von spontanen diastolischen Depolarisationen** durch einen unselektiven Einstrom von Kationen in die Zelle. Erreicht die Depolarisation einen kritischen Wert, das Schwellenpotenzial, resultiert ein Aktionspotenzial.

Die Geschwindigkeit der Depolarisation ist variabel und erfolgt am schnellsten im Gewebe des **Sinusknotens**, sodass dieser der primäre Herzschrittmacher ist. Bei Ausfall des Sinusknotens können andere Muskelfasern mit langsamerer Spontandepolarisation die Schrittmacherfunktion übernehmen (s. u.).

Ein elektrischer Impuls wird normalerweise über das gesamte Myokard fortgeleitet, da die Zellen nicht gegeneinander isoliert sind und das Myokard somit ein funktionelles **Synzytium** darstellt. Zudem wird ein Reiz entweder von allen Fasern beantwortet oder von keiner **(Alles-oder-nichts-Gesetz)**.

Die extrazelluläre **Kaliumkonzentration** hat erhebliche praktische Bedeutung:

- K^+**erhöht:** erhöhte Erregbarkeit und Leitungsgeschwindigkeit sowie Unterdrückung heterotoper Automatiezentren (an atypischer Stelle entstehende Erregung).
- K^+**stark erhöht** (> 7,5 mmol/l, z. B. bei Niereninsuffizienz): Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Aktionspotenzialdauer sinken, die Schrittmacherfunktion des Sinusknotens wird gelähmt.
- K^+**erniedrigt** (z. B. unter Diuretikatherapie): erhöhte Automatie im ventrikulären Erregungsleitungssystem, das Auftreten von Herzrhythmusstörungen wird begünstigt.

Zellen des **Erregungsbildungs- und -leitungssystems** können **spontane Depolarisationen** und somit ein Aktionspotenzial auslösen.

Der **Sinusknoten** hat die schnellste Depolarisationsgeschwindigkeit und ist deshalb der primäre Schrittmacher. Fällt dieser aus, können Muskelzellen mit langsamerer Depolarisation die Schrittmacherfunktion übernehmen (s. u.).

Der Impuls wird über das gesamte Myokard ausgebreitet, der Reiz wird von allen Fasern beantwortet (**Alles-oder-nichts-Gesetz**).

Durch Erhöhung der extrazellulären **Kaliumkonzentration** werden zunächst heterotope Automatiezentren unterdrückt, bei starker Erhöhung (> 7,5 mmol/l) wird der Sinusknoten gelähmt.

Eine niedrige Kaliumkonzentration begünstigt das Auftreten von Herzrhythmusstörungen.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Spontandepolarisationen können durch autonome Nerven, Katecholamine, Medikamente und Elektrolytstörungen beeinflusst werden.

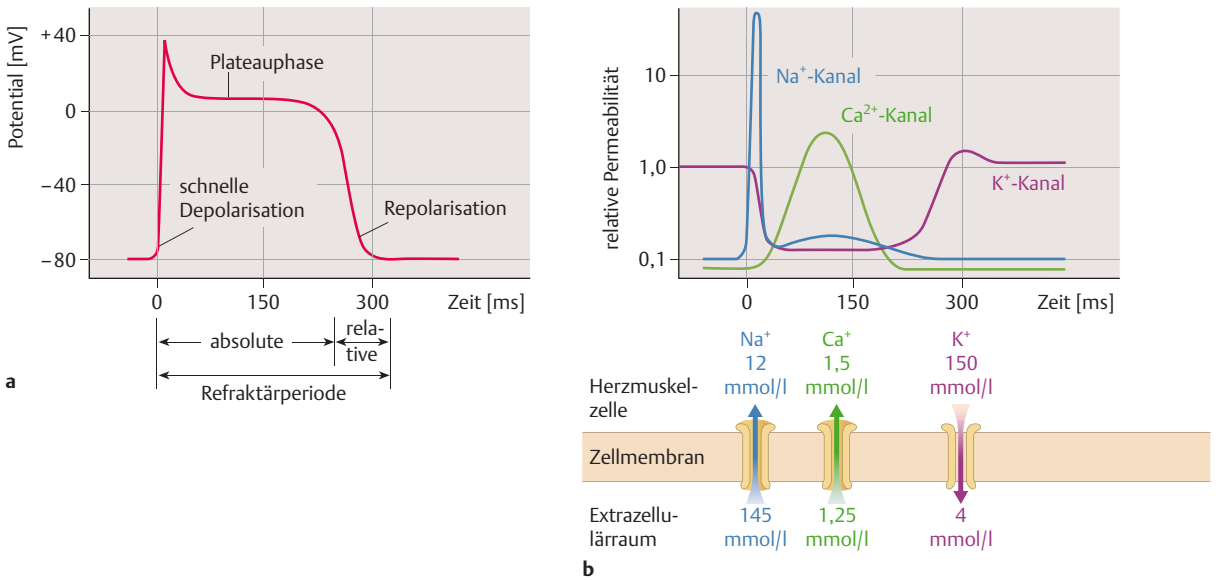
Komplexe Elektrolytveränderungen begleitet das AP des **Arbeitsmyokards** (Abb. **A-1.5b**).

Das Aktionspotenzial der Herzmuskelzelle ist durch ein langes **Plateau** charakterisiert (Abb. **A-1.5a**). Eine Tetanie ist nicht auslösbar.

Abb. **A-1.5b** stellt die komplexen Elektrolytveränderungen dar, die das Aktionspotenzial des **Arbeitsmyokards** begleiten.

Das Aktionspotenzial einer Herzmuskelzelle unterscheidet sich wesentlich von demjenigen einer Skelettmuskelzelle. Ein langes **Plateau** führt zu einer Aktionspotenzialdauer von 300 ms (Abb. **A-1.5a**). Dadurch ist die Kontraktionsfrequenz limitiert und es ist nicht möglich, am Myokard eine Tetanie durch repetitive Stimuli auszulösen.

A-1.5 Aktionspotenzial der Herzmuskelzelle



a Phasen des Aktionspotenzials mit absoluter und relativer Refraktärzeit.
b Elektrolytveränderungen: Ionenkanäle und Membranpermeabilitäten.

(nach: van den Berg, F. (Hrsg.): Angewandte Physiologie Band 2, Thieme; 2005)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Während der **absoluten** Refraktärzeit ist der Herzmuskel nicht erregbar, während der **relativen Refraktärzeit** kann mit erhöhter Reizintensität jedoch ein Aktionspotenzial ausgelöst werden. Da die Zelle in diesem Stadium elektrisch relativ instabil ist, können durch Stimuli in dieser Periode Arrhythmien ausgelöst werden.
Durch Medikamente, die die Na^+-, K^+- und Ca^{2+}-Ströme verändern, wird die elektrische Stabilität der Zelle erhöht und eine antiarrhythmische Wirkung erzielt.

Während der **absoluten** Refraktärzeit ist der Herzmuskel nicht erregbar. Während der **relativen Refraktärzeit** ist die Zelle elektrisch instabil, sodass in dieser Periode Arrhythmien ausgelöst werden können.
Antiarrhythmika beeinflussen die Na^+-, K^+- und Ca^{2+}-Ströme und erhöhen so die elektrische Stabilität der Zelle.

Die elektromechanische Kopplung

Die elektromechanische Kopplung

► Definition. Im Herzen werden Aktionspotenziale (elektrische Information) in Kontraktionen (mechanische Aktion) umgesetzt.

► Definition.

Kalzium bewirkt eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer und der Refraktärperiode. Außerdem steigert es die myokardiale Kontraktilität direkt durch die Aktivierung des kontraktilen Apparates sowie indirekt über die kalziumgetriggerte Freisetzung intrazellulär gespeicherten Kalziums.

Kalzium verlängert die Aktionspotenzialdauer und die Refraktärzeit. Es steigert die myokardiale Kontraktilität durch direkte und indirekte Aktivierung des kontraktilen Apparates.

► Merke. Der Kalziumeinstrom wird durch eine Azidose oder nach Gabe von Kalziumantagonisten gehemmt und durch Katecholamine erhöht.

► Merke.

1.2.5 Elektrische Leitung im Herzen

1.2.5 Elektrische Leitung im Herzen

Der Sinusknoten (S. 31) ist der **primäre** Schrittmacher des Herzens, er hat in Ruhe eine Frequenz um **70/min** (s. Abb. **A-1.2b**). Die von ihm ausgehenden elektrischen Impulse werden an den AV-Knoten weitergeleitet, in dem physiologischerweise eine Leitungsverzögerung um etwa 100 ms erfolgt. Fällt der Sinusknoten aus (z. B. nach Ischämie), kann die Region um den Koronarvenensinus posterior des AV-Knotens als **sekundäres** Schrittmacherzentrum (mit einer Impulsfrequenz um **40–60/min**) die Schrittmacherfunktion übernehmen.
Bei einer kompletten Unterbrechung der Erregungsleitung zwischen Vorhöfen und Kammern (z. B. als Folge eines Hinterwandinfarktes) kann ein **tertiäres** Schrittmacherzentrum im Erregungsleitungssystem der Kammer als Schrittmacher einspringen. Die Impulsfrequenz liegt dann meist bei ca. **20–40/min** und wird hämodynamisch in der Regel nur kurzfristig toleriert, sodass die Anlage eines künstlichen Schrittmachers notwendig wird. Unterbrechungen in einem Kammerschenkel sind hämodynamisch bei intakter Kammerfunktion meist unbedeutend, da sich die Erregung mit verminderter Geschwindigkeit über den noch intakten Schenkel auf das Myokard ausbreitet.

Der Sinusknoten als **primärer** Schrittmacher hat eine Impulsfrequenz von **70/min** (s. Abb. **A-1.2b**). Bei Ausfall des Sinusknotens stimuliert die Region posterior des AV-Knotens als **sekundärer** Schrittmacher mit einer Frequenz um **40/min**. Besteht eine Leitungsunterbrechung zwischen Vorhöfen und Kammern, kann ein **tertiäres** Schrittmacherzentrum im Erregungsleitungssystem mit einer Frequenz um **20–40/min** die Herzaktion stimulieren. Diese Bradykardie wird hämodynamisch jedoch nur kurzfristig toleriert. Leitungsunterbrechungen in nur einem Kammerschenkel sind hämodynamisch unbedeutend.

1.2.6 Grundlagen der Muskelkontraktion

1.2.6 Grundlagen der Muskelkontraktion

Die Skelettmuskulatur ist in der Lage, sich auf unterschiedliche Arten zu kontrahieren. Bei der **isometrischen** Kontraktion findet nach der Erregung **keine** Muskelverkürzung statt. Durch die Reizung entwickelt der Muskel eine Spannung (Kraft). Bei der **isotonischen** Kontraktion verkürzt sich der Muskel gegen die Kraft, wobei das Ausmaß der Längenänderung und die dafür benötigte Zeit berücksichtigt werden müssen. Der Realität kommt die Vorstellung einer **auxotonischen Kontraktion** am nächsten, bei der sich Spannung und Länge des Muskels gleichzeitig ändern und deren Maximum zwischen dem der isometrischen und dem der isotonischen Kontraktion liegt.

Bei der **isometrischen** Kontraktion findet keine Muskelverkürzung, sondern ein Spannungsaufbau statt, bei der **isotonischen** Kontraktion verkürzt sich der Muskel.

Das durch die Kontraktion zu erreichende Kraftmaximum wird von der **Vordehnung**, also der Länge zu Kontraktionsbeginn, beeinflusst. Charakteristischerweise ist eine maximale Kraftentwicklung bei **mittlerer** und **nicht** bei höchster Vordehnung möglich.

Die maximale Kraftentwicklung eines Muskels ist bei **mittlerer Vordehnung** möglich.

Die**Vorlast (Preload)** eines Muskels entspricht im Wesentlichen der Kraft, die vor der Kontraktion enddiastolisch auf den Muskel einwirkt und das Ausmaß der Vordehnung bestimmt. Sie beeinflusst somit das zu erreichende Kraftmaximum. Die **Nachlast (Afterload)** wird überwiegend durch den Widerstand bestimmt, gegen den der Herzmuskel das Blut systolisch pumpen muss.

Die **Vorlast** entspricht im Wesentlichen der Kraft, die vor der Kontraktion enddiastolisch auf den Muskel einwirkt und die Vordehnung bestimmt. Die **Nachlast** wird überwiegend durch den Widerstand bestimmt, gegen den der Herzmuskel systolisch das Blut pumpen muss.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Am Herzen können vier Faktoren beeinflusst werden:
Bathmotropie: Erregbarkeit
Chronotropie: Frequenz
Dromotropie: Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten und
Inotropie: Kontraktionskraft des Herzens.

1.2.7 Systolische Herzaktion

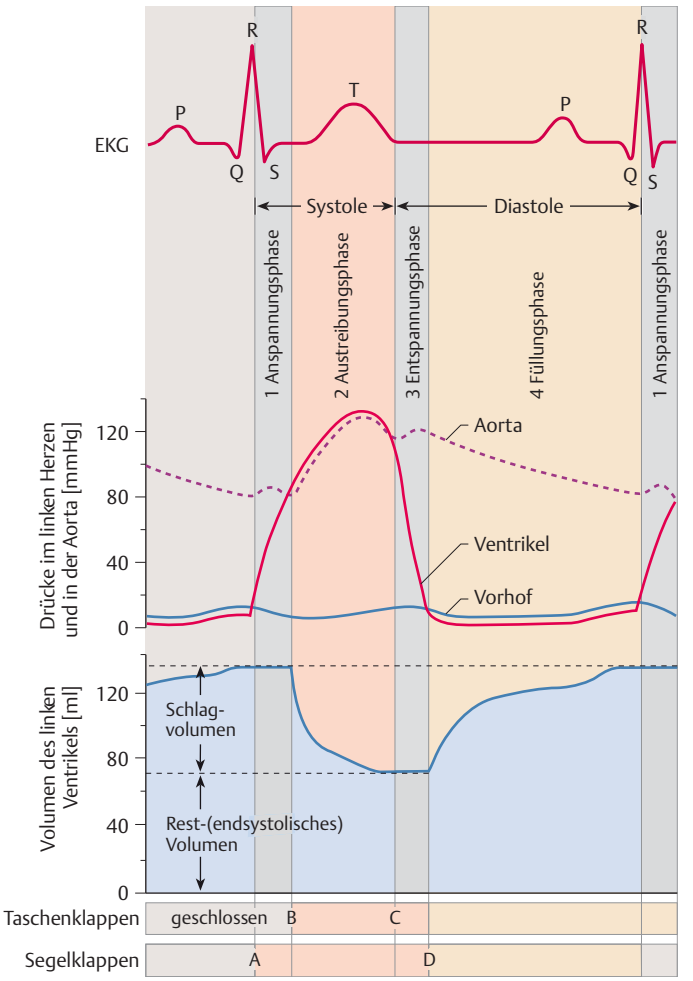
Die Systole beginnt mit der **isovolumetrischen Anspannungsphase** (Abb. **A-1.6**). Bei Übersteigen des Aorten- und Pulmonalarteriendruckes beginnt die **Austreibungsphase**. Die Pumpfunktion wird entscheidend durch Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz beeinflusst.

1.2.7 Systolische Herzaktion

Die Systole beginnt mit einer **isovolumetrischen Anspannungsphase** (Abb. **A-1.6**). Während der Kontraktion steigt der intraventrikuläre Druck und die AV-Klappen schließen sich. Bei Übersteigen des diastolischen Aorten- und Pulmonalklappendrucks öffnen sich die Semilunarklappen und die **Austreibungsphase** beginnt. Während der Austreibungsphase liegt eine **auxotonische** Kontraktion vor. Die myokardiale Pumpfunktion wird wesentlich durch die im Folgenden behandelten Faktoren Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz beeinflusst.

⊙ A-1.6

⊙ A-1.6 **Zeitlicher Ablauf des Herzzyklus**



(nach: Huppelsberg J., Walter K.: Kurzlehrbuch Physiologie, Thieme; 2013)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Vorlast

Am Herzen wird die Vorlast (Preload) durch den enddiastolischen, ventrikulären Füllungsdruck bestimmt. Er liegt linksventrikulär normal bei 6–12 mmHg. Mit zunehmendem enddiastolischem Füllungsdruck wird die Vordehnung größer, es resultiert bei gleichem peripherem Widerstand ein höheres Schlagvolumen, sog. **Frank-Starling-Mechanismus** (S. 102)):

- Ein vergrößerter venöser Zustrom wird über diese intrakardiale Regulation durch eine erhöhte Auswurfleistung bewältigt, oder
- bei unterschiedlicher Vorlast im rechten und linken Ventrikel erfolgt eine Volumenanpassung.

Entsprechend der Frank-Starling-Beziehung nimmt das Schlagvolumen bei sehr hoher Vordehnung wieder ab.

▶ Merke. Die ventrikuläre Vergrößerung und Funktionsstörung bei Herzinsuffizienz ist häufig primär durch eine Gefügedilatation mit Auseinandergleiten benachbarter Fasern bedingt. So ist ein im Vergleich zum normalen Herzen höheres enddiastolisches Volumen notwendig, um das gleiche Ausmaß der Vordehnung zu erreichen.

Die Vorlast des Herzens wird entscheidend vom venösen Rückfluss zum Herzen bestimmt. Bei Dilatation der venösen Gefäße oder durch Reduktion des Blutvolumens wird die Vorlast gesenkt und so kann die vom Herzen zu leistende Arbeit reduziert werden. Dieser Effekt wird therapeutisch genutzt bei der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz mit Vorlastsenkern, s. Nitrate (S. 78) und Vasodilatatoren (S. 111).

Zwei weitere Begriffe sind von Bedeutung, um den kardialen Dehnungszustand zu verstehen, der das Strömungsvolumen beeinflusst:

Die **Dehnbarkeit (Compliance)** des Herzmuskels beeinflusst den intraventrikulären Druck in Abhängigkeit von der Füllung. Sie ändert sich während der Kontraktion des Herzmuskels ständig. Die Dehnbarkeit wird durch die Geometrie und Dicke der Ventrikelwand beeinflusst. Sie ist bei Erkrankungen wie z. B. Kardiomyopathien verändert und dann meist vermindert. Dies führt dann häufig zu einer sog. diastolischen Dysfunktion.

Die **Wandspannung** des Ventrikels steigt mit zunehmendem Druck, zunehmendem Innendurchmesser und abnehmender Wanddicke – deshalb ist sie bei einer Dilatation erhöht.

Nachlast

Die Wandspannung, die vom Herz aufgebracht werden muss, um den enddiastolischen Aorten- und Pulmonalisdruck zu überwinden, entspricht der Nachlast (Afterload). Der Druck wird wesentlich vom Widerstand der arteriellen Gefäße und insbesondere der kleinen muskulären Widerstandsgefäße bestimmt. Eine Erhöhung der Nachlast führt zu einer Herabsetzung des Schlagvolumens. Umgekehrt führt eine Herabsetzung der Nachlast zu einer Vergrößerung des Schlag- und Herzzeitvolumens. Dieser Effekt wird therapeutisch bei der Herzinsuffizienz genutzt, indem durch medikamentöse Vasodilatation (S. 79) der periphere Widerstand gesenkt wird (Tab. **A-6.6**).

Kontraktilität

Unter Kontraktilität wird die **Kraft** und **Geschwindigkeit der Herzmuskelverkürzung** zusammengefasst, die vom Muskel selbst – **ohne** den Einfluss von Vor- oder Nachlast – zustande kommt. In vivo wird die Kontraktilität durch zahlreiche positiv inotrope Faktoren erhöht (z. B. Katecholamine, Medikamente) oder durch negativ inotrope Faktoren (Hypoxie, Azidose, Medikamente) erniedrigt.

Vorlast

Die Vorlast wird im Wesentlichen durch den enddiastolischen Füllungsdruck des Ventrikels bestimmt. Steigt dieser, so steigt bei gleichem Widerstand auch das Schlagvolumen, sog. **Frank-Starling-Mechanismus** (S. 102). Bei hoher Vordehnung nimmt das Schlagvolumen wieder ab.

▶ Merke.

Die Vorlast des Herzens wird durch den venösen Rückstrom bestimmt. Dilatation der Venen senkt die Vorlast und kann die zu leistende Herzarbeit reduzieren (Wirkmechanismus der Vorlastsenker), s. Nitrate (S. 78) und Vasodilatatoren (S. 111).

Für den Dehnungszustand des Herzens sind von Bedeutung:

Die **Dehnbarkeit (Compliance)** des Herzmuskels ist bei Erkrankungen wie z. B. Kardiomyopathien meist vermindert.

Die **Wandspannung** steigt bei Ventrikeldilatation.

Nachlast

Die Wandspannung, die vom Herz zur Überwindung der Aorten-/Pulmonalarteriendrücke entwickelt werden muss, entspricht der Nachlast. Der Druck wird vom arteriellen Gefäßwiderstand bestimmt. Bei Herzinsuffizienz wird der periphere Widerstand therapeutisch gesenkt (S. 79), s. auch Tab. **A-6.6**.

Kontraktilität

Als Kontraktilität wird die **Kraft** und **Geschwindigkeit der Herzmuskelverkürzung** bezeichnet, die **ohne** den Einfluss von Pre- und Afterload zustande kommt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Herzfrequenz

Herzfrequenzsteigerung trägt wesentlich zur Steigerung des Herzminutenvolumens bei. Mit der Frequenz steigt in der Regel die Kontraktilität; die Zeit zur diastolischen Füllung wird kürzer. Ab einer Herzfrequenz um 160/min wird die Füllung ineffektiv und das Auswurfvolumen fällt. Klinisch treten bei schnellen Tachykardien und bei **Kammerflattern** Schwindel und Synkopen infolge herabgesetzten Auswurfvolumens auf. Bei **Kammerflimmern** besteht funktionell ein Herzstillstand.

Herzfrequenz

Die Steigerung der Herzfrequenz ist ein wesentlicher Mechanismus zur Erhöhung des Herzminutenvolumens und tritt normalerweise bei Belastung und kompensatorisch bei Herzinsuffizienz auf.
Bei einer Herzfrequenz von 70/min liegt das Verhältnis der Systolendauer zur Diastolendauer bei 1 : 2. Mit der Steigerung der Herzfrequenz geht in der Regel auch eine Zunahme der Kontraktilität einher. Wenn die Herzfrequenz steigt, wird die Diastole kürzer und die diastolische Füllungszeit reduziert. Bei sehr hoher Herzfrequenz wird die Diastole so kurz, dass die Füllung ineffektiv wird und die Auswurffraktion abfällt. Diese Situation besteht bei Patienten mit Tachykardien ab einer Herzfrequenz um 160/min. Klinisch treten bei einer Herabsetzung der Auswurfleistung und des Herzzeitvolumens Schwindel und Synkopen (S. 233) auf.
Beim **Kammerflattern** (S. 150) mit einer Frequenz zwischen 200 und 300/min ist das Schlagvolumen kritisch vermindert: Beim **Kammerflimmern** (S. 150) mit einer unkoordinierten Erregung liegt funktionell ein Herzstillstand vor.

1.2.8 Diastolische Herzaktion

Während der **isovolumetrischen Relaxation** öffnen sich die AV-Klappen und die Ventrikel füllen sich (Abb. **A-1.6**). Die **Ventrikelfüllung** wird durch die Verlagerung der Ventilebene verbessert und durch die spätdiastolische **Vorhofkontraktion** unterstützt. Bei Erkrankungen des Ventrikels mit erhöhtem enddiastolischem Druck und dementsprechend erschwerter diastolischer Füllung hat die Vorhofkontraktion eine größere Bedeutung.
Bei Dehnung der Kardiomyozyten steigen die Konzentrationen des Brain natriuetic Peptide (BNP) und dessen Spaltprodukts NT-proBNP im Blut. Bei Herzinsuffizienz können erhöhte BNP- und NT-proBNP-Konzentrationen im Blut gemessen werden.

1.2.8 Diastolische Herzaktion

Die Diastole ist in eine **Entspannungs-** und **Füllungsphase** unterteilt. Während der **isovolumetrischen Relaxation** fällt der Ventrikeldruck unter den Vorhofdruck, sodass sich die AV-Klappen öffnen und die **Ventrikelfüllung** beginnt (Abb. **A-1.6**). Die Füllung wird durch die Verlagerung der Ventilebene während der Systole und der Diastole verbessert und durch die **Vorhofkontraktion** in der späten Diastole unterstützt. Etwa 80 % des venösen Rückflusses gelangen diastolisch vor der Vorhofkontraktion in den Ventrikel, 20 % werden durch die spätdiastolische Vorhofkontraktion in den Ventrikel gepumpt. Bei Ausfall der Vorhofpumpfunktion, wie beim Vorhofflimmern, fällt die kardiale Auswurfleistung anfangs um etwa 15–20 % ab. Bei Erkrankungen des Ventrikels mit erschwerter passiver Ventrikelfüllung aufgrund eines erhöhten enddiastolischen Drucks kann die Vorhofkontraktion eine größere Bedeutung haben. Beispielsweise kann bei Patienten mit einem Myokardinfarkt die Vorhofkontraktion bis zu 50 % zur Auswurfleistung des Herzens beitragen.
Bei Dehnung der Kardiomyozyten sezernieren diese das Brain natriuetic Peptide (BNP). Dessen aktive Form entsteht aus der inaktiven Vorstufe proBNP durch Abspaltung des N-terminalen Abschnitts (NT-proBNP). BNP wirkt über Relaxation glatter Myozyten vasodilatierend und ist darüber vor- und nachlastsenkend. An der Niere wirkt es natriuretisch und diuretisch. Die BNP- und NT-proBNP-Konzentration nehmen im Blut bei Herzinsuffizienz zu und dienen als diagnostischer Marker.

1.2.9 Beeinflussung der Pumpfunktion

Bei der Beurteilung der Pumpfunktion sollten der **enddiastolische linksventrikuläre Druck** und das **enddiastolische Volumen** berücksichtigt werden.

1.2.9 Beeinflussung der Pumpfunktion

Bei der Beurteilung der Pumpfunktion sollten der **enddiastolische linksventrikuläre Druck** und das **enddiastolische Volumen** berücksichtigt werden: Ist die linksventrikuläre Pumpfunktion eingeschränkt, steigt unter Belastung oder in Ruhe das HZV nur unzureichend an, wobei der enddiastolische Pulmonalarteriendruck und der linksventrikuläre Füllungsdruck deutlich zunehmen.
Ein eingeschränktes Herzzeitvolumen führt zu einer verstärkten Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie. Deshalb weist ein inadäquat hoher Abfall der zentralvenösen Sauerstoffsättigung auf ein herabgesetztes Herzzeitvolumen hin.

Extrakardiale Faktoren

Die extrinsische **sympathische** und **parasympathische** Regulation der Herzfunktion setzt primär am Sinus- und AV-Knoten an.
Die parasympathische (vagale) Stimulation verlangsamt die Herzfrequenz **(negativ chronotrop)**, die atrioventrikuläre Überleitung **(negativ dromotrop)** und wirkt am Vorhofmyokard kontraktilitätsmindernd **(negativ inotrop)**.
Der Sympathikus wirkt **positiv chronotrop**, **dromotrop** und **inotrop**.

Extrakardiale Faktoren

Neben der Autoregulation des Herzens steuern auch extrakardiale Faktoren die myokardiale Pumpfunktion. Ausgehend von Zentren in der Medulla oblongata und der Pons erfolgt eine extrinsische **parasympathische** und **sympathische** Regulation des Herzens, die insbesondere im Bereich des Sinus- und AV-Knotens ansetzt.
Die parasympathische (vagale) Stimulation vermindert:

- die Herzfrequenz **(negativ chronotrope Wirkung)**,
- die atrioventrikuläre Überleitung **(negativ dromotrope Wirkung)** bis zu variablen Graden des Herzblocks und
- die Kontraktionskraft, vor allem am Vorhofmyokard **(negativ inotrope Wirkung)**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sympathische Einflüsse bewirken eine Zunahme:
- der Herzfrequenz **(positiv chronotrope Wirkung)**,
- der AV-Überleitungsgeschwindigkeit **(positiv dromotrope Wirkung)** und
- der Kontraktionskraft von Vorhof- und Kammermyokard **(positiv inotrope Wirkung)**.

Bei körperlicher Ruhe dominiert normalerweise der Parasympathikotonus, dessen Wirkungen prä- und postganglionär durch Acetylcholin übertragen werden. Die Sympathikuswirkung wird postganglionär durch Katecholamine (Noradrenalin und Adrenalin) vermittelt. Am Herz wirkt hauptsächlich Noradrenalin, weitere sympathische Wirkungen hat das im Blut zirkulierende Adrenalin aus dem Nebennierenmark.

In Ruhe dominiert normalerweise der Parasympathikus, dessen Wirkungen über Acetylcholin vermittelt werden. Sympathische Einflüsse werden durch Katecholamine übertragen.

Die Effekte von Noradrenalin und Adrenalin werden über Adrenorezeptoren vermittelt. Am Herzen werden hauptsächlich **β_1-Rezeptoren** aktiviert, **β_2-Rezeptoren** tragen nur unwesentlich zur Wirkung bei (s. Tab. **A-6.3**). Katecholamine erhöhen die myokardiale Kontraktilität durch Erhöhung der Ca^{2+}-Permeabilität und wirken positiv chronotrop und inotrop.

Die Effekte von Noradrenalin und Adrenalin am Herzen werden über **β-Rezeptoren** vermittelt.

Die parasympathische und sympathische Innervation betrifft gleichzeitig auch die peripheren Gefäße, sodass das Resultat der Stimulation aus der Wechselwirkung zwischen myokardialer Pumpleistung und verändertem Gefäßwandwiderstand besteht.

Die parasympathische und sympathische Wirkung betrifft auch den peripheren Gefäßwiderstand, der seinerseits die Nachlast beeinflusst und in Wechselwirkung mit der myokardialen Pumpleistung steht.

▶ Merke. Die parasympathischen Wirkungen von Acetylcholin können durch Atropin antagonisiert werden. Die Katecholaminwirkung kann therapeutisch durch β-Rezeptoren-Blocker vermindert werden.

▶ Merke.

In den **Vorhöfen** finden sich weitere Rezeptoren – zwei Typen von **Mechanorezeptoren:**
- **A-Rezeptoren** reagieren auf die atriale Wandspannung während der Vorhofkontraktion.
- **B-Rezeptoren** reagieren auf die passive Dehnung der Vorhöfe.

Die Aktivierung von Vorhofrezeptoren kann eine Tachykardie auslösen und zur Erhöhung der Diurese führen, möglicherweise durch afferente Impulse zum Hypothalamus, wodurch die Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) gehemmt wird.

In den **Vorhöfen** sind **Typ-A-** und **-B-Mechanorezptoren** lokalisiert, die auf Wandspannung bzw. passive Dehnung reagieren. Aktivierung von Vorhofrezeptoren kann zu Herzfrequenzänderungen und zur Erhöhung der Diurese führen.

In den **Ventrikeln** liegen Rezeptoren:
- die der Schmerzleitung dienen (z. B. bei Angina pectoris) oder
- auf enddiastolische Druckänderungen reagieren.

Diese Rezeptoren vermitteln negativ inotrope und negativ chronotrope Effekte.

Wirkungen auf die Herzfunktion resultieren auch aus einer großen Anzahl von Reflexen, die von extrakardialen Rezeptoren, z. B. von peripheren arteriellen Barorezeptoren, Chemorezeptoren und pulmonalen Rezeptoren ausgehen.

In den **Ventrikeln** liegen Rezeptoren:
- die der Schmerzleitung dienen (z. B. bei Angina pectoris) oder
- auf enddiastolische Druckänderungen reagieren.

Eine große Anzahl von Reflexen mit Wirkung auf die Herzfunktion wird über extrakardiale Rezeptoren vermittelt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Bettina Horn-Zölch / Thieme Verlagsgruppe

A

2 Leitsymptome

2.1 Zyanose 40
2.2 Dyspnoe 42
2.3 Thoraxschmerz 44
2.4 Synkope 46
2.5 Ödeme 46

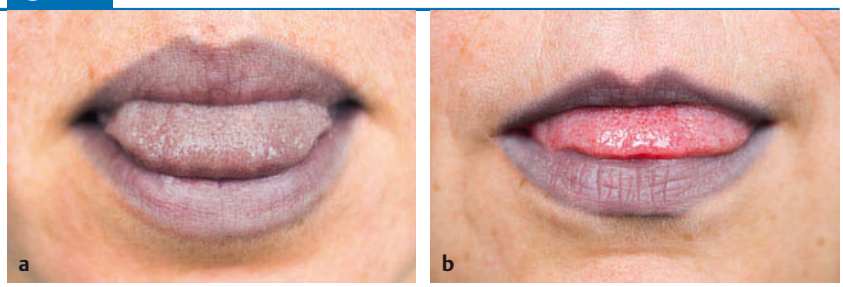
J. Kähler

2.1 Zyanose

▶ Definition. Die Zyanose ist eine Blauverfärbung der Haut und/oder der Schleimhäute. Sie tritt entweder als Hämoglobinzyanose oder Hämiglobinzyanose auf.

Einteilung: Es werden die zentrale und die periphere Zyanose unterschieden. Bei der **zentralen** Zyanose sind Haut und Schleimhäute zyanotisch verfärbt, bei der **peripheren Zyanose** sind die Akren zyanotisch, die zentralen Schleimhäute dagegen rosig rot (Abb. **A-2.1**).
Periphere Zyanosen können **generalisiert**, z. B. bei Herzinsuffizienz oder **lokalisiert**, etwa bei einer Phlebothrombose auftreten.

⊙ A-2.1 **Zyanose**



a Zentral: Zunge und Lippen sind zyanotisch.
b Peripher: Zunge rosig, Lippen zyanotisch.

2.1.1 Hämoglobinzyanose

Ätiologie: Die Hämoglobinzyanose entsteht, wenn das nicht oxygenierte Hämoglobin (Hb) auf mehr als 5 g/dl im Kapillarblut ansteigt, unabhängig vom Gesamt-Hb-Wert.

Pathogenese: In den meisten Fällen ist eine Zyanose kardial oder pulmonal bedingt. Auch Kälte und Veränderungen des Blutflusses können eine Zyanose hervorrufen.
Unterschiedliche **Pathomechanismen** sind für die einzelnen Zyanoseformen verantwortlich:

- **Zentrale** Zyanosen entstehen durch eine verminderte Oxygenierung des Blutes:
  - Bei den **kardialen** Zyanosen ist der Grund hierfür die Beimischung von venösem zu arteriellem Blut bei Herzfehlern mit Rechts-links-Shunt (z. B. bei Fallot-Tetralogie).
  - Die **pulmonalen** Zyanosen gehen auf eine gestörte Ventilation, Diffusion oder Perfusion zurück, die zu einem verminderten Gasaustausch zwischen Alveolen und Kapillaren führen.
- Bei den **peripheren** Zyanosen ist die zentrale O_2-Sättigung normwertig, es findet eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie statt; diese Konstellation tritt bei Strömungsverlangsamungen oder Durchblutungsminderungen, z. B. bei Herzinsuffizienz mit vermindertem Herzzeitvolumen, im Schock, bei Kälteexposition oder arterieller bzw. venöser Obstruktion auf (Tab. **A-2.1**).

2.1 Zyanose

▶ Definition.

Einteilung: Zentrale (Haut und Schleimhäute zyanotisch) versus **periphere** (Schleimhäute rosig) **Zyanose** (Abb. **A-2.1**).
Periphere Zyanosen treten **generalisiert** oder **lokalisiert** auf.

⊙ A-2.1

2.1.1 Hämoglobinzyanose

Ätiologie: > 5 g/dl nicht oxygeniertes Hämoglobin im Kapillarblut.

Pathogenese: Meistens ist die Zyanose kardial oder pulmonal bedingt.

Pathomechanismen der Zyanose:

- **zentral:** verminderte Oxygenierung des Blutes
  - **kardial:** Herzfehler mit Rechts-links-Shunt
  - **pulmonal:** gestörter Gasaustausch zwischen Alveolen und Kapillaren
- **peripher:** vermehrte Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie (Tab. **A-2.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-2.1 Ursachen und wegweisende Befunde bei Zyanose

Verdachtsdiagnose	wegweisende Diagnostik
zentrale Zyanose	
kardiale Vitien	
▪ Fallot'sche Tri- und Tetralogie ▪ Double Outlet Ventricle ▪ Transposition der großen Gefäße	Anamnese (Auftreten der Beschwerden in Ruhe/bei Belastung, kongenital?), Farbdopplerechokardiografie (Vitiennachweis, aktuelle Hämodynamik)
▪ Ventrikelseptumdefekt mit Shuntumkehr ▪ Ductus Botalli mit Shuntumkehr	
pulmonal	
chronische Bronchitis (S. 376)	Anamnese (Husten, Auswurf, rezidivierende Infekte), Auskultation (Rasselgeräusche), Lungenfunktion (Einsekundenkapazität ↓)
Asthma bronchiale (S. 386)	Anamnese (Auslöser), Auskultation (leises Atemgeräusch, verlängertes Exspirium), Lungenfunktion (Einsekundenkapazität ↓)
Lungenemphysem (S. 382)	Anamnese (Raucher), Auskultation (leises Atemgeräusch), Lungenfunktion (Einsekundenkapazität ↓, Residualvolumen und Totalkapazität ↑), Röntgen-Thorax (Fassthorax, Strahlentransparenz, Zwerchfellabflachung)
Bronchiektasien (S. 383)	Klinik (Auswurf), Röntgen-Thorax (Verdichtungen und Infiltrationen in den Unterfeldern)
Pneumothorax (S. 443)	Klinik (plötzliche Zyanose, Dyspnoe, Thoraxschmerz), Auskultation (einseitig aufgehobenes Atemgeräusch), Röntgen-Thorax (kollabierte Lunge)
Pneumonie (S. 395)	Klinik (Fieber, Schüttelfrost, Husten, Auswurf), Auskultation (Rasselgeräusche), Labor (Entzündungszeichen), Röntgen-Thorax (Infiltratnachweis)
interstitielle Lungenerkrankungen (S. 411)	Klinik (Husten, Dyspnoe), Labor (Leukozytose, CRP-Erhöhung), Lungenfunktion (Restriktion)
arteriovenöse Fisteln (S. 335)	Anamnese (Hämoptysen), Pulmonalisangiografie (Nachweis der AV-Shunts)
zentrale/periphere Atemlähmung (Tab. **C-3.2**)	Anamnese (Intoxikation, neurologische Grunderkrankung), Klinik (verminderte Atemexkursionen)
periphere, generalisierte Zyanose	
kardial	
Herzinsuffizienz:	
▪ Klappenvitien (S. 101)	Auskultation (vitientypischer Befund), Echokardiografie
▪ Arrhythmien (S. 101)	Klinik (Pulsarrhythmie, EKG)
▪ Perikardtamponade (S. 163)	Klinik (Einflussstauung), Echokardiografie
▪ ischämische oder dilatative Kardiomyopathie (S. 177)	Klinik (Hypotonie, Dyspnoe, Ödeme, 3./4. Herzton), Echokardiografie
periphere, lokalisierte Zyanose	
Kälteexposition	Anamnese (Kälteexposition), Klinik (kalte Peripherie)
Raynaud-Syndrom (S. 302)	Klinik (Weiß-blau-rot-Verfärbung der Finger)
arterielle Obstruktion (S. 291)	Klinik (Unterkühlung, Pulslosigkeit)
Phlebothrombose (S. 321) oder postthrombotisches Syndrom	Klinik (Normothermie, Stauung, Pulse erhalten), Sonografie (Gefäßverschluss)

Klinik: Häufig fällt die Zyanose zuerst an den Lippen auf. Bei Patienten, deren Zyanose auf eine akut gefährdende Erkrankung zurückgeht, bestehen zusätzlich **Dyspnoe**, **Thoraxschmerz** und **Bewusstseinstrübung** oder **-verlust**. Diese Patienten müssen erkannt werden, um sie möglichst schnell therapieren zu können.
Patienten mit einem niedrigen Gesamt-Hb-Wert (Anämie) sind nur bei ausgeprägter Hypoxie zyanotisch. Patienten mit hohem Hb-Wert (Polyglobulie), z. B. bei Vitien, können trotz normalem Gasaustauschs der Lunge zyanotisch sein. Da das Hämoglobin von der Lunge nicht vollständig oxygeniert werden kann, wird die Schwelle von 5 mg/dl nicht oxygeniertem Hämoglobin schnell überschritten.

Klinik: Verfärbung der Haut und der Schleimhäute. Bei akuter Gefährdung des Patienten zusätzlich **Dyspnoe**, **Thoraxschmerz** und **Bewusstseinstrübung** oder **-verlust**.
Eine Zyanose kann durch Anämie maskiert werden, bei Polyglobulie tritt sie dagegen relativ schnell auf.

Diagnostik: Nachdem durch die Inspektion die Verdachtsdiagnose gestellt wurde, können generalisierte Zyanosen durch eine arterielle Blutgasanalyse differenziert werden. Beim Verdacht auf eine Zentralisation des Kreislaufs wird das dafür benötigte Blut nicht aus dem Ohrläppchen, sondern arteriell entnommen! Auch die **Anamnese** ergibt wichtige Hinweise auf die zugrunde liegende Störung. So deutet eine lebenslange Zyanose auf ein angeborenes kardiales Vitium hin, neu aufgetretene Zya-

Diagnostik: Die **Basisdiagnostik** ergibt die Verdachtsdiagnose auf einen Großteil der möglichen Ursachen einer Zyanose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

nosen sind meist Folge von erworbenen Klappenvitien oder pulmonalen Erkrankungen. In der **körperlichen Untersuchung** lassen sich z. B. vitientypische Auskultationsbefunde, hypersonorer Klopfschall bei Pneumothorax sowie abgeschwächter Klopfschall bei Pneumonie und fehlende Pulse bei arterieller Embolie erheben.
Die Basisdiagnostik besteht weiterhin aus Pulsoxymetrie, Labor (Hb, Hkt), Blutdruckmessung und EKG.
Die **weiterführende Diagnostik** hat die Aufgabe, die **Ursache** der Zyanose zu **ermitteln**. Je nach Verdachtsdiagnose beinhaltet sie: Röntgen-Thorax, Echokardiografie, Thorax-CT, Lungenfunktionsdiagnostik, Lungenszintigrafie, D-Dimere und Gerinnung (s. auch Tab. **A-2.1**).

Die **weiterführende Diagnostik** erfolgt abhängig von der Verdachtsdiagnose (s. auch Tab. **A-2.1**).

Therapie: entsprechend der Grunderkrankung.

Therapie: je nach Grunderkrankung.

2.1.2 Hämiglobinzyanose

Ätiopathogenese: Bei einer Hämiglobinzyanose entstehen **pathologische Hämoglobine**, die eine verminderte Bindungsfähigkeit des Hämoglobins für Sauerstoff aufweisen. In ihnen ist Eisen in 3-wertiger Form gebunden – aber nur 2-wertiges Eisen ist zur Sauerstoffbindung in der Lage. Hämiglobinzyanosen sind **meistens erworben**, sie entstehen durch die Einwirkung von Toxinen und Medikamenten (Tab. **A-2.2**). Eine angeborene Methämoglobinämie ist selten.

Ätiopathogenese: Es entstehen **pathologische Hämoglobine**, in denen Eisen in 3-wertiger Form gebunden ist, das nicht zur Sauerstoffbindung fähig ist. Hämiglobinzyanosen sind **meistens erworben** (Tab. **A-2.2**).

Klinik: Der Patient bemerkt Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Tachykardie und Belastungsdyspnoe. Im weiteren Verlauf sind Unruhe oder Somnolenz die typischen Symptome.

Klinik: Typisch sind Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Tachykardie, Belastungsdyspnoe, ggf. Unruhe oder Somnolenz.

Diagnostik: Es besteht eine **zentrale Zyanose** mit unauffälligen pulmonalen und kardialen Befunden und einem normalen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2). Die mit dem Pulsoximeter gemessene **arterielle Sauerstoffsättigung** (SaO_2) ist unerwartet **niedrig**, sie liegt unter dem in der Blutgasanalyse errechneten Wert. Das Blut ist auffallend bräunlich gefärbt. Die Diagnose erfolgt durch den **Nachweis** des pathologischen Hämoglobins im Heparin- oder EDTA-Blut.

Diagnostik: Die pulsoxymetrische **Sauerstoffsättigung ist erniedrigt**. Das Blut ist bräunlich verfärbt. Die Diagnose erfolgt durch den **Nachweis** im Heparin- oder EDTA-Blut.

Therapie: siehe Tab. **A-2.2**.

Therapie: s. Tab. **A-2.2**

A-2.2 Ursachen und wegweisende Befunde bei Hämiglobinzyanose

Verdacht auf	wegweisende Diagnostik	Therapie
Methämoglobinämie	Anamnese (methämoglobinstimulierende Medikamente, Cyanidvergiftungen), Labor (Met-Hb erhöht)	Ascorbinsäure, Methylenblau
Sulfhämoglobin	Anamnese (Vergiftung mit Schwefelwasserstoff, Einnahme von Phenacetin und Sulfonamiden), Labor (Blut ist grünlich verfärbt = spektroskopischer Nachweis)	Absetzen der Medikation
Carboxyhämoglobin	Anamnese (CO-Intoxikation), Klinik (selten kirschrote Zyanose), Labor (CO-Hb erhöht)	O_2-Gabe

2.2 Dyspnoe

▶ **Definition.** Dyspnoe (Atemnot) ist die subjektive Empfindung **erschwerter Atmung**. Eine tatsächliche Hypoventilation ist dabei für das Symptom „Dyspnoe“ nicht erforderlich. Unter **Orthopnoe** (Abb. **A-2.2**) versteht man eine ausgeprägte Dyspnoe in sitzender Position, die den Einsatz der Atemhilfsmuskulatur nötig macht.

▶ **Definition.**

Einteilung: Je nach der Symptomdauer werden die **akute**, innerhalb von Minuten bis Stunden auftretende und die **chronische**, seit Tagen bis Monaten bestehende Dyspnoe unterschieden.

Einteilung: Es werden die **akute** und die **chronische** Dyspnoe unterschieden.

Ätiopathogenese: Dyspnoe ist das führende Symptom vieler pulmonaler und kardialer Erkrankungen. Der **akuten** Dyspnoe liegen im Wesentlichen Störungen der Ventilation, Diffusion oder Perfusion in der Lunge zugrunde, s. pulmonale Dyspnoe (S. 365). Ursachen sind z. B. Asthma bronchiale, Lungenödem, Lungenembolie, Pneumothorax, Aspiration, Hyperventilation, Larynxödem. Eine **kardial** bedingte Dyspnoe resultiert meist aus einer gestörten Funktion des linken Ventrikels („Linksherzinsuffizienz“). Der Rückstau von Blut vor dem linken Ventrikel führt zu einer Druckerhöhung im linken Vorhof und den Pulmonalvenen und damit u. U. auch zum Lungenödem (Tab. **A-2.3**).

Ätiopathogenese: Am häufigsten liegt einer Dyspnoe, gerade wenn es sich um die **akute** Form handelt, eine **pulmonale** Erkrankung zugrunde. Die **kardial** bedingte Dyspnoe geht oft auf eine Linksherzinsuffizienz zurück (Tab. **A-2.3**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-2.2 Orthopnoe



Der Patient sitzt und benötigt zum Atmen die Atemhilfsmuskulatur.

A-2.2

A-2.3 Kardiale Ursachen und wegweisende Befunde bei Dyspnoe

Verdachtsdiagnose	wegweisende Befunde
myokardial	
Myokardischämie/-infarkt	EKG (ST-Senkung/-Hebung), Troponin (Troponinerhöhung)
dilatative Kardiomyopathie	Auskultation (feuchte Rasselgeräusche), Röntgen-Thorax (Lungenödem)
hypertrophische Kardiomyopathie	Auskultation (Systolikum), Echokardiografie (Gradient im Ausflusstrakt)
restriktive Kardiomyopathie	Inspektion (Einflussstauung), Echokardiografie (diastolische Funktionsstörung), Kardio-CT
Myokarditis	Labor (Leukozytose, CRP-Erhöhung), Echokardiografie (verminderte Kontraktilität)
valvulär	
Mitralinsuffizienz/-stenose oder Aorteninsuffizienz/-stenose	Auskultation (Systolikum bzw. Diastolikum), Echokardiografie (Insuffizienzjet bzw. erhöhter Druckgradient)
Kunstklappenfehlfunktion	Auskultation (gedämpfter Klappenschlusston), Echokardiografie (Insuffizienzjet bzw. erhöhter Druckgradient)
andere	
persistierender Ductus arteriosus Botalli	Auskultation (holozyklisches Maschinengeräusch), Echokardiografie (Shunt-Nachweis)
Ventrikelseptumdefekt	Auskultation (Holosystolikum), Echokardiografie (Shunt-Nachweis)
Vorhofseptumdefekt	Auskultation (Systolikum über Pulmonalklappe), Echokardiografie (Shunt-Nachweis)
komplexe Vitien	Echokardiografie (Vitiennachweis)
Pericarditis constrictiva	Inspektion (Einflussstauung), Echokardiografie (Perikardverdickung), Kardio-CT
Zu den pulmonalen und weiteren Ursachen der Dyspnoe (S. 365)	

Klinik: Die **Intensität** der Dyspnoe kann mit der Klassifikation der New York Heart Association in 4 Stadien unterteilt werden (NYHA I–IV, Tab. **A-6.5**). Eine weitere Klassifikationsmöglichkeit ist die der American Thoracic Society mit 5 Schweregraden Tab. **C-3.3**).

Klinik: Die Dyspnoe kann mit der NYHA-Klassifikation (Tab. **C-3.3**) quantifiziert werden.

Diagnostik: Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung kann auf eine kardiale oder pulmonale Erkrankung hinweisen; differenzialdiagnostisch sind weitere Erkrankungen (z. B. eine Anämie) oder ein mangelnder Trainingszustand in Erwägung zu ziehen. Bei allen Patienten wird die **Basisdiagnostik** durchgeführt:

- Anamnese:
  - Zeitpunkt des Auftretens: z. B. nachts bei Herzinsuffizienz, bewegungsabhängige Schmerzen bei vertebragener Ursache
  - Belastungsfähigkeit, frühere Episoden von Dyspnoe, Allergien, Medikation
- Inspektion: Zyanose, Pfötchenstellung bei Hyperventilation, Ödeme, Fassthorax, Tachypnoe
- Perkussion: hypersonor bei Pneumothorax, gedämpft bei Pneumonie oder Erguss (S. 445)
- Auskultation: inspiratorischer Stridor bei Stenose von Kehlkopf oder Trachea, in- und exspiratorisches feinblasiges Rasselgeräusch bei Linksherzinsuffizienz, einseitige Abschwächung bei Pneumothorax oder Pneumonie, Pleurareiben bei Pneumonie oder Pleuritis

Diagnostik: Die **Basisdiagnostik** besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und einigen wenigen technischen Untersuchungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- technische Diagnostik:
  - Blutdruckmessung: Hypotonie bei Infarkt oder Lungenembolie, Hypertonie bei hypertensiver Entgleisung
  - Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie
  - Röntgen-Thorax
  - EKG.

▶ Merke.

▶ Merke. Anamnese und klinische Untersuchung bei Dyspnoe müssen so angelegt sein, dass der Untersucher danach einschätzen kann, wie ausgeprägt und bedrohlich das Symptom ist und welche weiteren Maßnahmen angebracht sind.

Die **weiterführende Diagnostik** fällt je nach vermuteter Ursache unterschiedlich aus (Tab. **A-2.3**).

In der **weiterführenden Diagnostik** kommen zum Einsatz: Blutgasanalyse, Echokardiografie, Thorax-CT, Lungenszintigrafie, Labor inklusive Kreatinin, Elektrolyte, CRP, Troponin, D-Dimere, Gerinnung und Blutgasanalyse. Weitere Untersuchungen evtl. Bodyplethysmografie, Koronarangiografie, Spiral-CT (Tab. **A-2.3**).

Um Zeit zu sparen, wird bei schwerer Dyspnoe oft nur eine **Notfalldiagnostik** durchgeführt.

Um Zeit zu sparen, besteht die **Notfalldiagnostik** abhängig von der Schwere der Dyspnoe ggf. lediglich aus Anamnese und körperlicher Untersuchung, Pulsoxymetrie, Peak-Flow-Messung und EKG.

Therapie: Abhängig von der Grunderkrankung. In den meisten Fällen lässt sich durch **Sauerstoffgabe** eine Besserung erzielen.

Therapie: Die ursächliche Behandlung der akuten Dyspnoe hängt von der Grunderkrankung ab. In den meisten Fällen lässt sich durch die **Gabe von Sauerstoff** eine Besserung erzielen. Bei respiratorischer Globalinsuffizienz kann die Sauerstoffgabe allerdings zu einem Atemstillstand führen, da bei diesen Patienten der erniedrigte PaO_2 der einzige Atemantrieb ist.

2.3 Thoraxschmerz

2.3 Thoraxschmerz

▶ Definition.

▶ Definition. Schmerz im Bereich des Brustkorbs.

Ätiopathogenese: Der typische Thoraxschmerz ist der **Ischämieschmerz**, der bei Koronarstenose oder -verschluss im Rahmen einer KHK (S. 61) auftritt (Tab. **A-2.4**).

Ätiopathogenese: Der typische Thoraxschmerz ist der **ischämisch bedingte, pektanginöse Schmerz**, der bei einer Koronarstenose oder einem Koronarverschluss im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) (S. 61) auftritt. Neben kardialen sind weitere häufige Ursachen für Thoraxschmerzen pulmonale, vertebragene und gastrointestinale Erkrankungen (Tab. **A-2.4**).

Klinik: Patienten mit Thoraxschmerzen gehen schnell zum Arzt. Der **Ischämieschmerz strahlt** häufig in den linken Arm sowie zum Unterkiefer **aus** (Abb. **A-2.3**).
In Ruhe auftretende **pektanginöse Beschwerden** oder Belastungsbeschwerden von > 20 Minuten werden als **akutes Koronar-Syndrom** bezeichnet.
Pektanginöse Beschwerden treten auch **atypisch** oder als **„Prinzmetal-Angina“** auf.

Klinik: Patienten mit Thoraxschmerzen gehen relativ schnell zum Arzt, da sie ihre Situation als bedrohlich einordnen. Der **Ischämieschmerz** ist in der Herzgegend lokalisiert und **strahlt** häufig in den linken Arm sowie zum Unterkiefer **aus**. Da ischämiebedingte Schmerzen insgesamt häufig auftreten, ist eine Manifestation in atypischer Lokalisation keine Seltenheit (Abb. **A-2.3**). Auch ein **retrosternales Engegefühl** und **Brennen** sind typisch für **Koronarischämien**. Diese treten meist belastungsabhängig oder durch Kälte provoziert auf und bessern sich in der Regel innerhalb weniger Minuten nach Einnahme von Nitropräparaten. In **Ruhe** auftretende pektanginöse Beschwerden und Belastungsbeschwerden mit einer Dauer von mehr als 20 Minuten werden als **akutes Koronarsyndrom** (S. 83) bezeichnet. Mittels EKG und Troponin-Test lassen sich **instabile Angina pectoris** (S. 67) (normales EKG, Troponin auch nach 6 Stunden negativ bzw. HS-Troponin nach 3 Stunden noch negativ) vom akuten Myokardinfarkt (S. 83) (ST-Hebung und/oder erhöhtes Troponin) abgrenzen. Zur **atypischen Angina** zählen die „Early morning Angina“, die beim Aufstehen auftritt und danach verschwindet sowie die „Walk-through Angina“, die am Anfang einer Belastung auftritt und danach rückläufig ist. Bei der **Prinzmetal-Angina** treten pektanginöse Beschwerden in Ruhe auf, beim **Roemheld-Syndrom** reflektorisch nach dem Essen.

Bruststiche treten bei nicht kardialen Erkrankungen und funktionell auf.

Bruststiche sind sehr selten kardial bedingt und treten bei nicht kardialen Erkrankungen, z. B. der Lunge, der Pleura, dem Ösophagus, der Wirbelsäule oder funktionell auf.

Diagnostik: Die potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen erfordern eine schnellstmögliche Abklärung.

Diagnostik: Wegen der potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen müssen Thoraxschmerzen, auch aus forensischen Gründen, schnellstmöglich abgeklärt werden. Das „akute Koronarsyndrom“ (S. 83) ist eine Arbeitsdiagnose, die gewählt wird, wenn der Verdacht auf einen ischämiebedingten Thoraxschmerz besteht.

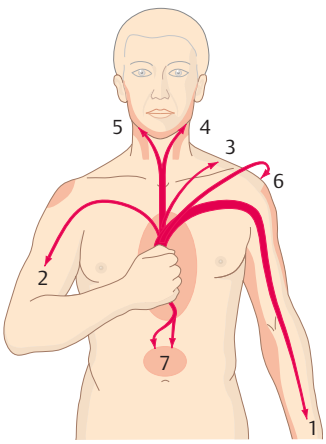
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-2.4 Ursachen und wegweisende Befunde bei Thoraxschmerzen

Verdachtsdiagnose	wegweisende Befunde
kardial	
akutes Koronarsyndrom	EKG (Endstreckenveränderungen), Troponin (erhöht), Echokardiografie (Wandbewegungsstörungen)
Perimyokarditis	EKG (Endstreckenveränderungen), Troponin (erhöht), Echokardiografie (keine Wandbewegungsstörungen)
Aortenklappenstenose	Auskultation (Systolikum), Echokardiografie (erhöhter Druckgradient über der Klappe)
hypertrophe Kardiomyopathie	Auskultation (Systolikum), Echokardiografie (Hypertrophie mit erhöhtem Druckgradienten im Ausflusstrakt)
Tachykardien	EKG (Tachykardien mit schmalem oder breitem QRS-Komplex)
pulmonal	
Pneumothorax	Auskultation (einseitig aufgehobenes Atemgeräusch), Röntgen-Thorax (kollabierte Lunge)
Pneumonie	Auskultation (Rasselgeräusche), Labor (Entzündung), Röntgen-Thorax (Infiltrat)
Pleuritis	Auskultation (Pleurareiben), Labor (Entzündungszeichen), Röntgen-Thorax (Ausschluss Pneumonie)
Lungenembolie	EKG (S 1/Q 3-Typ, Rechtstyp), D-Dimere (erhöht), Echokardiografie und Spiral-CT (Rechtsherzdilatation)
orthopädisch	
Rippenfraktur	Anamnese (Trauma), Palpation (Druckschmerz), Röntgen-Thorax (Frakturlinie)
vertebragene Throaxschmerzen	Palpation (lokaler, bewegungsabhängiger Druckschmerz)
Interkostalneuralgie	Palpation (Dauerschmerzen, bewegungs- und atemabhängig)
Tietze-Syndrom	Palpation (Druckschmerz), Röntgen (Lokalbefund an der Knorpel-Knochen-Grenze), Ausschlussdiagnose
gastrointestinal	
Ösophagitis	endoskopischer Lokalbefund (im distalen Ösophagus: Rötung, Erosion, Fibrinbeläge, Ulzerationen)
Gastritis	endoskopischer Lokalbefund (akut: Ödem, Exsudat, Erythem, Erosion, Blutung)
Ulcus ventriculi	endoskopischer Lokalbefund (aktives Stadium: Defekt rundlich, oval, streifig, wie ausgestanzt, entzündlich geschwollener Randwall, Fibrinbelag, Hämatin; später Heilungs- und Narbenstadium)
Pankreatitis	Anamnese (Alkohol-Abusus), Labor (Lipaseerhöhung), Sonografie (Pankreas unscharf begrenzt)
Cholezystolithiasis	Klinik (Gallenkolik), Labor (γ-GT und Transaminasen erhöht), Sonografie (Nachweis von Gallenwegskonkrementen)
weitere	
Aortendissektion	Spiral-CT (Dissektionslamelle)
Tumoren	Palpation (große Tumoren), Röntgen, CT
Mediastinitis	Klinik (Sepsiszeichen), Röntgen-Thorax (Ösophagus-/Trachealerkrankungen, Mediastinalverbreiterung)
Herpes zoster	Klinik (segmentales Exanthem)
funktionell	Ausschlussdiagnose, sämtliche Befunde unauffällig, s. Exkurs (S. 46)

A-2.3 Thoraxschmerz



Typische Ausstrahlung der Schmerzen bei Angina pectoris:
1 linker oder
2 rechter Arm,
3 linke Schulter,
4 und 5 Hals bzw. Unterkiefer,
6 Rücken oder
7 Oberbauch.

(nach: Neurath M., Lohse A.: Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme; 2015)

A-2.3

Die **Basisdiagnostik** umfasst in der **Anamnese** Fragen nach **Schmerzbeginn** (plötzlicher Beginn bei Myokardischämie, Lungenembolie und Aortendissektion, Dauerschmerz bei Perikarditis, Hiatushernien, Ösophaguserkrankungen, Interkostalneuralgie), **Schmerzlokalisation** (oft linksthorakal bei Myokardischämie, bei den anderen Erkrankungen ist eine eindeutige Zuordnung schwierig), **Schmerzcharakter** (bei Myokardischämie drückend, beklemmend, dumpf; bei Lungenembolie evtl. atemabhängig; bei Aortendissektion Vernichtungsschmerz), **Schmerzauslöser** (bewegungsabhängiger Schmerz bei vertebragener Ursache) und **kardiovaskuläre Risikofaktor**

Die **Basisdiagnostik** umfasst in der **Anamnese** Fragen nach **Schmerzbeginn, -lokalisation, -charakter, -auslöser** und **kardiovaskulären Risikofaktoren**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Ergibt die Anamnese, dass bei dem Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren oder eine KHK (S. 61) bestehen, kann die Wahrscheinlichkeit für eine kardiale Ursache der Thoraxschmerzen als hoch bis sehr hoch angesehen werden.

Weitere Informationen ergeben **Inspektion**, **Auskultation** und **technische Diagnostik**.

Des Weiteren kann eine während der **Inspektion** auffallende Zyanose Hinweis auf eine Lungenembolie sein. In der **Auskultation** sind z. B. eine Mitralinsuffizienz bei Hinterwandinfarkt, Pleurareiben bei Pleuritis/Pneumonie oder ein abgeschwächtes Atemgeräusch bei Pneumothorax zu hören. Die **technische Diagnostik** setzt sich zusammen aus Blutdruckmessung (Hypotonie bei Infarkt oder Lungenembolie, Hypertonie bei hypertensiver Entgleisung), EKG, Röntgen-Thorax und Labor (Kreatinin, Elektrolyte, CRP, Troponin, D-Dimere, Gerinnung und Blutgasanalyse).

Die **weiterführende Diagnostik** orientiert sich an der Verdachtsdiagnose (Tab. **A-2.4**).

Weiterführende Diagnostik: Echokardiografie, Thorax-CT, Lungenszintigrafie, evtl. Ergometrie, Koronarangiografie, Spiral-CT, Gastroskopie, Breischluck, pH-Metrie, orthopädische Abklärung.

Therapie: Therapie abhängig von der Ursache, bei V. a. ein ischämisches Geschehen s. Kap. Akutes Koronarsyndrom: Therapie (S. 91).

Therapie: Die Therapie hat sich nach der auslösenden Grunderkrankung zu richten. Bei Verdacht auf ein ischämisches Geschehen siehe Kap. Akutes Koronarsyndrom: Therapie (S. 91).

► Exkurs.

► Exkurs. **Funktionelle Herzbeschwerden**, auch als **„Herzneurose“** bezeichnet, betreffen meist Männer vor dem 40. Lebensjahr. Die Beschwerden treten oft als herzphobische Anfälle auf. Charakteristisch ist eine auf das Herz zentrierte Selbstbeobachtung und Aktivitätseinschränkung. Körperlich belastende Situationen werden vermieden. Die Patienten weisen eine angstneurotische oder depressive Persönlichkeitsstruktur auf.
Funktionelle Herzbeschwerden sind immer eine Ausschlussdiagnose (s. Tab. **A-2.4**).

2.4 Synkope

Siehe Kap. Synkope (S. 234).

2.4 Synkope

Siehe Kap. Synkope (S. 234).

2.5 Ödeme

► Definition.

► Definition. Ödeme sind pathologische Flüssigkeitseinlagerungen im Interstitium.

Einteilung: Es werden **lokalisierte** und **generalisierte** Ödeme unterschieden (Tab. **A-2.5**).

Einteilung: Abhängig von der Ursache können Ödeme **lokalisiert** oder **generalisiert** auftreten (Tab. **A-2.5**). Spezielle Formen sind Aszites (Peritoneum), Hydrothorax (Pleuraergüsse) und Anasarka (generalisiertes Ödem).

Ätiopathogenese: Die Ursache ist ein **Missverhältnis** zwischen hydrostatischem und kolloidosmotischem **Druck**.

Ätiopathogenese: Die Ursache für Ödeme ist ein **Missverhältnis** zwischen hydrostatischem und kolloidosmotischem **Druck** in Gefäßen, Zellen und Extrazellulärraum. Ödeme entstehen daher häufig in den Unterschenkeln, entweder bei erhöhtem hydrostatischem Druck, z. B. bei venösen Abflussstörungen oder bei vermindertem kolloidosmotischem Druck.

► Merke.

► Merke. Die häufigste Ursache eines **einseitigen** Ödems der Extremitäten ist die **Phlebothrombose** (Abb. **A-2.4**), bei der die Ödeme typischerweise akut auftreten. Die häufigste Ursache **beidseitiger** Ödeme ist die **Rechtsherzinsuffizienz**.

A-2.4 Ödeme



a Phlebothrombose mit Ödem und Zyanose des linken Beines.
b Ödem am Unterschenkel, das nach dem Eindrücken persistiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-2.5 Ursachen und wegweisende Befunde bei Ödemen

Verdachtsdiagnose	wegweisende Befunde
generalisiert	
Herzinsuffizienz	Auskultation (3./4. Herzton, pulmonale Stauung, Vitium), Echokardiografie (systolische oder diastolische Funktionsstörung)
Niereninsuffizienz	Labor (Serum-Kreatinin ↑, pathologische Kreatinin-Clearance)
nephrotisches Syndrom	Urin-Schnelltest (Proteinurie)
Lebererkrankungen	Labor (Transaminasen und INR erhöht), Sonografie (Leberzirrhose)
Enteropathien	Labor (Antitrypsin und Albumin im Stuhl belegen erhöhte Eiweißverluste)
medikamentöses Ödem	Anamnese (Antihypertensiva, NSAR, Sexual- und Steroidhormone, Phenylbutazon, Kalziumantagonisten)
Cushing-Syndrom	Inspektion (Büffelnacken, Stammfettsucht), Labor (Dexamethason-Test pathologisch)
idiopathisch	Ausschlussdiagnose, sämtliche Befunde unauffällig
lokalisiert	
Thrombose	Anamnese (akut einsetzende Symptomatik, zuvor oft Immobilisierung des Beins), Inspektion (livide Hautfarbe, verstärkte Venenzeichnung), Labor (D-Dimere erhöht), Duplexsonografie (Thrombosenachweis)
chronisch venöse Insuffizienz	Anamnese (langsam zunehmende Unterschenkelschwellung, vorausgegangene Thrombophlebitiden), Inspektion (Varikosis), Duplexsonografie (Zustand nach Thrombose)
Tumor	Anamnese (B-Symptomatik: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme), Bildgebung (Tumornachweis mittels Sonografie, CT, MRT)
entzündliches Ödem	Anamnese, Labor (Entzündungsnachweis: CRP und Leukozyten erhöht)
allergisches Ödem	Anamnese (Besserung bei Allergenkarenz), Allergentest
ischämisches Ödem	Klinik (Pulslosigkeit, zyanotische Verfärbung)
primäres Lymphödem	Anamnese (Verlauf distal → proximal), Ausschlussdiagnose
sekundäres Lymphödem	Anamnese (Verlauf proximal → distal), Suche nach Infektion, Parasiten, Tumor
Angioödem	Labor (C 1-Esterase-Inhibitor-Mangel)

Klinik: Ödeme können in allen Körperregionen auftreten, am häufigsten sind Ödeme der Beine und des Stammes. Wenn Ödeme klinisch auffällig werden, haben die Patienten bereits mehrere Kilogramm an Gewicht zugenommen (s. Abb. **I-10.2**). Typisch für Ödeme ist, dass sie durch geringen Druck über einige Sekunden **„weggedrückt“** werden können.

Klinik: Ödeme können in allen Körperregionen auftreten. Typischerweise sind sie **„wegdrückbar“**.

Diagnostik: Tab. **A-2.6** fasst die diagnostischen Maßnahmen bei lokalisierten und generalisierten Ödemen zusammen. Abb. **A-2.5** zeigt die Differenzialdiagnose von Beinödemen anhand der zusätzlich auftretenden Symptome.

Diagnostik: Tab. **A-2.6** und Abb. **A-2.5**.

Differenzialdiagnose: Das **Myxödem** ist kein Ödem im Sinne einer pathologischen Flüssigkeitsansammlung, sondern eine vermehrte Einlagerung von hydrophilen Mukopolysacchariden im Interstitium. Es kommt bei Hypothyreosen, seltener Hyperthyreosen, vor. Diagnostisch werden die Schilddrüsenhormone bestimmt.

Differenzialdiagnose: Das **Myxödem** ist kein Ödem im engeren Sinne, es kommt bei Hypo- und seltener bei Hyperthyreosen vor.

A-2.6 Diagnostik bei lokalisierten und generalisierten Ödemen

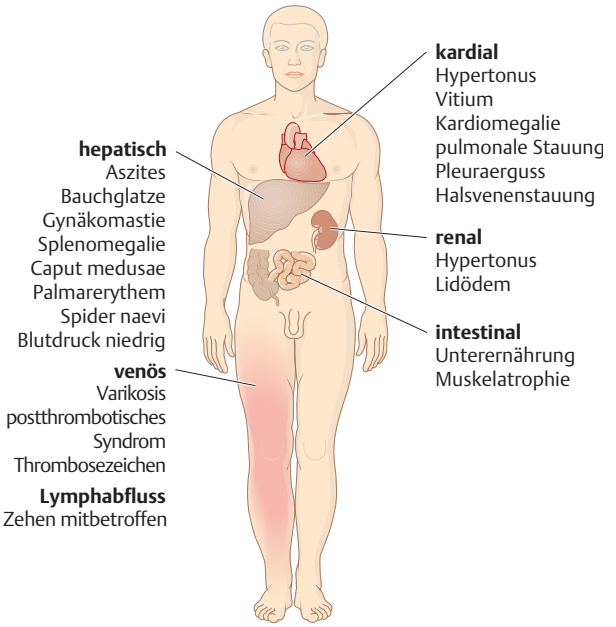
	lokalisiert, meist einseitig	beidseitig und generalisiert
Basisdiagnostik		
Anamnese	Traumen, Operationen, Tumorerkrankungen, frühere Thrombosen oder Gerinnungsstörungen	B-Symptome (bei Tumorerkrankungen), Diarrhö, Nieren- oder Lebererkrankungen, Alkohol, Medikamente
Inspektion	Farbe und Temperatur der Extremitäten, Hautveränderungen, Unterschenkelumfang	Lidödeme
Palpation	Pulsstatus, proximale Lymphknoten	Untersuchung auf Raumforderungen, Aszites
Perkussion		Pleuraergüsse, Aszites
Labor	Elektrolyte, CRP, Blutbild, Transaminasen, Gerinnung, Urin-Stix	Kreatinin, Elektrolyte, Eiweiß, CRP, Blutbild, Transaminasen, Gerinnung, Urin-Stix
erweiterte Diagnostik	Röntgen-Thorax Duplexsonografie ggf. Tumorsuche	EKG transthorakale Echokardiografie Röntgen-Thorax Duplexsonografie ggf. Tumorsuche

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-2.5

A-2.5 Differenzialdiagnose von Beinödemen



(nach: Block B.: POL Herz-Kreislauf-System, Thieme; 2006)

Therapie: Abhängig von der auslösenden Ursache. Beidseitige Beinödeme werden meist mit Diuretika behandelt.

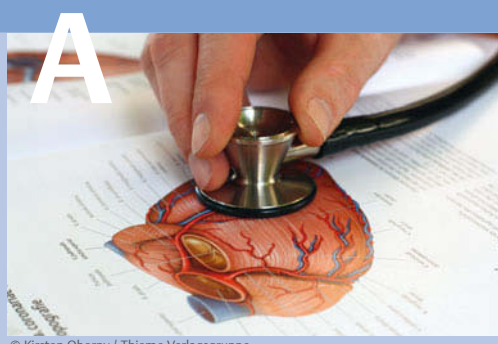
Therapie: Die Behandlung richtet sich nach der auslösenden Ursache. Vordringlich ist der Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose. Beidseitige Ödeme der unteren Extremitäten sprechen für eine kardiale Genese und werden mit Diuretika behandelt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3 Kardiologische Untersuchungsmethoden

3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 49
3.2 Nichtinvasive technische Untersuchungsmethoden 52
3.3 Invasive Untersuchungsmethoden 59



© Kirsten Oborny / Thieme Verlagsgruppe

R. Köster, J. Kähler, Ch. W. Hamm **

3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

3.1.1 Anamnese/Symptome

Im Hinblick auf das Vorliegen einer kardialen Erkrankung sollte nach Risikofaktoren (S. 62) wie **arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholkonsum, Hyperurikämie** sowie nach den **Lebensgewohnheiten** gefragt werden. Zudem sollten Vorerkrankungen wie Tonsillitiden, Scharlach und fieberhafte Gelenkbeschwerden erfasst werden. In der Familienanamnese sind Herzinfarkte, Schlaganfälle und plötzliche Herztode aufzunehmen. Zur Abklärung einer Herzinsuffizienz sollte nach **Ödemen**, gehäuftem nächtlichem Wasserlassen **(Nykturie)** und nach der Schlafposition (Patienten mit pulmonaler Stauung infolge Linksherzinsuffizienz schlafen meist mit erhöhtem Oberkörper) gefragt werden.
Die **körperliche Leistungsfähigkeit** ist bei den meisten kardialen Erkrankungen eingeschränkt. Sie kann entsprechend der Klassifikation der New York Heart Association eingeteilt werden (s. Tab. **A-6.5**).
Herzklopfen (Palpitation) mit verstärkt spürbarem Herzschlag ist ein Symptom bei Herzfehlern (wie z. B. der Aortenklappeninsuffizienz), Hochdruckkrisen, Hyperthyreose, psychischer Erregung oder Trainingsmangel. **Herzrasen** ist entweder Folge psychischer Belastung oder supraventrikulärer bzw. ventrikulärer Tachykardien. Arrhythmische Herzaktionen, die meist als **Herzstolpern** empfunden werden, treten z. B. bei supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen sowie bei Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie auf.
In der Anamnese lassen sich wichtige Aspekte der Symptome Dyspnoe (S. 42), Thoraxschmerz (S. 44) und **Synkope** (Tab. **A-13.2**) erfragen.

3.1.2 Körperliche Untersuchung

Inspektion

Blässe kann die Folge einer Anämie sein (z. B. bei Endokarditis). Eine **zentrale Zyanose** entsteht häufig bei Herzfehlern mit Rechts-links-Shunt, eine **periphere Zyanose** z. B. bei Herzinsuffizienz (S. 40). **Trommelschlägelfinger** (Abb. **A-3.1a**) und **Uhrglasnägel** sind häufig assoziiert mit chronischen höhergradigen arteriellen Hypoxien kardialer Genese (z. B. bei angeborenen zyanotischen Herzfehlern) oder pulmonaler Ursache. Verstärkte Pulsationen der Karotiden treten charakteristischerweise bei der Aorteninsuffizienz auf. Der **Herzspitzenstoß** (s. u.) kann bei Linksherzhypertrophie unterschiedlicher Genese sichtbar sein. Ein **Herzbuckel (Voussure)** tritt bei Kindern mit noch weichem Skelett und bei meist angeborenen Herzfehlern mit Rechtsherzhypertrohie auf.
Der Jugularvenendruck lässt Rückschlüsse auf den zentralen Venendruck zu. Er ist jedoch selbst bei schlanken Patienten oft schwierig einzuschätzen. Die Beurteilung erfolgt am liegenden Patienten, bei dem der Oberkörper etwa 45° hochgelagert ist. Bei einer **Steigerung** des **zentralen Venendrucks** sind die **Jugularvenen gefüllt** (Abb. **A-3.1b**). Häufig ist bei einer Einflussstauung ein **hepatojugulärer Reflux** nachweisbar. Mögliche Ursachen einer Einflussstauung sind Rechtsherzinsuffizienz, Trikuspidalklappenstenose, Pericarditis constrictiva sowie mediastinale Prozesse und V.-cava-Thrombosen. Eine Überhöhung der a-Welle der V. jugularis tritt auf bei pulmonaler Hypertonie, Pulmonalstenose und Herzfehlern mit Links-rechts-Shunt. **Be-**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung
3.1.1 Anamnese/Symptome

Risikofaktoren (S. 62) wie **arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholkonsum, Hyperurikämie**, die **Lebensgewohnheiten** sowie Vorerkrankungen (Tonsillitiden, Gelenkbeschwerden) und die Familienanamnese sind zu erfassen. Zudem ist nach Ödemen und gehäuftem nächtlichem Wasserlassen (Nykturie) zu fragen.

Die **körperliche Leistungsfähigkeit** ist bei kardialen Erkrankungen meist eingeschränkt.

Herzklopfen, **-rasen**, und **-stolpern** treten bei Herzfehlern, arterieller Hypertonie, Hyperthyreose, verschiedenen Herzrhythmusstörungen oder funktionell auf.

Dyspnoe (S. 42), Thoraxschmerz (S. 44) und **Synkope** (Tab. **A-13.2**).

3.1.2 Körperliche Untersuchung
Inspektion

Blässe kann bei Anämie auftreten, **Trommelschlägelfinger** (Abb. **A-3.1a**) und **Uhrglasnägel** bei chronischer Hypoxie. Pulsierende Karotiden können bei einer Aortenklappeninsuffizienz sichtbar sein, der Herzspitzenstoß (s. u.) bei Linksherzhypertrophie. Ein **Herzbuckel (Voussure)** entsteht bei Kindern mit ventrikulärer Hypertrophie.

Eine **Steigerung** des **zentralen Venendrucks** ist an einer Füllung der **Jugularvenen** bei etwa **45°-Oberkörperhochlage sichtbar** (Abb. **A-3.1b**).
Dabei ist häufig ein **hepatojugulärer Reflux** induzierbar.
Belastungsdyspnoe und **Orthopnoe** sowie **nächtliches Husten** und Husten **bei Belastung** können ein Hinweis auf eine Herzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung sein.

A-3.1 Inspektion und Palpation



Während der **Inspektion** fallen auf:
a Trommelschlägelfinger, (aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie. Thieme; 2012)
b gestaute Jugularvenen, (aus: Neurath M., Lohse A.: Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme; 2015)
c Untersuchung eines Pulsdefizits. (nach: Dahmer J.: Anamnese und Befund, Thieme; 2006)

lastungsdyspnoe (S. 42) ist ein wichtiges Symptom der Herzinsuffizienz und bei Herzfehlern. **Orthopnoe** (Abb. **A-2.2**) findet sich bei Lungenstauung unterschiedlicher Genese oder bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. **Nächtliches Husten, Husten bei körperlicher Belastung** (S. 362) oder verstärkt im Liegen können durch eine Lungenstauung bedingt sein.

Palpation

Hebender und nach lateral verlagerter **Herzspitzenstoß** bei Linksherzhypertrophie.

Ein **Schwirren** kann bei lautem Herzgeräusch tastbar sein.

Der **Pulsstatus** wird an mehreren Stellen erhoben und erfasst drei **Pulsqualitäten**.

Ein **Pulsus celer et altus** tritt bei der **Aortenklappeninsuffizienz** auf, ein **Pulsus parvus et tardus** bei der **Aortenklappenstenose**. Als **Pulsus paradoxus** bezeichnet man einen Abfall der Pulsstärke während der Inspiration (z. B. bei Pericarditis constricitva).
Ein **unregelmäßiger** Puls weist auf **Rhythmusstörungen** hin.

Bei einem **Pulsdefizit** sind Pulswellen in der Peripherie nicht tastbar (Abb. **A-3.1c**).

Ödeme können durch Fingerdruck auf das Gewebe festgestellt werden (s. Abb. **A-2.4**).

Perkussion

Perkutorisch können die **Herzgrenzen** sowie das Ausmaß von Pleuraergüssen, Lebervergrößerung und Aszites erfasst werden.

Palpation

Der **Herzspitzenstoß**, normalerweise im 5. ICR in der Medioklavikularlinie links zu spüren, kann bei Linksherzhypertrophie nach lateral verlagert und hebend sein.
Ein **Schwirren** kann aufgrund der Vibrationen, die durch ein lautes Geräusch verursacht werden, tastbar sein. Zur Palpation des Schwirrens sind die Handflächen besser als die Fingerspitzen geeignet.
Der **Pulsstatus** wird mindestens an folgenden Gefäßen erhoben: A. carotis, A. radialis, A. femoralis, A. poplitea, A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis. Bewertet werden die **Pulsqualitäten** Charakter, Regelmäßigkeit und Frequenz.
Der **Pulscharakter** kann Hinweise auf Herzfehler ergeben. Bei **Aortenklappeninsuffizienz** tritt ein **Pulsus celer et altus** (schnell und hoch) und bei der **Aortenklappenstenose** ein **Pulsus parvus et tardus** (klein und langsam) auf. Als **Pulsus paradoxus** bezeichnet man einen deutlichen Abfall der Pulsstärke während der Inspiration (z. B. bei Pericarditis constrictiva oder Perikardtamponade).
Die **Regelmäßigkeit** der Herzfrequenz ist leicht zu beurteilen. **Physiologisch** ist eine Beschleunigung der Herzfrequenz während der Inspiration und Verlangsamung während der Exspiration. Davon abgesehen weist ein unregelmäßiger Puls auf **Herzrhythmusstörungen** hin.
Die **Pulsfrequenz** erlaubt nur bedingt den Rückschluss auf die Herzfrequenz, da bei früh einfallenden Extrasystolen oder Tachyarrhythmie ein **Pulsdefizit** bestehen kann (Abb. **A-3.1c**). Bei einem Pulsdefizit ist die gefühlte Pulsfrequenz niedriger als die tatsächliche Frequenz der Herzaktionen, weil einige Herzaktionen nicht in eine palpable Pulswelle umgesetzt werden. Das kann zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Herzfrequenz führen. Der Radialispuls kann bei Aortenisthmusstenose oder Subklaviastenosen palpatorisch fehlen oder vermindert tastbar sein.
Ödeme an den unteren Extremitäten können durch Fingerdruck auf die Tibia, den Knöchel oder den Fußrücken festgestellt werden (s. Abb. **A-2.4**.). Die Leber sollte palpiert werden, um eine **Lebervergrößerung**, die durch eine Rechtsherzinsuffizienz bedingt sein kann, zu erkennen.

Perkussion

Die perkutorische Unterscheidung von **relativer und absoluter Herzdämpfung** hat keinen wesentlichen praktischen Stellenwert. Die Perkussion der maximalen äußeren **Herzgrenzen** bietet einen Anhalt über die Herzgröße, auch das Ausmaß größerer Pleuraergüsse kann erfasst werden (abgeschwächter Klopfschall). Perkutorisch wird auch die Lebergrenze bestimmt. Bei Aszites (z. B. als Folge einer Rechtsherzinsuffizienz) besteht eine Flankendämpfung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Auskultation

Während der Auskultation der Herzaktion wird auf Herztöne und -geräusche sowie -frequenz und -rhythmus geachtet.

► Merke. Bei akuter und chronischer Stauung, wie sie etwa bei einer Linksherzinsuffizienz oder Mitralstenose auftritt, können über der Lunge fein-, mittel- oder grobblasige Rasselgeräusche entstehen. Entwickelt sich ein Pleuraerguss, ist das Atemgeräusch abgeschwächt bis aufgehoben.

Herztöne

Durch den Schluss der Herzklappen und die Ventrikelkontraktion entstehen die Herztöne. Der 1. und 2. Herzton sind physiologisch. Der **1. Herzton** tritt zu Beginn der Systole durch die isovolumetrische Kontraktion und den AV-Klappenschluss auf. Bei Veränderungen an den AV-Klappen kann der 1. Herzton verstärkt oder abgeschwächt sein.

Der **2. Herzton** entsteht durch den Schluss der Aorten- und Pulmonalklappe. Die Aortenklappe schließt sich vor der Pulmonalklappe. Daraus resultiert die **physiologische Spaltung** des 2. Herztones. Bei Inspiration ist diese Spaltung verstärkt, da mehr Blut in das rechte Herz einfließt und den Schluss der Pulmonalklappe verzögert. Eine umgekehrte, **paradoxe Spaltung** des 2. Herztones entsteht bei höhergradigen Strömungshindernissen im linksventrikulären Ausflusstrakt, die zur Verlängerung der Austreibungszeit führen. Die **weite Spaltung** des 2. Herztones findet sich bei Verlängerung der rechtsventrikulären Austreibungszeit. Eine **fixierte, atemunabhängige Spaltung** des 2. Herztones tritt bei einem größeren Shunt auf Vorhofebene auf. Die Lautstärke des 2. Herztones ist vom Aorten- und Pulmonalarteriendruck abhängig und nimmt bei hohen Druckwerten zu.

Der **3. Herzton** ist ein protodiastolischer **Extraton**, der durch schnelle Kammerfüllung oder bei verminderter Ventrikeldehnbarkeit (z. B. bei höhergradiger Herzinsuffizienz) auftritt.

Ein **4. Herzton** tritt bei Sinusrhythmus als Ausdruck einer gesteigerten Vorhofkontraktion auf, wenn der enddiastolische Kammerdruck erhöht ist, z. B. bei Herzinsuffizienz. Sind ein 3. oder 4. Herzton bei einer Herzinsuffizienz auskultierbar, spricht man von einem **Galopprhythmus**.**Klappenöffnungstöne** treten bei Stenosen der AV-Klappen auf. **Dehnungstöne („ejection clicks")** entstehen beim plötzlichen Stopp der Öffnungsbewegung verwachsener Semilunarklappensegel. Sogenannte **Klicks** werden durch den Prolaps von Klappensegeln verursacht.

Herzgeräusche

Herzgeräusche entstehen durch Wirbelbildungen, die meistens durch pathologische Veränderungen verursacht werden. Sie dauern länger an als Herztöne. Bei der Auskultation orientiert man sich am **Punctum maximum** (P. m.) des Geräusches. Die Charakterisierung der Geräusche erfolgt nach **Lautstärke** (Tab. **A-3.1**), **Frequenz**, **Geräuschart** und **Fortleitung**.

A-3.1 Lautstärkegrade der Herzgeräusche (nach Levine)

Lautstärkegrad	Geräuschcharakteristik
1/6	Sehr leises Geräusch, das bei gezielter Auskultation gerade noch gehört werden kann.
2/6	Leises Geräusch, das sofort ohne Schwierigkeiten auskultiert werden kann.
3/6	Deutlich hörbares Geräusch (ohne Schwirren), das über dem Punctum maximum durch den Handrücken auskultiert werden kann.
4/6	Lautes Geräusch, das oft von einem palpablen Schwirren begleitet ist.
5/6	Sehr lautes Geräusch mit begleitendem Schwirren, das jedoch nur mit aufgelegtem Stethoskop zu hören ist.
6/6	Sehr lautes Geräusch mit begleitendem Schwirren, das mit abgehobenem Stethoskop oder mit bloßem Ohr hörbar ist.

Auskultation

Es wird auf Herztöne, -geräusche, -frequenz und -rhythmus geachtet.

► Merke.

Herztöne

1. und 2. Herzton sind physiologisch. Der **1. Herzton** entsteht durch die isovolumetrische Kontraktion und den Schluss der AV-Klappen.

Der **2. Herzton** wird durch den Schluss der Aorten- und Pulmonalklappe hervorgerufen. Er ist **physiologisch gespalten**.
Eine **paradoxe Spaltung** entsteht bei Verlängerung der linksventrikulären Austreibungszeit. Bei verlängerter rechtsventrikulärer Austreibungszeit ist der 2. Herzton **weit gespalten**. Eine **fixierte Spaltung** des 2. Herztones entsteht bei einem Shunt auf Vorhofebene.

Der **3. Herzton** tritt bei schneller Kammerfüllung und verminderter Dehnbarkeit des Ventrikels auf.

Ein **4. Herzton** ist Ausdruck einer gesteigerten Vorhofkontraktion. Der Galopprhythmus ist durch einen 3. oder 4. Herzton gekennzeichnet. Klappenöffnungstöne und Dehnungstöne entstehen durch Stenosen der Herzklappen und Klicks durch den Prolaps von Klappensegeln.

Herzgeräusche

Herzgeräusche werden beurteilt nach **Punctum maximum**, **Lautstärke**, **Frequenz**, **Geräuschart** und **Fortleitung** (Tab. **A-3.1**).

A-3.1

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Neben niedrig-, mittel- und hochfrequenten Geräuschen werden proto-, meso-, spät- und holosystolische sowie diastolische Geräusche unterschieden. Das Geräusch kann band-, spindel-, decrescendo- oder crescendoförmig sein.
Systolische und **diastolische** Geräusche treten bei verschiedenen Herzfehlern auf. **„Maschinengeräusche“** weisen auf einen Shunt hin. Ein **akzidentelles Geräusch** ist nicht pathologisch. **Funktionelle Geräusche** sind meist durch Hyperzirkulation bedingt. Herzsynchrone systolisch-diastolische **Reibegeräusche** entstehen bei Perikardveränderungen.

Hinsichtlich der Frequenz werden niedrig-, mittel- und hochfrequente Geräusche unterschieden. Ferner unterscheidet man proto-, meso-, spät- und holosystolische sowie diastolische Geräusche und kontinuierliche Geräusche. Ein Geräusch kann eine Band-, Spindel-, Decrescendo- oder Crescendoform haben. Die Fortleitung ist unterschiedlich (z. B. Axilla, Karotiden, Rücken).
Systolische und **diastolische** Geräusche entstehen bei einer Vielzahl von Klappenvitien (S. 206) und Herzfehlern (S. 190). Kontinuierliche **systolisch-diastolische „Maschinengeräusche“** entstehen bei Shunt-Verbindungen zwischen Hoch- und Niederdrucksystem. Ein **akzidentelles Geräusch** ist systolisch, leise und niederfrequent und häufig bei gesunden Jugendlichen auskultierbar. Das Geräusch ändert sich bei Lagewechsel und bei Belastung. **Funktionelle Geräusche** sind in der Regel leise und hochfrequent und werden nicht fortgeleitet. Sie entstehen infolge einer Hyperzirkulation oder eines erhöhten Herzzeitvolumens. Herzsynchrone systolisch-diastolische **Reibegeräusche** werden durch Veränderungen des Perikards verursacht, z. B. bei akuter Perikarditis (S. 160). Zur Herzfrequenz (S. 115), zum Herzrhythmus s. supraventrikuläre Arrhythmien (S. 134) und ventrikuläre Arrhythmien (S. 144).

3.2 Nichtinvasive technische Untersuchungsmethoden

3.2.1 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung sollte nach fünfminutiger Ruhe, in stiller Umgebung und möglichst im Sitzen erfolgen.

Die Blutdruckmessung sollte nach fünfminutiger Ruhe, in stiller Umgebung und möglichst im Sitzen erfolgen. Sie sollte zumindest am Anfang an **beiden Armen** durchgeführt werden, weil Stenosierungen der großen Gefäße vorliegen können und daher die Blutdruckwerte hinter einer Stenose falsch niedrig sein können. Bei Differenzen zwischen beiden Armen sollte in der Folge die Messung am Arm mit dem höheren arteriellen Druck erfolgen. Bei Patienten, die blutdrucksenkende Medikamente einnehmen, sollte der Zeitpunkt nach letzter Medikamenteneinnahme vermerkt werden.
Bei Aortenisthmusstenose (S. 202) vor dem Abgang der linken A. subclavia kommt es zu einer Blutdruckdifferenz zwischen rechtem und linkem Arm sowie zu Hypertonie der oberen und Hypotonie der unteren Körperhälfte.

Langzeit-Blutdruckmessung

Durch die Langzeit-Blutdruckmessung wird das **zirkadiane Blutdruckprofil** erfasst. Außerdem kann mit der Methode die Wirkung einer antihypertensiven Therapie geprüft werden.

Langzeit-Blutdruckmessung

Mit der Langzeit-Blutdruckmessung wird das **zirkadiane Blutdruckprofil** erfasst. Dadurch können sich Hinweise auf endokrinologisch bedingte Hochdruckformen (z. B. beim Phäochromozytom) ergeben, bei denen häufig das Tag-Nacht-Blutdruckprofil verändert ist. Die Langzeit-Blutdruckmessung dient ferner zur Kontrolle der medikamentösen antihypertensiven Einstellung.

3.2.2 Elektrokardiogramm (EKG)

EKG-Ableitungen

Beim EKG werden **elektrische Potenziale** der Herzaktion aufgezeichnet.
Im EKG (Abb. **A-3.2**, Tab. **A-3.2**) repräsentiert die P-Welle die Vorhofaktion, die PQ-Strecke nach der P-Welle die Leitungsverzögerung im AV-Knoten, der QRS-Komplex die Depolarisation des Kammermyokards und die T-Welle die Repolarisation des Ventrikels. Die genaue Ursache der U-Welle ist nicht bekannt.

Das EKG ist besonders zur Diagnostik des Infarktverlaufs und von Rhythmusstörungen geeignet. Ösophagusableitungen und intrakardiale Ableitungen dienen der Analyse der Vorhoferregung.

3.2.2 Elektrokardiogramm (EKG)

EKG-Ableitungen

Beim EKG werden die **elektrischen Potenziale** während des Ablaufes einer Herzaktion aufgezeichnet. Die EKG-Ausschläge entsprechen dabei der Erregungsausbreitung in den einzelnen Herzstrukturen (Tab. **A-3.2**):
Die Passage des elektrischen Impulses durch die Vorhöfe korrespondiert zur P-Welle. Die isoelektrische PQ-Strecke zwischen der P-Welle und dem QRS-Komplex ist Ausdruck der Leitungsverzögerung im AV-Knoten. Der QRS-Komplex resultiert aus der Depolarisation aller ventrikulären Muskelfasern, während die T-Welle die Repolarisation des Ventrikelmyokards repräsentiert. Die Repolarisation des Vorhofmuskels fällt in den QRS-Komplex. Bei einigen Individuen ist eine U-Welle nach der T-Welle nachweisbar. Die genaue Ursache der U-Welle ist nicht bekannt. Abb. **A-3.2** stellt die Benennung der Wellen und Strecken im EKG dar.
Das EKG eignet sich zur Erfassung von Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen (S. 60). Besonders aussagekräftig ist es zur Diagnostik des Herzinfarktverlaufs sowie von Herzrhythmusstörungen. Es ergibt Hinweise auf Kammer- und Vorhofhypertrophie sowie auf Koronarinsuffizienz, Myokarditis, Perikarditis und Elektrolytstörungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-3.2 Normwerte des EKGs

Bezeichnung	elektrischer Vorgang	Dauer [s]
P-Welle	intraatriale Erregungsausbreitung	bis 0,11
PQ-Zeit	atrioventrikluäre Erregungsüberleitung	0,12–0,20
QRS-Komplex	intraventrikuläre Erregungsausbreitung	bis 0,11
ST-Strecke	Beginn der intraventrikulären Erregungsrückbildung	
T-Welle	Ende der intraventrikulären Erregungsrückbildung	
QT-Zeit	gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer	frequenzabhängig

A-3.2

Neben den Standardableitungen sind **Ösophagusableitungen** und **intrakardiale Ableitungen** (S. 60) zur genaueren Analyse der Vorhoferregung möglich. Zu den Einzelheiten der EKG-Auswertung sei auf die speziellen Lehrbücher verwiesen.

EKG-Analyse

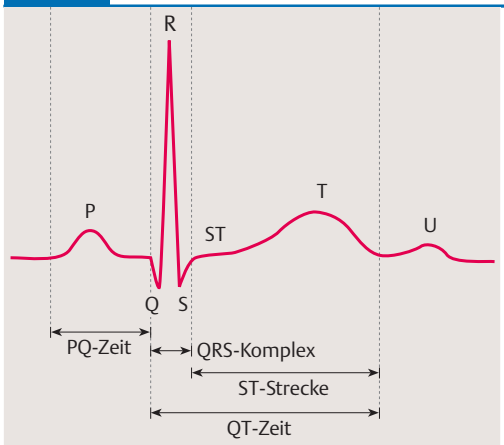
Bei der Auswertung des EKGs werden folgende Aspekte systematisch berücksichtigt:
- Lagetyp (ergibt sich aus der Ausrichtung des elektrischen Summationsvektors)
- Rhythmus
- Frequenz
- Zeitintervalle (Tab. **A-3.2**)
- Amplituden
- Morphologie der einzelnen Wellen.

Nähere Details finden sich in EKG-Lehrbüchern.

EKG-Analyse

Zu berücksichtigen sind:
- Lagetyp
- Rhythmus
- Frequenz
- Zeitintervalle (Tab. **A-3.2**)
- Amplituden
- Morphologie der einzelnen Wellen.

A-3.2 Normales EKG



A-3.2

Belastungs-EKG (Ergometrie)

Das Belastungs-EKG wird routinemäßig zur Ischämiediagnostik bei **koronarer Herzkrankheit** oder bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit, zur Kontrolle des Blutdruckverhaltens unter Belastung sowie zur Diagnostik von **Herzrhythmusstörungen** unter Belastung eingesetzt. Bei der Untersuchung, die auf einem Laufband oder einem Ergometer erfolgt, wird die Belastung üblicherweise in 25-Watt-Stufen gesteigert, bis die individuelle Ausbelastungsgrenze des Patienten erreicht ist. Diese richtet sich nach Alter, Geschlecht, Größe und maximaler Herzfrequenz in der jeweiligen Gruppe. Wichtig ist die Berücksichtigung der Kriterien zum Abbruch der Belastung (Tab. **A-3.3**) und der Kontraindikationen zur Ergometrie. Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKG zur Diagnose einer Myokardischämie sind eingeschränkt, weshalb andere bildgebende Techniken zu bevorzugen sind.

Belastungs-EKG (Ergometrie)

Das Belastungs-EKG ist eine Standardmethode zur Diagnostik von **myokardialen Durchblutungsstörungen**, des Blutdruckverhaltens und von **Herzrhythmusstörungen**. Die Untersuchung erfolgt meist auf einem Laufband oder Ergometer. Die Abbruchkriterien und Kontraindikationen sind zu berücksichtigen (Tab. **A-3.3**). Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKG sind eingeschränkt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-3.3 Absolute Indikationen zum Abbruch und Kontraindikationen der Ergometrie (nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung)

absolute Indikationen zum Abbruch	absolute Kontraindikationen
▪ ST-Strecken-Senkung ≥ 0,2 mV in den Brustwandableitungen, ≥ 0,10 mV in den Extremitätenableitungen ▪ ST-Strecken-Hebung ≥ 0,1 mV ▪ Blutdruckabfall > 10 mmHg (Vergleich zum Ausgangsblutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung) ▪ mäßig-schwere Angina-pectoris-Symptomatik ▪ schwere Dyspnoe ▪ klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose) ▪ anhaltende (Dauer > 30 s) ventrikuläre Tachykardie ▪ Erschöpfung des Patienten ▪ technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitor-Ausfall)	▪ akuter Myokardinfarkt ▪ instabile Angina pectoris ▪ Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und/oder eingeschränkter Hämodynamik ▪ symptomatische höhergradige Aortenklappenstenose ▪ dekompensierte Herzinsuffizienz ▪ akute Lungenembolie ▪ akute Myokarditis/Perikarditis ▪ akute Aortendissektion

Langzeit-EKG (Holter Monitoring)

Das Langzeit-EKG dient zur Diagnostik von **Rhythmusstörungen**.

Langzeit-EKG mit ST-Strecken-Analyse

Diese Untersuchung ermöglicht Aussagen über Myokardischämie als potenzielle Ursache der Rhythmusstörungen.

3.2.3 Echokardiografie

Bei der Echokardiografie wird das Herz mit **Ultraschall** untersucht. Die Methode hat in der Kardiologie eine sehr große Bedeutung.

Mit dem **1-dimensionalen M-Mode-**Verfahren (Abb. **A-3.3a**) und der **2-dimensionalen Sektorechokardiografie** (Abb. **A-3.3b**) können anatomische Strukturen, die Klappen- und die Pumpfunktion des Herzens beurteilt werden.

Durch die **Dopplerechokardiografie** werden u. a. Blutflussrichtung, Druckgradienten über Klappen und Klappenöffnungsflächen bestimmt.

Es gibt zwei Verfahren:
- **CW-** (continous wave, Abb. **A-3.4a**) und
- **PW-** (pulsed wave, Abb. **A-3.4b**) **Doppler**.

Langzeit-EKG (Holter Monitoring)

Das Langzeit-EKG dient hauptsächlich der Abklärung von **Herzrhythmusstörungen** (S. 115). Dieses EKG, das über mindestens 24 Stunden mit einem kleinen tragbaren Registriergerät aufgezeichnet wird, ermöglicht die Analyse nur vereinzelt auftretender Rhythmusstörungen.

Langzeit-EKG mit ST-Strecken-Analyse

Beim Langzeit-EKG mit ST-Strecken-Analyse werden ST-Strecken-Senkungen miterfasst. Dadurch kann das Auftreten von Herzrhythmusstörungen mit dem Auftreten von Ischämiezeichen korreliert werden. Dadurch können sich Hinweise auf die Genese von Herzrhythmusstörungen ergeben, die durch eine Durchblutungsstörung bedingt sind.

3.2.3 Echokardiografie

Bei der Echokardiografie handelt es sich um die Untersuchung des Herzens mittels **Ultraschall**, der an den Grenzflächen der anatomischen Strukturen reflektiert wird. Aus den reflektierten Signalen wird ein Bild des Herzens rekonstruiert. Diese nichtinvasive Methode hat heute in der kardiologischen Routinediagnostik eine sehr große Bedeutung.

In zwei **Sonomodi** können die anatomischen Strukturen erfasst und die Pumpfunktion des Herzens analysiert werden:
- **1-dimensionaler M-Mode** (Abb. **A-3.3a**)
- **2-dimensionaler B-Mode** (Abb. **A-3.3b**)
- **3-dimensionale Echokardiografie**.

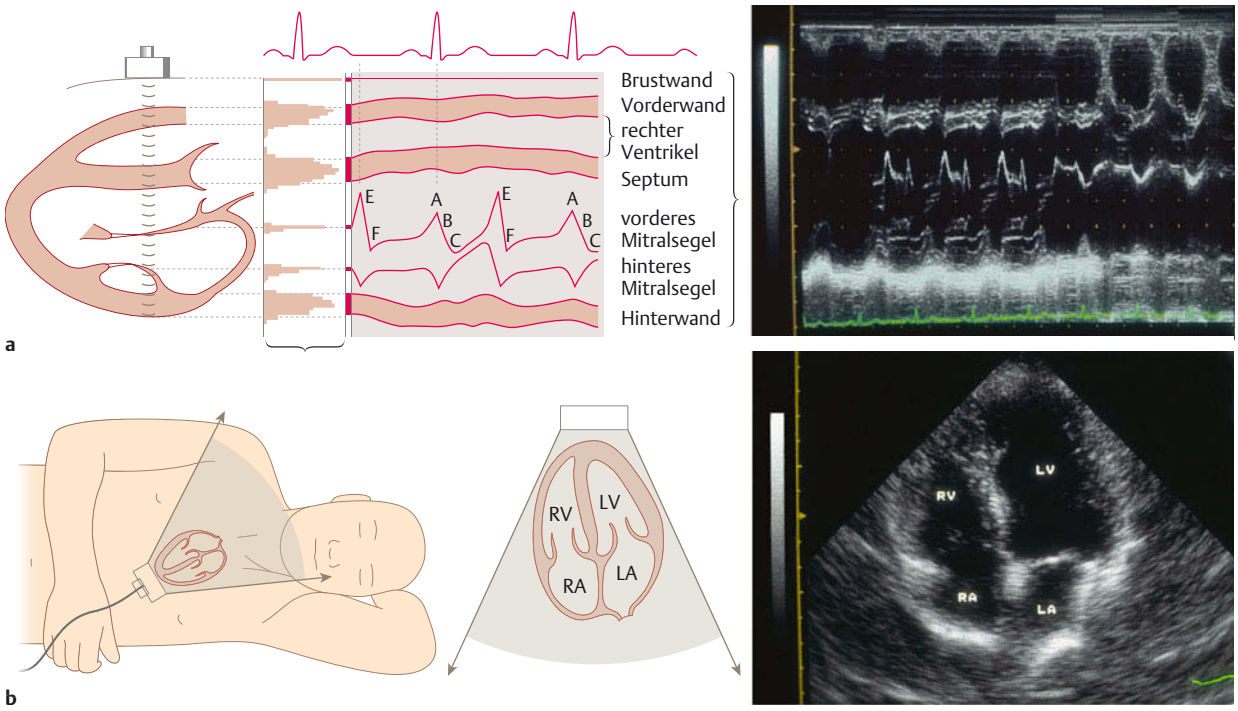
Die Echokardiografie erlaubt eine zuverlässige Bestimmung der Durchmesser der Herzhöhlen sowie der Dicke der Wände und des Septums. Zudem ist sie die Methode der Wahl zur Diagnose eines Perikardergusses. Das Verfahren ermöglicht Aussagen über Morphologie und Beweglichkeit der Herzklappen. Außerdem ist es geeignet, um Bewegungsstörungen des Myokards nachzuweisen.

Die **Dopplerechokardiografie** basiert auf der Tatsache, dass sich die Schallfrequenz ändert, sobald sich Schallquelle oder Reflexionsort bewegen. Der sich bewegende Reflexionsort entspricht den Erythrozyten. Strömen sie auf die Schallquelle zu, ist die reflektierte Frequenz höher als die gesendete, bewegen sie sich von der Schallquelle fort, ist die reflektierte Frequenz niedriger als die gesendete. So lässt sich die Blutflussrichtung bestimmen.

Es gibt zwei Dopplerverfahren:
- **CW-Doppler** (continous wave,Abb. **A-3.4a**): Es wird kontinuierlich gesendet und empfangen, ohne Tiefenselektivität tragen alle getroffenen Reflektoren zum Signal bei, die Methode eignet sich zur Messung hoher Blutflussgeschwindigkeiten und
- **PW-Doppler** (pulsed wave,Abb. **A-3.4b**): Es wird abwechselnd gesendet und empfangen, über die Laufzeit bis zum Empfang erfolgt die Tiefenzuordnung und somit die Lokalisation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-3.3 Echokardiografie des Herzens



a 1-dimensionaler M-Mode: Die Ultraschalldarstellung von Bewegungsabläufen erfolgt in Ort-Zeit-Diagrammen (time motion).
b 2-dimensionaler B-Mode: Je nach Intensität der reflektierten Signale werden sie als Punkte unterschiedlicher Helligkeit (brightness) dargestellt und Zeile für Zeile zu einem Bild zusammengesetzt (Sektorechokardiografie, Schnittbilddarstellung). Zu sehen ist der apikale Vierkammerblick auf das Herz, die AV-Klappen sind geschlossen. LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof, LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel.

Die Untersuchung liefert zusätzliche Informationen über die Blutflussgeschwindigkeit und Druckgradienten über Klappenstenosen, die Klappenöffnungsfläche sowie über die Druckverhältnisse in der A. pulmonalis.

Mittels **Farbdopplerechokardiografie** können Flussgeschwindigkeiten und -richtungen dargestellt werden. Dabei ist der Blutfluss im 2-dimensionalen Bild auf die Schallquelle zu rot codiert, der Fluss von der Quelle weg blau. Die Methode ist wertvoll zur Diagnostik von Klappeninsuffizienzen (Abb. **A-3.4c**) und Shunt-Vitien.

Mit der **Gewebe-Dopplerechokardiografie** kann die Myokardbeweglichkeit bestimmt werden. Dies kann bei der Analyse z. B. einer diastolischen Dysfunktion oder der ventrikulären Asynchronie hilfreich sein.

Bei der **Kontrastechokardiografie** können nach i. v. Injektion von Kontrastmittel das rechte Herz und verschiedene Herzfehler (z. B. PFO/ASD/VSD) mit Shunts besser dargestellt werden.

Für die **transösophageale Echokardiografie** (TEE) wird der Schallkopf im Ösophagus dorsal des Herzens platziert. Die TEE ist besonders geeignet zur Diagnostik von Vorhofthromben und Klappenvegetationen. Zudem können mit dem Verfahren Mitralvitien, Veränderungen im linksventrikulären Ausflusstrakt und in der Aorta oft besser dargestellt werden als mit der konventionellen Echokardiografie.

Bei der **Stress-Echokardiografie** wird der Patient mittels Ergometer belastet oder er erhält ansteigende Dosen eines medikamentösen Stressors (Dobutamin, Adenosin). Darunter werden die kardialen Wandbewegungen beurteilt. Die Untersuchung ermöglicht Aussagen über die myokardiale Pumpfunktion bei Belastung und dient der Ischämiediagnostik.

Die **3-D-Echokardiografie** ermöglicht durch eine spezielle Software die 3-dimensionale Rekonstruktion des Befundes aus 2-D-Bildern verschiedener Schnittebenen in Echtzeit. Dies ist besonders vor und bei Herzklappenoperationen und perkutanen Klappeninterventionen sinnvoll.

Mit der **Farbdopplerechokardiografie** können Flussgeschwindigkeiten und -richtungen dargestellt werden (Abb. **A-3.4c**).

Mit der **Gewebe-Dopplerechokardiografie** kann die Myokardbeweglichkeit bestimmt werden.

Die **Kontrastechokardiografie** wird besonders zur Diagnostik von Herzfehlern mit Shunts eingesetzt.

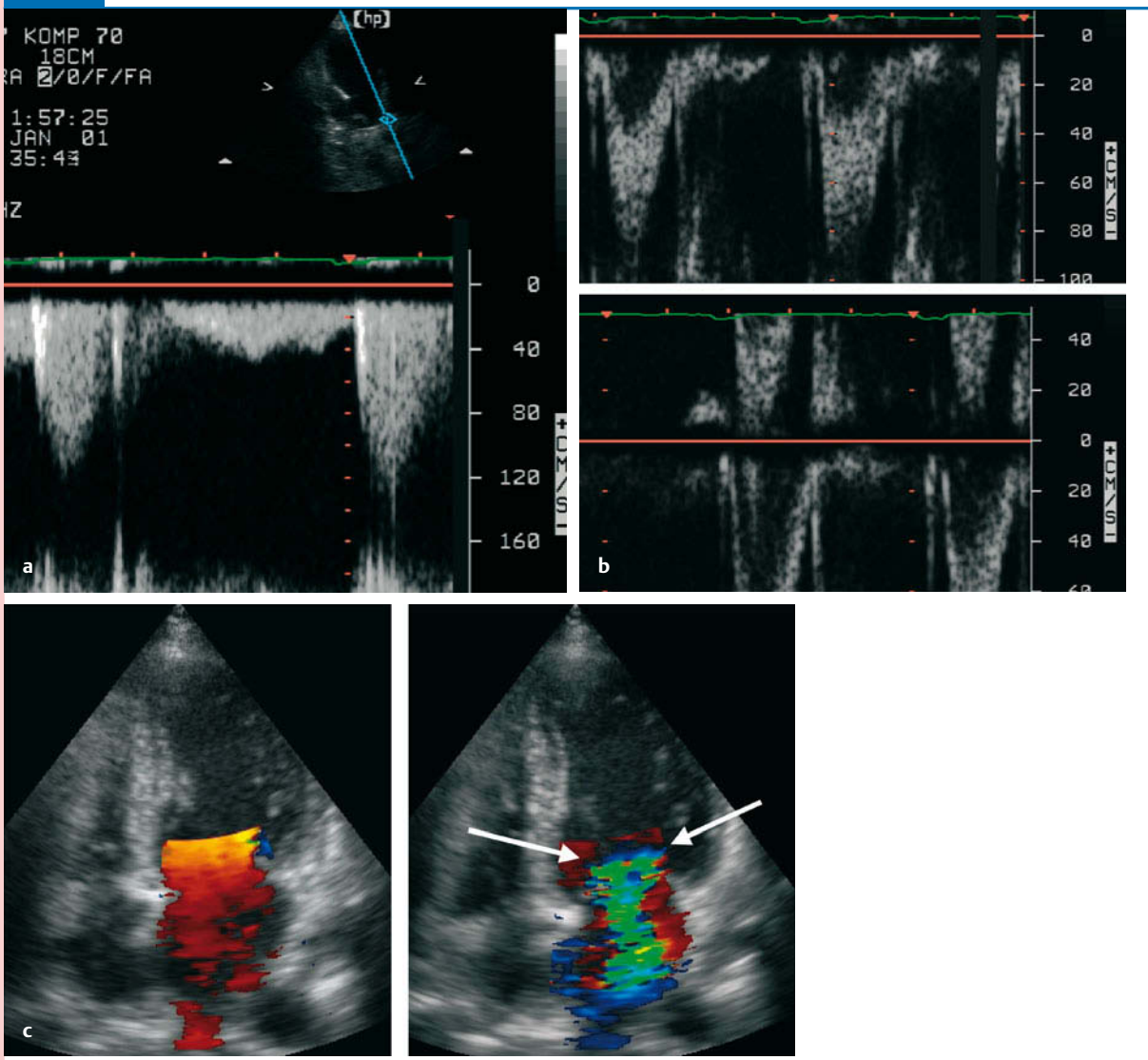
Die **transösophageale Echokardiografie** ist insbesondere zur Diagnostik von Thromben und Vegetationen geeignet.

Die **Stress-Echokardiografie** zeigt die Pumpfunktion unter Belastung.

Die **3-D-Echokardiografie** ist insbesondere zur Klappenbeurteilung sinnvoll.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-3.4 Modalitäten der Dopplerechokardiografie, veranschaulicht am Herzen



a CW-Doppler: zu sehen sind Ausflusstrakt und Aortenklappe von apikal (Normalbefund). Die systolische Maximalgeschwindigkeit beträgt 130 cm/s.
b PW-Doppler: Ausflusstrakt des linken Ventrikels, Aortenklappe von apikal (Normalbefund). Die systolische Maximalgeschwindigkeit beträgt 80 cm/s. Im oberen Bildteil Nulllinienverschiebung nach oben, um das gesamte systolische Signal abbilden zu können. Im unteren Bildteil liegt die Nulllinie zentral, die Maximalgeschwindigkeiten werden in der oberen Bildhälfte dargestellt.
c Farbdoppler im Vierkammerblick. Links: diastolische laminare Strömung aus den Pulmonalvenen durch den linken Vorhof in den linken Ventrikel (Normalbefund). Rechts: systolisches Bild einer Mitralinsuffizienz (Insuffizienzjet). Die Pfeile markieren die Ventrikelseite der Mitralklappe.

(aus: Flachskampf F. A.: Praxis der Echokardiografie, Thieme; 2011)

3.2.4 Röntgen-Thorax-Übersicht

Die Röntgenaufnahme des Thorax (Abb. **A-3.5**) kann Veränderungen des Herzens und der großen Gefäße zeigen.

3.2.4 Röntgen-Thorax-Übersicht

Anhand der Röntgenaufnahme des Thorax (Abb. **A-3.5**) können Veränderungen des Herzens und der großen Gefäße erfasst werden. Im **p.–a.-Bild** sind von kranial nach kaudal **randbildend:**

- links: Aorta, A. pulmonalis, linker Vorhof (linkes Herzohr), linker Ventrikel (Abb. **A-3.5a**)
- rechts: V. cava und rechter Vorhof.

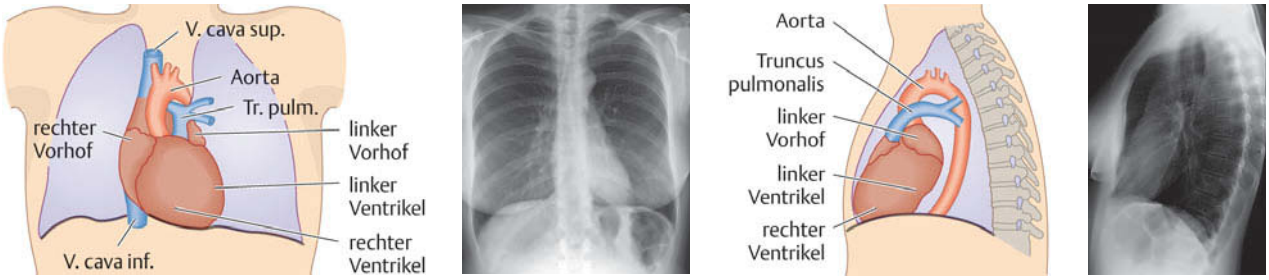
Im **linken Seitenbild** sind von kranial nach kaudal **randbildend:**

- ventral: Aorta ascendens, Truncus pulmonalis und rechter Ventrikel
- dorsal: Aorta descendens, linke A. pulmonalis aus dem Truncus pulmonalis, linker Vorhof, linker Ventrikel und V. cava inferior (Abb. **A-3.5b**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-3.5 Röntgen-Thorax-Übersicht in zwei Ebenen



a **b**

a p. a.-Bild;
b seitliche Aufnahme, jeweils Normalbefund; in den Schemazeichnungen sind die randbildenden Strukturen markiert.

(aus: Oestmann J. W.: Radiologie, Thieme; 2005)

► **Merke.** Herzfehler führen im Thorax-Röntgenbild zu jeweils typischen Herzkonfigurationen (Abb. **A-10.1**, Abb. **A-11.1**). Bei Herzinsuffizienz können neben einer Herzvergrößerung pulmonale **Stauungszeichen** mit Erweiterung der Pulmonalgefäße und Pleuraergüsse sichtbar sein.

► **Merke.**

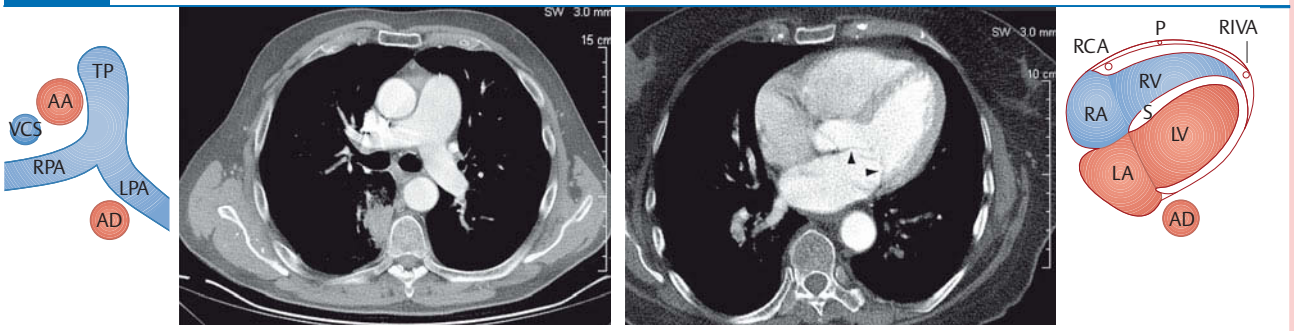
3.2.5 Computertomografie (CT)

Mittels CT kann eine ergänzende morphologische Diagnostik des kardiovaskulären Systems erfolgen (Abb. **A-3.6**). Die Technik wird insbesondere bei schlechter Schallbarkeit, zur Diagnostik infiltrativer Prozesse, komplexer Herzfehler und von Aortenprozessen (wie z. B. der Aortendissektion) durchgeführt. Die Darstellung der Koronararterien wird zunehmend verbessert und hat heute einen sehr hohen negativ prädiktiven Wert. Das Verfahren wird daher zunehmend als Alternative zur Koronarangiografie eingesetzt, insbesondere wenn eine relativ niedrige Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit vorliegt.

3.2.5 Computertomografie (CT)

Die CT ermöglicht eine ergänzende morphologische Diagnostik (Abb. **A-3.6**).

A-3.6 Typische Schnittebenen im kardialen CT



a In Höhe des Truncus pulmonalis. **b** Darstellung aller vier Herzkammern.

a In Höhe des Truncus pulmonalis
b Darstellung aller vier Herzkammern.

(aus: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2011)

3.2.6 Magnetresonanztomografie (MRT)

Das in der MRT dargestellte anatomische Bild entspricht im Wesentlichen demjenigen des CTs nach Kontrastmittelgabe. Das Verfahren hat ein **hohes Auflösungsvermögen**, sodass auch feine Strukturen wie die Papillarmuskeln, die Herzklappen, die Aortenwand, proximale Abschnitte der Koronararterien und das rechtsventrikuläre Myokard darstellbar sind. Die **Cine-MRT** bildet den gesamten Herzzyklus in einer Schicht ab. Die Einzelbilder der verschiedenen Funktionszustände werden anschließend zu einem Film zusammengesetzt. So lassen sich regionale Wandbewegungsstörungen des Herzens darstellen. Der Einsatz von Kontrastmitteln erlaubt eine

3.2.6 Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT hat ein **hohes Auflösungsvermögen** und erlaubt die Darstellung feiner Strukturen wie z. B. des rechtsventrikulären Myokards und wird zur Myokarditisdiagnostik eingesetzt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

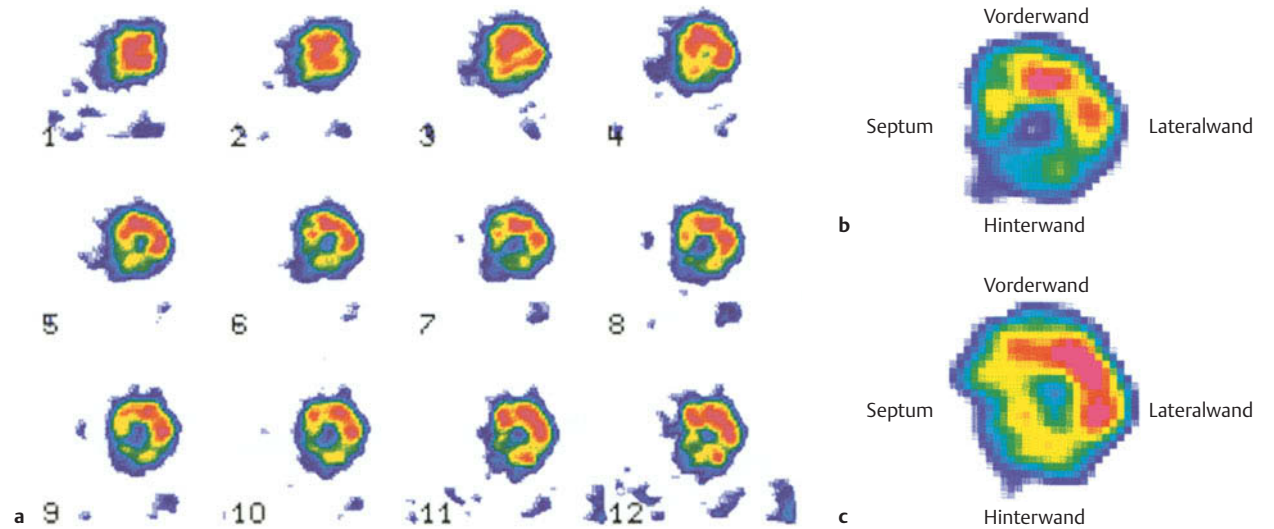
Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik mit sehr hoher Sensitivität. Für die Myokarditisdiagnostik hat die MRT eine zentrale Rolle.

3.2.7 Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren

Myokardszintigrafie

Bei der Myokardszintigrafie wird dem Patienten nach Belastung ein Isotop wie z. B. ^{201}Thallium gespritzt. Die Untersuchung dient der **Ischämiediagnostik** beim Verdacht auf das Vorliegen einer myokardialen Durchblutungsstörung (Abb. **A-3.7**). Sie kann auch Hinweise auf eine Myokarditis ergeben. Thallium reichert sich physiologisch im ausreichend durchbluteten Myokard an. Im entzündeten Gewebe ist die Anreicherung erhöht. In vernarbten oder ischämischen Bereichen erfolgt keine Anreicherung. In Arealen mit Belastungsischämie kommt es deshalb meist **unmittelbar nach Belastung zu keiner Anreicherung**. Bei der Kontrollaufnahme nach ca. 2–4 h körperlicher Ruhe, nach denen die ischämischen Areale wieder vermehrt perfundiert werden, ist eine Auffüllung des vorher ischämischen Areals mit dem Radioisotop nachweisbar.

A-3.7 Myokardperfusionsszintigrafie (SPECT-Technik) nach Belastung



In **b** ist Piktogramm Nr. 7 vergrößert dargestellt. Auffallend ist eine deutliche Minderdurchblutung der Hinterwand und der posterolateralen Abschnitte. **c** zeigt den gleichen Bildausschnitt aufgenommen nach einer Ruhepause mit Nuklidredistribution in das zuvor ischämische Areal. Die jetzt homogene Anreicherung ist Ausdruck einer gleichmäßigen Myokarddurchblutung unter Ruhebedingungen.

(aus: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2011)

Positronenemissionstomografie (PET)

Bei der PET handelt es sich um ein modernes Verfahren zur Erfassung des **Myokardstoffwechsels**. Nach i. v. Gabe markierter Tracer-Substanzen wie Glukose oder Fettsäuren wird die bei deren β^+-Zerfall entstehende Photonenstrahlung gemessen. Mit der Methode kann zwischen normalem, ischämischem und vernarbtem Myokardgewebe unterschieden werden.
Wird die PET mit der hohen Ortsauflösung moderner **CT-Geräte** kombiniert (PET-CT), kann der Ort des pathologischen Stoffwechsels sehr genau einer anatomischen Struktur zugeordnet werden.

Radionuklid-Ventrikulografie (Herzbinnenraumszintigrafie)

Mit der Radionuklid-Ventrikulografie wird die kardiale **Pumpfunktion** beurteilt. Dem Patienten werden technetiummarkierte Erythrozyten oder entsprechend markiertes Humanalbumin im Bolus gespritzt. Danach werden die ventrikuläre Ejektionsfraktion sowie die globale und regionale linksventrikuläre Pumpfunktion in Ruhe und bei Belastung registriert. Die Methode kam insbesondere bei Diagnostik der

3.2.7 Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren

Myokardszintigrafie

Mit der Myokardszintigrafie erfolgt anhand der Verteilung von Thalliumisotopen im Myokard ein **Myokarditis-** oder **Ischämienachweis** bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit (Abb. **A-3.7**). Thallium reichert sich physiologisch im gut perfundierten Myokard an.

Positronenemissionstomografie (PET)

Bei der PET wird der **Myokardstoffwechsel** nach Gabe von markierten Tracer-Substanzen untersucht.
Kombiniert mit einem **CT** wird eine genaue Zuordnung von Stoffwechsel zu anatomischer Struktur möglich.

Radionuklid-Ventrikulografie

Mittels Radionuklid-Ventrikulografie erfolgt die Beurteilung der globalen und regionalen kardialen **Pumpfunktion** in Ruhe und bei Belastung durch die Auswaschkinetik injizierter Isotope.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Aortenklappeninsuffizienz zum Einsatz, um festzustellen, ob die Ejektionsfraktion bei Belastung abnimmt und somit Zeichen der Herzinsuffizienz bei Belastung vorliegen. Heute ist sie weitestgehend von der Echokardiografie verdrängt worden.

3.2.8 Weitere Untersuchungen

Heute nur noch sehr selten durchgeführte Untersuchungen sind in Tab. **A-3.4** zusammengefasst.

3.2.8 Weitere Untersuchungen

Tab. **A-3.4**.

A-3.4 Weitere Untersuchungsmethoden

Untersuchung	Methode	Befund
Phonokardiografie	grafische Aufzeichnung von Schallwellen zur zeitlichen Einordnung und Dokumentation von Herztönen	
Karotispulskurve	Druckaufnehmer über der A. carotis zeichnet die Karotispulskurve auf	Aortenstenose: verzögerter, hahnenkammförmiger Anstieg der Druckkurve hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie: Kurve doppelgipfelig Aorteninsuffizienz: klappenschlussbedingte Inzisur verstrichen

3.3 Invasive Untersuchungsmethoden

3.3.1 Herzkatheteruntersuchung

Bei der Herzkatheteruntersuchung wird ein flüssigkeitsgefüllter Katheter von den großen peripheren Gefäßen aus zum Herzen geschoben. Mit der Methode können Herzfehler diagnostiziert, die Myokard- und Klappenfunktion untersucht und die Herzkranzgefäße dargestellt werden (Abb. **A-3.8**).

3.3 Invasive Untersuchungsmethoden

3.3.1 Herzkatheteruntersuchung

Durch diese Untersuchung können Herzfehler festgestellt, die Myokard- und Klappenfunktion untersucht und die Koronargefäße dargestellt werden (Abb. **A-3.8**).

Rechtsherzkatheter

Die **Rechtsherzkatheteruntersuchung** wird zur Abklärung des Ausmaßes einer Herzinsuffizienz, zur Diagnostik von Klappenvitien und Shunts sowie zur Abklärung der Genese einer pulmonalen Hypertonie eingesetzt. Meist wird ein Swan-Ganz-Katheter über die V. femoralis oder V. jugularis eingeschwemmt. Über diese Zugänge können die Druckverhältnisse im rechten Herzen und im Lungenkreislauf in Ruhe und bei Belastung bestimmt werden. Die Messung des pulmonalen kapillaren Verschlussdrucks lässt Rückschlüsse auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck zu und gibt indirekt Hinweise auf die linksventrikuläre Funktion. Die Form der Kurve in dieser Messposition kann Hinweise auf das Vorliegen einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz geben. In diesem Fall ist eine erhöhte sogenannte v-Welle nachweisbar, die durch den Blutrückfluss durch die Mitralklappe während der Systole zustande kommt.

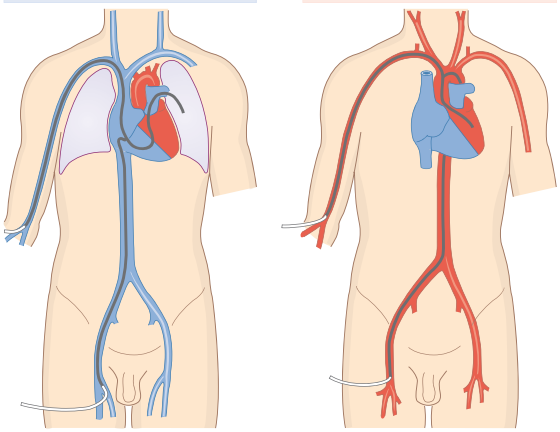
Rechtsherzkatheter

Die **Rechtsherzkatheteruntersuchung** erlaubt die Messung der Drücke und Sauerstoffsättigungen im rechten Herzen und im Lungenkreislauf sowie die Bestimmung des Herzzeitvolumens. Der pulmonale kapillare Verschlussdruck ermöglicht Rückschlüsse auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck und indirekt Hinweise auf die linksventrikuläre Funktion.

A-3.8 Herzkatheteruntersuchung: Verfahren und Indikationen

venöser Herzkatheter (Rechtsherzkatheter)
über V. femoralis communis oder V. brachialis

arterieller Herzkatheter (Linksherzkatheter)
über A. femoralis communis oder A. brachialis



Indikationen

Pulmonalangiografie
- Lungenembolie
- arteriovenöse Lungenfisteln
- Pulmonalisklappeninsuffizienz
- Fragestellungen bei Patienten mit Mitral- oder Aortenklappenersatz
- Patientenüberwachung auf Intensivstationen (Monitoring: HMV, Druck)

Dextrokardiografie
- Pulmonal- und Trikuspidalklappenfehler
- Rechts-Links-Shuntvitien
- Vorhofseptumdefekt
- Lungenvenenfehleinmündung

angeborene Herzfehler
- Transposition der großen Gefäße
- Pseudotruncus arteriosus communis
- Truncus arteriosus communis

Levokardiografie
- Aorten- und Mitralklappenfehler
- Rechts-Links-Shuntvitien
- Canalis atrioventricularis communis
- Kardiomyopathien
- Aneurysmabildungen der linken Kammer
- linksventrikuläre Dys- oder Akinesien

Koronarangiografie
- bei koronarer Herzerkrankung
- vor Herzoperationen bei Erwachsenen
- zum Ausschluss anatomischer Verlaufsanomalien (vor Herzoperationen)

(nach: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie.Thieme; 2017)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Zudem werden die Sauerstoffsättigungen gemessen, um daraus Shunt-Volumina zu bestimmen. Das Herzzeitvolumen wird häufig mit der Thermodilutionsmethode nach Fick bestimmt.

Linksherzkatheter

In der **Linksherzkatheteruntersuchung** werden Drücke und Sauerstoffsättigungen im linken Ventrikel gemessen.

Die **Ventrikulografie** (S. 74) zeigt: ventrikuläre Pumpfunktion, Mitral- und Aortenklappenfunktion.
In der **Aortografie** werden Aortenbogen und Aortenklappenfunktion beurteilt.
Die **Koronarangiografie** (S. 74) stellt Herzkranzgefäße und deren Stenosen dar.

Mit der **intrakoronaren Ultraschalluntersuchung** werden arteriosklerotische Plaques beurteilt.

Die Messung der **fraktionellen Koronarflussreserve** wird bei angiografisch grenzwertigen Stenosen eingesetzt, um die Indikation zur interventionellen Behandlung zu prüfen.

Myokardbiopsie

Die Myokardbiopsie wird zur Diagnostik von Myokarditiden und Myopathien eingesetzt.

Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung werden **Erregungsbildungsstörungen** und **Leitungsstörungen** erfasst. Dabei werden der Ursprung und die Fortleitung natürlicher oder durch Stimulation induzierter Potenziale verfolgt.

Mittels Vorhofstimulation werden supraventrikuläre und durch Ventrikelstimulation ventrikuläre Rhythmusstörungen untersucht. Die Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie kann überprüft werden, es kann eine **Katheterablation** erfolgen.

3.3.2 Perikardpunktion

Mittels Perikardpunktion wird zur Analyse oder zur Entlastung **Perikardergussflüssigkeit** entnommen.

Linksherzkatheter

Bei der **Linksherzkatheteruntersuchung** werden über einen arteriellen Zugang (z. B. A. radialis, A. femoralis) die Druckwerte und Sauerstoffsättigungen im linken Ventrikel gemessen.
Die **Ventrikulografie** (S. 74) liefert Informationen über die Ventrikelgröße, die linksventrikuläre Pumpfunktion und die Funktion der Mitral- und Aortenklappe.
Die **Aortografie** zeigt die Morphologie des Aortenbogens sowie einen Reflux über eine insuffiziente Aortenklappe.
Mit der **Koronarangiografie** (S. 74) können nach Injektion von Kontrastmittel über einen Linksherzkatheter Stenosen der Herzkranzgefäße dargestellt und morphologisch beurteilt werden.
Die **intrakoronare Ultraschalluntersuchung** erlaubt eine differenziertere Beurteilung der Morphologie arteriosklerotischer Plaques. Bei der intravaskulären optischen Kohärenztomografie erfolgt unter Nutzung der Infrarotlichttechnik eine differenzierte Analyse der Gefäßwandstruktur und der Plaquemorphologie.
Durch die Messung der **fraktionellen Koronarflussreserve (FFR)** mit einem intrakoronar platzierten Draht, der Drucksensoren trägt, kann die funktionelle Relevanz einer Stenose bestimmt werden, deren hämodynamische Bedeutung angiografisch nicht eindeutig ist. Die Methode wird bei angiografisch grenzwertigen Stenosen eingesetzt, um die Indikation zur interventionellen Behandlung zu prüfen.

Myokardbiopsie

Die rechts- oder linksventrikuläre **Myokardbiopsie**, die mit einem speziellen Katheter mit Zange durchgeführt wird, erfolgt zur Abklärung der Genese einer Myokarditis oder Kardiomyopathie, wenn diese anhand der übrigen Befunde unklar ist.

Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung werden **Erregungsbildungsstörungen** und atrioventrikuläre, paranodale sowie intraventrikuläre **Leitungsstörungen** erfasst. Dazu wird über einen Rechtsherzkatheter ein intrakardiales EKG abgeleitet: Mehrere Ableitungs- und/oder Schrittmacherelektroden werden an verschiedenen Positionen im Herzen platziert, um den Ursprung und die Fortleitung natürlicher oder schrittmacherinduzierter Potenziale zu verfolgen (z. B. His-Bündel-EKG).
Die Vorhofstimulation ermöglicht die Beurteilung der Sinusknotenerholungszeit und der sinuatrialen Leitungszeit sowie die Untersuchung von Reentry-Mechanismen, die Tachykardien auslösen können. Die Ventrikelstimulation dient der Reentry-Diagnostik, der Detektion arrhythmogener ventrikulärer Foci und der Kontrolle einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie. Während der Untersuchung kann eine **Katheterablation** im Ventrikel, im Vorhof oder den Pulmonalvenen erfolgen (s. u.). Komplexere Analysen und Interventionen werden durch sog. „Mapping"-Systeme unterstützt.

3.3.2 Perikardpunktion

Die Perikardpunktion erfolgt heute meist unter sonografischer Kontrolle. In der Regel wird mit einer langen Nadel zwischen dem Processus xiphoideus und dem linkssternalen Rippenansatz punktiert und **Perikardergussflüssigkeit** zu diagnostischen Zwecken und zur Entlastung entnommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4 Koronare Herzkrankheit

4.1 Definition 61
4.2 Epidemiologie 61
4.3 Pathophysiologie 61
4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren 62
4.5 Klinik 67
4.6 Diagnostik 68
4.7 Therapie 76



© shutterstock

U. Fischer-Rasokat, T. Dill, Ch. W. Hamm*

4.1 Definition

4.1 Definition

► Definition.

► Definition. Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der **Atherosklerose** an den Koronararterien. Die Atherosklerose führt zur Bildung von Plaques und zu einem unterschiedlichen Ausmaß an Kalkeinlagerungen in die Schichten der Gefäßwand. Dadurch kommt es zu einer Verengung (Stenosierung) der Koronararterien, wodurch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels entstehen kann (**Myokardischämie**). Neben einem stummen Verlauf manifestiert sich die KHK klinisch in Form der **stabilen Angina pectoris** und des **akuten Koronarsyndroms**.
Weitere Folgen sind **potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien** und eine durch die Schädigung des Myokards verursachte **Herzinsuffizienz**.

4.2 Epidemiologie

4.2 Epidemiologie

Die KHK ist mit etwa einem Drittel aller Todesfälle die **häufigste Todesursache** in Ländern **westlicher Gesellschaften**. Männer erkranken früher und häufiger als Frauen.

Trotz eines rückläufigen Trends innerhalb der letzten Dekaden ist die KHK weiterhin die **häufigste Todesursache** in den Ländern **westlicher Gesellschaften**. Männer und Frauen unterscheiden sich in der Häufigkeit der Erkrankungen. Das Risiko eines 40 Jahre alten Mannes, in seinem Leben an einer KHK zur erkranken, beträgt ca. 50 %, bei einer gleich alten Frau nur ca. 35 %. Mit dem Alter steigt zum einen das Erkrankungsrisiko, zum anderen gleichen sich die Risiken von Mann und Frau an. Somit haben Männer über 65 Jahren ein doppelt so hohes Risiko im Vergleich zum Zeitraum unter 65 Jahren, während das Risiko bei Frauen nun verdreifacht ist. Das Vorliegen von Risikofaktoren führt zu einer Progression der Atherosklerose, die in den Koronararterien häufig wesentlich stärker ausgeprägt ist als in anderen Organarterien.
Bei etwa einem Drittel der Patienten ist die Erstmanifestation einer KHK ein akuter **Myokardinfarkt**, der in bis zu 30 % der Fälle nicht überlebt wird. Hauptursache hierfür ist das Auftreten **tödlicher Arrhythmien**, insbesondere Kammerflimmern. Überleben die Patienten allerdings einen Transport in ein Krankenhaus, konnte durch eine immer besser werdende Behandlung die Sterblichkeit in Deutschland auf etwa 4 % gesenkt werden.

4.3 Pathophysiologie

4.3 Pathophysiologie

Eine gestörte Endothelfunktion und **Mikroläsionen** des Endothels führen zum vermehrten Durchtritt von LDL in die Intima. Eingewanderte Makrophagen nehmen oxidiertes LDL auf und werden zu **Schaumzellen**. Im Verlauf kommt es zur fibrotischen Umwandlung des Gewebes mit **Plaquebildung** (s. Abb. **A-5.1**). Da diese Vorgänge durch die Sekretion von Zytokinen und das Zusammenspiel von Immunzellen gesteuert werden, kann man die Atherosklerose als **„inflammatorische" Erkrankung** bezeichnen.

Die Atherosklerose als zugrundeliegende Erkrankung der KHK ist ein komplexer Vorgang, der bereits in der zweiten Lebensdekade einsetzt und durch das Zusammenspiel kardiovaskulärer Risikofaktoren verstärkt wird. Ausgangspunkt ist eine Schädigung der Endothelfunktion sowie das Auftreten von Mikroläsionen, insbesondere an Stellen hoher mechanischer (hämodynamischer) Belastung (**Endothelzellläsion**). Im Folgenden kommt es zum vermehrten Durchtritt von „Low Density Lipoprotein" (LDL) in die Intima und dessen nachfolgender Oxidierung. Die Akkumulation von oxidiertem LDL triggert das Ausschütten proinflammatorischer Zytokine der Endothelzelle, woraufhin die Adhäsion von Lymphozyten und Monozyten an das Endothel und nachfolgende Transmigration initiiert werden. Aktivierte Thrombozyten verstärken diesen Prozess durch weitere Sekretion inflammatorischer Faktoren. Eingewanderte Monozyten wandeln sich in der Intima zu Makrophagen um, nehmen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

oxidiertes LDL auf, werden zu sog. **Schaumzellen** und sammeln sich in großer Zahl an. Im weiteren Verlauf kommt es zur fibrotischen Umwandlung des Gewebes mit fettiger Degeneration und Nekrosen. Es bildet sich die sog. **Plaque**. Parallel zu diesen Prozessen kann es zu einem unterschiedlichen Ausmaß an Kalzifizierung von Gefäßabschnitten mit atherosklerotischer Plaquebildung kommen. Bei Einrissen der oft sehr dünnen Plaque-„Deckplatte" werden thrombogene Substanzen freigesetzt und es entsteht ein intraluminaler Thrombus mit der Folge eines **akuten Koronarsyndroms** (s. Abb. **A-5.1**).

Die Energie für die Herzarbeit wird primär aus dem **oxidativen Abbau** von Nährstoffen gewonnen. Bei Belastung kann der O_2-Bedarf um das 4-Fache steigen.

Das Herz deckt seinen Energiebedarf überwiegend durch den **oxidativen Abbau** von freien Fettsäuren, Laktat und Glukose. Dafür sind **10 %** des **gesamten Ruhe-O_2-Verbrauchs** bei einer Sauerstoff-Ausschöpfung von 70 % nötig. Steigt der O_2-Bedarf bei Belastung bis um das 4-Fache an, kann der Mehrbedarf nur durch eine gesteigerte Koronarperfusion mit Erweiterung der Koronargefäße gedeckt werden. Dieser Mechanismus unterliegt einer **metabolischen Autoregulation**, die sich am Sauerstoffgehalt der Zellen orientiert. Auch medikamentös kann z. B. durch Nitrate und Kalziumantagonisten eine Vasodilatation erreicht werden. Bei herabgesetzter Koronardurchblutung ist der Sauerstoffmangel der limitierende Faktor.

► Merke.

► Merke. Der Anteil der Koronarperfusion am HMV beträgt etwa 5 %. Die Differenz zwischen Ruhe- und Maximaldurchblutung wird als **Koronarreserve** bezeichnet. Beim Herzgesunden kann die Koronarperfusion durch Vasodilatation um das 4-Fache ansteigen, beim Patienten mit KHK kann der Blutfluss häufig nicht einmal verdoppelt werden.
Der Bluteinstrom in die Koronararterien erfolgt hauptsächlich in der Diastole, weil die Gefäße in der Systole durch die Ventrikelkontraktion komprimiert werden.

Bei einer Lumeneinengung **(Stenose)** einer Koronararterie ≥ 70 % ist mit Durchblutungsstörungen in Ruhe zu rechnen.

Liegt wie bei der KHK eine Einengung des Koronargefäßlumens **(Stenose)** von ca. 50 % der Gefäßquerschnittsfläche und mehr vor, kann es zu einer Minderdurchblutung des Herzmuskels unter Belastung kommen. Bei Stenosen ab ca. 70 % kann das Myokard auch in Ruhe chronisch-ischämisch werden. Als Folge kann es zur partiellen oder vollständigen Einschränkung der Kontraktion des betroffenen Herzmuskelgewebes kommen, was als „Myokard im Winterschlaf" (hybernating myocardium) bezeichnet wird. Nach Wiederherstellung der Durchblutung ist diese Funktionsstörung in der Regel reversibel.

Selten kann in Abwesenheit einer KHK eine Myokardischämie auftreten. Als Ursache kommen in Betracht: Spasmen der Koronargefäße, Koronarembolie, koronare Manifestationen von Arteriitiden, Myokardhypertrophie.

In seltenen Fällen kommt es auch in Abwesenheit einer KHK zum Auftreten einer Myokardischämie. Als Ursache kommen dabei Spasmen der Koronargefäße, eine Koronarembolie (ein Gerinnsel aus dem Herzen, das in eine Koronararterie gespült wird) oder die koronaren Manifestationen von Arteriitiden (Entzündungen der Gefäßwand) in Betracht. Auch bei einer ausgeprägten Myokardhypertrophie, z. B. infolge einer arteriellen Hypertonie (S. 1000) oder bei Herzklappenfehlern (S. 206), entsteht eine Sauerstoffunterversorgung des Myokards. Vor allem im innenschichtnahen Endstromgebiet wirkt sich die verlängerte Diffusionsstrecke aus; es entstehen Ischämie und Infarzierung (**„letzte Wiese"**).

4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Beeinflussbare Risikofaktoren umfassen:
- arterielle Hypertonie
- Rauchen
- Dyslipidämie
- Diabetes mellitus
- Übergewicht
- Bewegungsmangel.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (RF) induzieren atherosklerotische Veränderungen in unterschiedlich starkem Ausmaß. Sie existieren nicht unabhängig voneinander, sondern verstärken sich gegenseitig. Dabei erhöhen sie das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich. Die Risikofaktoren sind in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren aufzuteilen. Die wichtigsten modifizierbaren RF, deren **Beeinflussung prognostisch relevant** ist, sind:
- arterielle Hypertonie
- Rauchen
- Dyslipidämie
- Diabetes mellitus
- Übergewicht
- Bewegungsmangel.

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind:
- familiäre Disposition
- männliches Geschlecht
- Alter.

Zu den **nicht beeinflussbaren Risikofaktoren** zählen:
- familiäre Disposition
- männliches Geschlecht
- Alter.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Weitere „neue“ Risikofaktoren wurden in den letzten Jahren identifiziert (s. u.), ihre Bedeutung ist derzeit Gegenstand der Forschung.
Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten wurden verschiedene Score-Systeme entwickelt. Der von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfohlenen **Score-Algorithmus** ermittelt das 10-Jahres Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. In diesen Score gehen Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin ein (www.escardio.org).

Zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos hat sich der **Score-Algorithmus** etabliert.

4.4.1 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist definiert als eine **Blutdruckerhöhung in Ruhe ≥ 140/90 mmHg** (d. h. eine Erhöhung des systolischen Druckwertes ≥ 140 mmHg und/oder eine Erhöhung des diastolischen Druckwertes ≥ 90 mmHg). Blutdruckwerte von 120/80 mmHg sind als normal anzusehen. Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie erhöht das Risiko für das Auftreten einer KHK und für weitere Erkrankungen (Schlaganfall, Herz- und Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern). Dies gilt insbesondere bei gleichzeitigem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren. Generell wird eine Senkung der Blutdruckwerte auf Zielwerte von 130–139/80–85 mmHg für alle Patienten mit arterieller Hypertonie empfohlen, s. auch Pathophysiologie (S. 1001) und Therapie (S. 1016).

4.4.1 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie liegt vor bei einem **Blutdruck** von **≥ 140/90 mmHg in Ruhe**. Bluthochdruck erhöht das Risiko für eine KHK, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

4.4.2 Rauchen

Raucher leben durchschnittlich 10 Jahre kürzer als Nichtraucher. Die Hälfte der Todesfälle bei Rauchern ist durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt. Grundsätzlich nimmt die Mortalität mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Dauer des Rauchens zu – sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch für Krebs- und Lungenerkrankungen. Die Inzidenz eines Myokardinfarktes ist für Frauen 6-fach und für Männer 3-fach erhöht, wenn diese 20 Zigaretten am Tag rauchen.
Bei dem Mechanismus, über den das Rauchen zu einer KHK führt, spielen verschiedene Faktoren eine Rolle: Rauchen aktiviert Blutplättchen, der Plasmafibrinogenspiegel wird erhöht; der Triglyzeridspiegel und das LDL-Cholesterin steigen an, das HDL-Cholesterin sinkt.

► **Merke.** Das kardiovaskuläre Risiko von Ex-Rauchern ist 10–15 Jahre nach Rauchstopp vergleichbar mit dem von Nichtrauchern.

4.4.2 Rauchen

Das 10-Jahres Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, ist bei Rauchern verdoppelt.

► Merke.

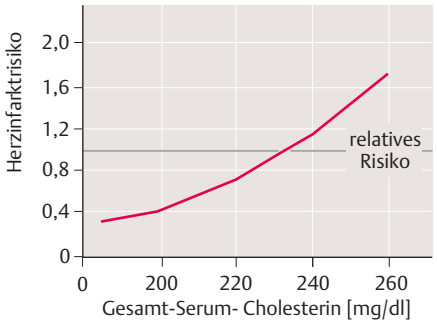
4.4.3 Dyslipidämie

Eine Dyslipidämie bezeichnet eine veränderte Zusammensetzung der Blutfette im Sinne einer Hypercholesterinämie und einer Hypertriglyzeridämie. Aus kardiologischer Sicht ist eine Differenzierung des Cholesterins in das LDL-Cholesterin und in das HDL-Cholesterin notwendig. Eine Dyslipidämie ist mit dem Risiko der Entwicklung einer Atherosklerose verbunden. Die konsequente Senkung des LDL-Cholesterins gilt als wichtige Maßnahme, um bei Patienten mit KHK ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (Abb. **A-4.1**). Somit sollte bei allen Patienten mit KHK, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und im Rahmen einer kardiovaskulären Risikoabschätzung bei sonst gesunden Patienten über 40 Jahren eine Analyse der Blutfette durchgeführt werden.

4.4.3 Dyslipidämie

Durch konsequente Senkung der LDL-Werte kann ein Fortschreiten der KHK aufgehalten werden.

A-4.1 Relatives Herzinfarktrisiko



Abgebildet ist das relative Herzinfarktrisiko bei Männern unter 50 Jahren in Abhängigkeit von der Serumcholesterinkonzentration. Die Linie bezeichnet das durchschnittliche Herzinfarktrisiko: relatives Risiko = 1,0.

A-4.1

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Fette liegen im Blut an Proteine (Apolipoproteine) gebunden vor. Die Lipidkomponenten setzen sich aus Triglyzeriden, Cholesterin, Cholesterinestern und Phospholipiden zusammen. Die Lipoproteine lassen sich in verschiedene Dichteklassen (VLDL = very low density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein) unterteilen.

Der für das **KHK-Risiko entscheidende Anteil am Gesamtcholesterin** ist das **LDL-Cholesterin**. Es macht in der Regel etwa 70 % des Gesamtcholesterins aus. Mithilfe der Friedewald-Formel kann LDL-Cholesterin aus dem Gesamtcholesterin, dem HDL-Cholesterin und den Gesamttriglyzeriden berechnet werden:

Friedewald-Formel:

LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – Triglyzeride/5

Diese Formel ist bei Triglyzeridkonzentrationen bis 400 mg/dl anwendbar. Patienten mit KHK gelten – unabhängig davon, ob sie bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben oder nicht – als Hochrisikopatienten. Bei diesen gilt als Zielwert für das LDL-Cholesterin < 70 mg/dl. Zur Vermeidung einer Progression der KHK sollen die LDL-Werte konsequent gesenkt werden.

Das in der HDL-Fraktion gebundene Cholesterin ist der Anteil, der von der peripheren Zelle zur Leber transportiert wird. Auch (niedrige) **HDL-Cholesterinwerte** gelten als Risikofaktor. So konnte in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko bei Werten unter 40 mg/dl (Männer) bzw. unter 50 mg/dl (Frauen) nachgewiesen werden. Umgekehrt konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden, dass hohe HDL-Cholesterinwerte gegen eine Atherosklerose schützen.

Hohe Triglyceridwerte sind oft mit hohen LDL- und niedrigen HDL-Cholesterinwerten assoziiert und führen selbst zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Hypertriglyzeridämien sind häufig sekundär und treten unter anderem bei Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Leber- und Nierenerkrankungen auf.

Bei Serumtriglyzeridkonzentrationen ≥ 250 mg/dl sollte eine genaue Untersuchung mit der Frage einer möglichen sekundären Hypertriglyzeridämie erfolgen und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie durchgeführt werden. Bei Triglyzeridwerten ≥ 1000 mg/dl besteht das Risiko einer akuten Pankreatitis.

Bei der **Primärprävention** der **KHK** muss eine **Cholesterinsenkung in differenzierter Form** erwogen werden. So bedarf der Herzgesunde ohne weitere Risikofaktoren und ohne familiäre Belastung keiner medikamentösen Behandlung zur Senkung des Cholesterins. Hier würden die möglichen unerwünschten Wirkungen der Therapie nach heutigem Kenntnisstand den möglichen Vorteil der Abnahme des KHK-Risikos überwiegen. Liegen weitere Risikofaktoren vor, wird eine Reduktion des Gesamtcholesterins empfohlen (S. 725). Gegebenenfalls sind hierzu auch Cholesterinsynthesehemmer einzusetzen.

Der für das **KHK-Risiko entscheidende Anteil am Gesamtcholesterin** ist das **LDL-Cholesterin**. Es macht etwa 70 % des Gesamtcholesterins aus.

Bei allen Patienten mit manifester KHK sollte das LDL-Cholesterin unter 70 mg/dl liegen.

Eine protektive Rolle von hohen **HDL-Cholesterinwerten** konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Hohe Triglyceridwerte gelten als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.

Eine **Cholesterinsenkung** zur **Primärprävention** einer **KHK** ist beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren anzustreben. Herzgesunde ohne weitere Risikofaktoren und ohne familiäre Belastung bedürfen keiner medikamentösen Cholesterinsenkung.

Lipidsenkende Therapie

Die ersten therapeutischen Maßnahmen bei der Hypercholesterinämie sind **fettarme Diät** und **körperliche Bewegung**. Flankierende Maßnahmen wie Alkoholkarenz (moderater Alkoholkonsum von 30 g Alkohol [~¼ l Wein oder 0,5 l Bier] pro Tag gilt jedoch als protektiv; bei Frauen Grenzwert eher niedriger, etwa 20 g Alkohol/Tag), Nahrungsmittel mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (Fischöle) und Beendigung eines Nikotinkonsums sind wichtig.

Wird hierdurch keine ausreichende Reduktion der Cholesterinwerte erreicht, so ist zusätzlich eine medikamentöse Therapie erforderlich (Tab. **A-4.1**).

Lipidsenkende Therapie

An erster Stelle stehen **fettarme Diät** und **körperliche Bewegung**.

Cholesterinsynthese-Hemmer (CSE-Hemmer) = Statine

Die wichtigste Medikamentengruppe sind heute die CSE-Hemmer oder Statine (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin). Sie **hemmen** selektiv die **HMG-CoA-Reduktase**, welche die Umwandlung von Hydroxymethyl-glutaryl-CoA zu Mevalonat, einer Vorstufe des Cholesterins, katalysiert. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Anzahl hepatischer LDL-Rezeptoren mit einer Beschleunigung der Aufnahme und des Abbaus von LDL.

Die Senkung des Gesamtcholesterins um im Mittel 20–50 % ist dosisabhängig. Mit den CSE-Hemmern konnte in großen Multicenter-Studien eine deutliche Senkung der Sterblichkeit bei Patienten mit KHK nachgewiesen werden.

Wichtige Nebenwirkungen der CSE-Hemmer-Therapie s. Tab. **A-4.1**.

Cholesterinsynthese-Hemmer (CSE-Hemmer) = Statine

CSE-Hemmer wirken über eine selektive **Hemmung der HMG-CoA-Reduktase**.

Nebenwirkungen s. Tab. **A-4.1**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei schweren Formen der Hypercholesterinämien oder bei Nebenwirkungen der CSE-Hemmer-Therapie kommen auch andere Präparate in Betracht.

Cholesterinabsorptionshemmer

Ezetimibe**hemmt** selektiv die **Resorption von Cholesterin** im Darm mit der Folge einer isolierten Reduktion des LDL-Cholesterins. In Kombination mit CSE-Hemmern zusätzliche LDL-Senkung um bis zu 20 %. Zu den Nebenwirkungen s. Tab. **A-4.1**. Ezetimibe wird bei Statinunverträglichkeit empfohlen oder in Kombination mit Statinen, wenn mit diesen alleine eine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterins nicht möglich ist.

Seit 2015 steht eine neue Substanzklasse von **LDL-Senkern** zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um monoklonale Antikörper, die das Enzym PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ9) hemmen. **PCSK9** bindet physiologischerweise an LDL-Rezeptoren und führt zum Abbau der Rezeptoren in Endosomen der Leberzelle. Durch Hemmung dieses Enzyms können die LDL-Rezeptoren an die Zelloberfläche der Leberzelle rezirkulieren, stehen somit in größerer Anzahl zur Verfügung und führen dadurch zu einem starken Rückgang der LDL-Konzentrationen im Blut. Bislang sind 2 Substanzen verfügbar: **Alirocumab** und **Evolocumab**. Diese Substanzen sind derzeit zur Behandlung der familiären Hypercholesterinämie oder einer gemischten Dyslipidämie im Falle einer nicht ausreichenden Wirksamkeit oder Unverträglichkeit einer Statintherapie zugelassen. In bisherigen Studien konnte durch diese Substanzen eine Reduktion des LDL um ca. 60 % erzielt werden, unabhängig von der bereits bestehenden cholesterinsenkenden Begleittherapie. Zwischenzeitlich konnte in einer Studie (FOURIER) an über 27 000 Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden, dass eine Therapie mit Evolocumab (zusätzlich zu einer Statin-Therapie) die Rate an kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) um 20 % senken kann.

Weitere Medikamente

Ionenaustauscherharze (z. B. Cholestyramin, Colestipol) zur Bindung von Gallensäuren im Darm mit Senkung der Cholesterinresorption. Sie werden häufig schlecht toleriert wegen der Nebenwirkungen (Tab. **A-4.1**).

Nikotinsäurepräparate (Nikotinsäure, Xantinolnicotinat) hemmen die Freisetzung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Dadurch sinken der LDL-Spiegel und die Triglyzeride. Der HDL-Spiegel wird erhöht. Mittlere Cholesterinsenkung 15–30 %. Nebenwirkungen sind relativ häufig (Tab. **A-4.1**). Die Verbesserung der Prognose ist bisher nicht nachgewiesen.

Cholesterinabsorptionshemmer

Ezetimibe **hemmt** selektiv die **Resorption von Cholesterin** im Darm.
Nebenwirkungen s. Tab. **A-4.1**.

PCSK9-Inhibitoren sind hochpotente LDL-Senker.

Weitere Medikamente

Ionenaustauscherharze reduzieren die Cholesterinresorption im Darm durch Bindung von Gallensäuren.

Nikotinsäurepräparate hemmen die Freisetzung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe.

A-4.1 Therapie der LDL-Cholesterin-Erhöhung

Substanzgruppe	Präparate	Dosierung	Wirkung	unerwünschte Wirkung
Cholesterinsynthese-Hemmer = Statine	Lovastatin Simvastatin Pravastatin Atorvastatin Fluvastatin Rosuvastatin	1 × 10–80 mg abends 1 × 10–80 mg abends 1 × 5–40 mg abends 1 × 5–80 mg abends 1 × 10–80 mg abends 1 × 5–40 mg abends	Hemmung der HMG-CoA-Reduktase Anzahl hepatischer LDL-Rezeptoren ↑	abdominale Beschwerden, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Hepatotoxizität und Myopathien bis hin zu Rhabdomyolysen
Cholesterinabsorptionshemmer	Ezetimibe	1 × 10 mg beliebig	hemmt die Cholesterin-Resorption = isolierte LDL-Cholesterin-Reduktion	Kopfschmerz, abdominale Schmerzen und Diarrhö
Ionenaustauscherharze	Cholestyramin Colestipol	15–30 g/d auf 2 Dosen verteilt	Bindung von Gallensäuren im Darm Senkung der Cholesterinresorption	Obstipation, Völlegefühl, abdominale Krämpfe, bei Langzeitanwendung Hypovitaminose
Nikotinsäurepräparate	Nikotinsäure Xantinolnicotinat	1–3 g/d auf 3 Dosen verteilt	LDL- und VLDL-Synthesehemmung HDL-Erhöhung	Diarrhö, Flatulenz, abdominale Schmerzen, Flush. Selten sind Parästhesien, Schwindel, Impotenz
Fibrate	Bezafibrat Etofibrat Fenofibrat	3 × 200 mg/d 900–1800 mg/d 3 × 100 mg/d	Verminderung des VLDL im Plasma und Cholesterinsynthesehemmung	gastrointestinale Beschwerden, Gallenlithogenität steigt, Wirkungsverstärkung von Kumarinderivaten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Fibrate vermindern die VLDL-Synthese. Die Triglyzeride werden um 30–40 % gesenkt.

Fibrate (z. B. Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat) zur Verminderung des VLDL im Plasma und Cholesterinsynthesehemmung mit einer mittleren VLDL- und Gesamttriglyzeridsenkung um 30–40 % sowie Cholesterinsenkung um 15 %. Nebenwirkungen s. Tab. **A-4.1**.

Zur Senkung der Triglyzeride sind **Fibrate** oder **Nikotinsäurepräparate** indiziert.

Gleichzeitig erhöhte Triglyzeridwerte sprechen gut auf eine **kohlehydratreduzierte Diät** und Alkoholkarenz an. Eine medikamentöse Therapie zur Senkung der Triglyzeride sollte mit **Fibraten** oder **Nikotinsäurepräparaten** durchgeführt werden.

► Merke.

► Merke. Die lipidsenkende Therapie mit CSE-Hemmern führt nachweislich zur Senkung der Häufigkeit von Infarkten und Todesfällen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprophylaxe (nach Herzinfarkt). Bei bekannter KHK ist ein LDL-Cholesterin von < 70 mg/dl anzustreben.

4.4.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist der **schwerwiegendste Risikofaktor** für eine **KHK** (3–6-fach erhöhtes Risiko). Diabetiker entwickeln außerdem 2-mal häufiger einen arteriellen Hypertonus.

4.4.4 Diabetes mellitus

Diabetiker haben ein 3–6-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses. Damit stellt der Diabetes mellitus den **schwerwiegendsten Risikofaktor** für eine **KHK** dar. Etwa 75 % aller Todesfälle bei Diabetikern resultieren aus Folgen einer koronaren Herzerkrankung. Dabei spielt es nur eine untergeordnete Rolle, ob es sich um einen insulinabhängigen oder um einen nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus handelt. Gerade bei jungen Patienten, die eine KHK entwickeln, ist der Diabetes mellitus häufig die Ursache. Diabetiker entwickeln außerdem 2-mal häufiger einen arteriellen Hypertonus, was das Risiko für eine KHK zusätzlich erhöht. Frauen sind bei Vorliegen eines Diabetes mellitus sowohl vom arteriellen Hypertonus als auch von der KHK etwas häufiger betroffen als Männer.

Das hohe kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern wird als KHK-Äquivalent angesehen und macht somit eine intensive, risikomodifizierende Therapie erforderlich (strenge Blutzuckereinstellung, konsequente Behandlung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren).

4.4.5 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) und/oder ein Taillenumfang von mehr als 88 cm bei Frauen und mehr als 102 cm bei Männern: hier zudem gehäufte Assoziation mit Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie.

Körperliche Inaktivität: Als protektiv gilt eine regelmäßige körperliche Aktivität von 30 min mehrmals pro Woche.

Familiäre Belastung, auch in Abwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren.

4.4.5 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) stellt einen von körperlicher Aktivität unabhängigen atherogenen Risikofaktor dar und zeigt eine direkte lineare Beziehung zur Entwicklung einer KHK. Darüber hinaus ist mit einer Adipositas das Auftreten diverser weiterer Erkrankungen assoziiert, so u. a. Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus. **Fettverteilung:** Bei Europäern besteht eine Bauchfettleibigkeit oder abdominale Adipositas bei einem Taillenumfang ≥ 88 cm bei Frauen und ≥ 102 cm bei Männern. Steigen diese Werte an, nehmen auch das Herz-Kreislauf-System betreffende und stoffwechselbedingte Risikofaktoren zu.

Körperliche Inaktivität stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK und diverse weitere Erkrankungen dar. Die Abnahme des HDL-Cholesterins und eine endotheliale Dysfunktion sind der Pathomechanismus. Als protektiv hat sich eine regelmäßige körperliche Aktivität für Patienten mit und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren erwiesen (an den meisten Tagen der Woche für ca. 30 min) – Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate um bis zu 40 %.

Die **familiäre Belastung** ist ein bedeutsamer Faktor für die Entwicklung einer KHK. Oft tritt eine familiäre Häufung eines Risikofaktors, z. B. arterielle Hypertonie oder Hyperlipoproteinämie, auf. Aber auch in Abwesenheit der bekannten Risikofaktoren wird das familiär gehäufte Auftreten einer KHK beobachtet. Im Vergleich zu einer unauffälligen Familienanamnese ist eine KHK oder ein Herzinfarkt der Mutter vor dem 65. LJ, des Vaters vor dem 55. LJ oder beider Elternteile mit einer Risikoerhöhung um 40–85 % bei Männern und um 10–15 % bei Frauen assoziiert.

Der Zusammenhang zwischen Entstehung einer Atherosklerose und psychosozialem Stress beim Menschen ist bislang nicht eindeutig bewiesen. Stress gilt daher nicht als kardiovaskulärer Risikofaktor. Allerdings gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen, die eine Assoziation zwischen psychosozialen Faktoren (Ärger, Depression, Konkurrenzsituationen) und der Entstehung oder Progression kardiovaskulärer Erkrankungen beschreiben. Als zugrunde liegende Pathophysiologie wird zum einen ein direkter negativer Einfluss von Stress auf die Endothelfunktion diskutiert. Weiterhin können stressinduzierte erhöhte Kortisol- oder Epinephrin-Spiegel zu Vasokonstrik-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

tion und Makrophagenaktivierung beitragen. Zum anderen kann Stress zu einer Aggravierung bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. erhöhter Zigarettenkonsum, erhöhte Blutdruckwerte oder gestörter Fettstoffwechsel) und zu einer myokardialen Mangeldurchblutung durch Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes führen.

„Neue" atherogene Risikofaktoren: Unter den inflammatorischen Markern weist das **hs-CRP** (high sensitive CRP) den größten Zusammenhang mit dem zukünftigen Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses auf (ca. 3-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Infarktes bei erhöhten hs-CRP-Serumwerten).

Ein erhöhtes Risiko für KHK wurde auch bei erhöhten Plasma-Konzentrationen von **Lipoprotein (a)** (> 30 mg/dl) nachgewiesen, insbesondere bei gleichzeitiger LDL-Cholesterinerhöhung.

Auch für erhöhte **Fibrinogenspiegel** und **fibrinolytische Marker** (t-PA, D-Dimere), die assoziiert sind mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation und Abnahme der Blutviskosität, gibt es bisher keine Daten, die eine allgemeine Behandlung indizieren.

Koronarkalk-Nachweis im Herz-CT: Die Bestimmung des koronaren Kalk-Scores ist mit entsprechend ausgerüsteten CT-Geräten einfach möglich. Der ermittelte Wert für das Ausmaß der koronaren Kalzifizierung wird in Relation gesetzt zu einem entsprechenden alters- und geschlechtsgemittelten Normalkollektiv. Diese Information besitzt eine zu den o. g. Score-Systemen zusätzliche prognostische Aussage hinsichtlich des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses und kann präventive/medikamentöse Maßnahmen begründen. Ein erhöhter Kalk-Score stellt nur bei gleichzeitigem Ischämienachweis eine Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung dar.

„Neue" atherogene Risikofaktoren: Das KHK-Risiko steigt bei erhöhten Werten von **hs-CRP** und **Lipoprotein (a)**.

Erhöhte **Fibrinogenspiegel** und **fibrinolytische Marker** steigern das KHK-Risiko.

Koronarkalk-Nachweis im Herz-CT: Der koronare Kalk-Score wird mit entsprechend ausgerüsteten CT-Geräten bestimmt. Es können eine prognostische Aussage hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse abgeleitet und präventive/medikamentöse Maßnahmen begründet werden.

4.5 Klinik

Das Leitsymptom von Patienten mit KHK ist die **Angina pectoris** (AP). Sie kann sehr unterschiedliche Charakteristika und Lokalisationen aufweisen, imponiert aber am häufigsten als retrosternaler Schmerz oder Druckgefühl („Gefühl wie ein Ring um die Brust"), Brennen und Engegefühl. Die Beschwerden strahlen oft in den linken Arm aus. Aber auch Ausstrahlungen in den Hals, Unterkiefer, rechten Arm, Bauchraum oder Rücken werden angegeben (s. Abb. **A-2.3**). Bei heftiger Angina berichten die Patienten häufig von Todesängsten. Die Angabe von „Herzstichen" dagegen ist unspezifisch und weist nur sehr selten auf eine KHK hin.

Ursache der AP ist eine Minderversorgung von Anteilen der Herzmuskulatur mit Blut; dadurch entsteht ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf.

4.5 Klinik

Leitsymptom der KHK ist die **Angina pectoris**, die als retrosternaler Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, Hals, Unterkiefer, rechten Arm, Bauchraum oder Rücken imponiert (s. Abb. **A-2.3**). Ursache ist ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf.

4.5.1 Formen der Angina pectoris

- **Belastungsabhängige (syn. stabile) Angina pectoris:** Auslösung der Angina durch körperliche oder seelische Belastung. Sistieren der Beschwerden maximal nach 15–20 min in Ruhe oder ca. 5 min nach Gabe von Nitroglycerin.
- **Instabile Angina pectoris:** Diese Form ist gekennzeichnet durch: a) Zunahme der Häufigkeit, Dauer und Intensität der Angina („crescendo Angina"), b) jede erstmals aufgetretene Angina, c) Ruheangina. Fließender Übergang zum „akuten Koronarsyndrom" (S. 83).
- **Ruheangina:** Bereits in Ruhe auftretende Angina pectoris. Ruheangina ist Teil des akuten Koronarsyndroms.

▶ **Merke.** Patienten mit Ruheangina müssen entsprechend den Vorgaben für akutes Koronarsyndrom behandelt werden.

- Eine eher seltene Sonderform ist die **Prinzmetal-Angina:** durch koronare Vasospasmen hervorgerufene Angina pectoris (selten).
- **Kälteangina:** Auslösung der Angina pectoris durch Kälteexposition.
- **Postinfarktangina:** Auftreten innerhalb von 2 Wochen nach einem durchgemachten Infarkt.
- **Stumme Koronarischämie:** Für den Patienten asymptomatische Koronarischämie, vor allem bei Diabetikern und älteren Patienten.
- **Atypische Angina:** Auftreten linksthorakaler Schmerzen mit eher atypischer Lokalisation, unabhängig von Belastung, spontanes Sistieren.

4.5.1 Formen der Angina pectoris

- belastungsabhängige (stabile) Angina pectoris
- instabile Angina pectoris
- Ruheangina

▶ **Merke.**

- Prinzmetal-Angina
- Kälteangina
- Postinfarktangina
- stumme Koronarischämie
- atypische Angina.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.5.2 Auslöser der Angina pectoris

Die belastungsabhängige Angina wird durch körperliche Arbeit, Aufregung, Stress, aber auch durch eine üppige Mahlzeit oder Kälteexposition ausgelöst.

4.5.2 Auslöser der Angina pectoris

Die belastungsabhängige Angina pectoris tritt bei Mehrarbeit des Herzens (Steigerung des Herzzeitvolumens) auf, wenn der myokardiale Sauerstoffverbrauch um das 3–4-Fache ansteigt. In der Regel wird sie durch körperliche Arbeit, Aufregung, Stress oder aber eine üppige Mahlzeit verursacht. Eine plötzliche Kälteexposition kann durch eine spastische Konstriktion der Koronarien ebenfalls zu einer Angina pectoris führen.

4.5.3 Schmerzdauer und Häufigkeit

Die belastungsabhängige Angina hält in der Regel nur für die Dauer der Mehrbelastung des Herzens an. Bei der **Ruheangina** tritt der Schmerz anhaltend, jedoch mit unterschiedlichen Intensitäten auf.

Typisch ist das **Ansprechen der Angina-pectoris-Beschwerden auf Nitroglycerin**.

4.5.3 Schmerzdauer und Häufigkeit

Die belastungsabhängige Angina pectoris dauert in der Regel nur so lange an, wie das Herz Mehrarbeit verrichten muss. Nach Ende der Mehrarbeit wird der Schmerz nach wenigen Sekunden bis Minuten geringer und hört dann in der Regel ganz auf. Bei der **Ruheangina** werden die Patienten durch eine antianginöse medikamentöse Behandlung nie ganz schmerzfrei.
Ein deutlicher Hinweis für das Vorliegen einer Angina pectoris ist das **Ansprechen der Beschwerden auf Nitroglycerin** (Spray oder sublinguale Kapseln). Typischerweise wird die Anginasymptomatik ca. 30 Sekunden bis 2 Minuten nach Gabe von 2 Hüben Nitrospray sublingual geringer oder verschwindet vollständig. **Vorsicht:** auch nicht kardiale thorakale Beschwerden (z. B. Ösophagusspasmen) können sich durch die Gabe von Nitroglycerin bessern. Eine Reaktion auf Nitropräparate ist somit kein Beweis für das Vorliegen von Angina pectoris.
Tab. **A-4.2** gibt einen Überblick über typische oder eher untypische Charakteristika der Angina pectoris. Sie dienen der Diagnosesicherung.

Tab. **A-4.2** zeigt Charakteristika der Angina pectoris.

A-4.2 Charakteristika der Angina pectoris

typisch	untypisch
▪ retrosternaler Druck	▪ Herzstiche
▪ Ausstrahlung des Schmerzes	▪ negativer Nitrospraytest
▪ Schmerzbeginn bei Belastung	▪ Lageabhängigkeit
▪ Schmerzende nach Belastung	▪ Auslösbarkeit durch Druck
▪ Ansprechen auf Nitrospray	
▪ wiederholt induzierbare Schmerzsymptomatik	

4.6 Diagnostik

4.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei der **Anamneseerhebung** sind die in Tab. **A-4.3** und Tab. **A-4.4** dargestellten Punkte zu berücksichtigen.

Die **körperliche Untersuchung** kann zusätzlich Hinweise auf Risikofaktoren liefern.

4.6 Diagnostik

4.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die **Anamnese** ist von großer Bedeutung für die Stellung der Diagnose und für die Verlaufsbeobachtung der KHK. Die stabile Angina pectoris wird nach der Canadian Cardiovascular Society in 4 Stadien eingeteilt. Die Befragung zu Vorhandensein und Ausmaß der Angina pectoris soll die in Tab. **A-4.3** und Tab. **A-4.4** dargestellten Punkte umfassen.
Die **körperliche Untersuchung** liefert ergänzende Informationen zur KHK. So können z. B. Hinweise auf das Vorhandensein von Risikofaktoren gewonnen werden: Arcus lipoides, Xanthelasmen (bei erhöhten Blutfettwerten), Nikotinfinger (Rauchen), Übergewicht.

A-4.3 Einteilung der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

CCS-Grad	Definition	Beispiele
I	keine Angina bei normaler Belastung. Angina bei sehr großer oder andauernder Belastung	Angina bei Gartenarbeit, Joggen, intensivem Radfahren, Ballsportarten
II	geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina bei schnellem Treppensteigen, bei Steigungen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
III	deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und Ausziehen, langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
IV	Angina bei jeder Belastung oder in Ruhe	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-4.4 Inhalt der Befragung zur Angina pectoris

- zeitlicher Ablauf der Beschwerden: seit wann?
- Qualität der Beschwerden: wie?
- Auslöser der Beschwerden: wobei?
- Ansprechen der Beschwerden auf Nitrospray
- kardiale Ereignisse
- Risikofakturen
- Begleiterkrankungen

A-4.4

Durch **Palpation und Perkussion des Thorax** können Hinweise auf die Herzgröße, durch Auskultation des Herzens u. a. begleitende Herzvitien erfasst werden. Eine auskultatorisch erfassbare Lungenstauung ist ein Hinweis auf eine Linksherzinsuffizienz. Halsvenenstauung, Lebervergrößerung und Ödeme weisen auf eine Rechtsherzinsuffizienz hin. Auch zum Ausschluss der KHK kann die körperliche Untersuchung einen wichtigen Beitrag liefern, z. B. bei manuell auslösbaren oder bewegungsabhängigen Thorax-Beschwerden (degenerative Wirbelsäulenerkrankung, muskuläre Verspannung, Rippenprellung) oder bei atemabhängigen Beschwerden (Pleuritis, Pneumonie).

Palpation und Perkussion des Thorax (Hinweis auf Herzgröße) sowie Herz- und Lungenauskultation (begleitende Herzvitien, Lungenödem als Hinweis auf Linksherzinsuffizienz) liefern ergänzende Informationen.

4.6.2 Differenzialdiagnose des Thoraxschmerzes

Hierbei gilt es andere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik von der KHK abzugrenzen wie z. B. Peri-/Myokarditis, Pleuritis, Lungenembolie, Pneumothorax, Aortendissektion, Oberbauchbeschwerden (z. B. Ulkus, Pankreatitis etc.), Reflux-Ösophagitis oder orthopädische Erkrankungen (s. Tab. **A-2.4**).

4.6.2 Differenzialdiagnose des Thoraxschmerzes

Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik wie die KHK sind abzugrenzen.

4.6.3 Apparative Verfahren

Laborparameter

Die Bestimmung der **Marker** für eine **myokardiale Zellschädigung** (CK, CK-MB, Troponin I oder Troponin T) ermöglichen eine Differenzierung zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen. Eine CK/CK-MB- oder Troponinerhöhung kann jedoch außer beim akuten Koronarsyndrom auch bei einer Myokarditis oder auch einer Lungenembolie auftreten.

4.6.3 Apparative Verfahren

Laborparameter

Die **myokardialen Marker** für eine **Zellschädigung** differenzieren zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen und gehören zur Standarddiagnostik bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Ruhe-EKG

Das Ruhe-EKG ist in der Regel nicht dazu geeignet, die Diagnose einer KHK zu stellen. Ca. 50 % der Patienten mit Koronarischämien haben ein normales Ruhe-EKG, die anderen 50 % unspezifische EKG-Veränderungen: Schenkelblockbilder, ST-Strecken-Veränderungen, z. B. tief negative T-Welle sowie Q-Zacken oder präkordialer R-Verlust.
Die Diagnose der KHK ist nur dann mit ausreichend hoher Sicherheit aus dem Ruhe-EKG zu stellen, wenn es gelingt, das EKG während oder kurz nach einem Angina-pectoris-Anfall aufzuzeichnen und vorübergehende „ischämiebedingte" ST-Strecken-Veränderungen (s. u.) nachzuweisen.

Ruhe-EKG

Das Ruhe-EKG ist meist nicht geeignet, die Diagnose KHK zu stellen. Bei 50 % der Patienten mit Koronarischämie ist das EKG normal.

▶ Merke. Ein normales Ruhe-EKG schließt eine KHK nicht aus!

▶ Merke.

Belastungs-EKG

Belastungs-EKG

▶ Definition. Ableitung des Elektrokardiogramms während körperlicher Belastung zum Nachweis belastungsinduzierter Ischämien (Abb. **A-4.2**).

▶ Definition.

Indikationen: Verdacht auf eine KHK, zur Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle, bei uncharakteristischen Thoraxbeschwerden, Abklärung belastungsinduzierter Herzrhythmusstörungen, bestimmte Berufsgruppen im Rahmen der gesundheitlichen Überwachung (Piloten, Zugführer etc.).

Indikationen: V. a. KHK, Verlaufs-, Therapiekontrolle, Thoraxbeschwerden, belastungsinduzierte Herzrhythmusstörungen, bestimmte Berufe.

Kontraindikationen: s. Tab. **A-3.3**.

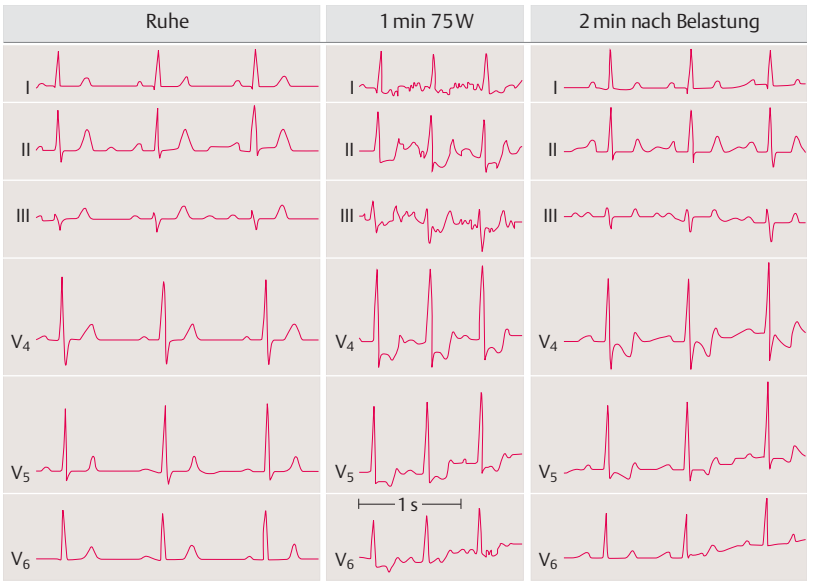
Kontraindikationen: s. Tab. **A-3.3**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-4.2

A-4.2 Belastungs-EKG



Positives Belastungs-EKG mit ischämischen ST-Strecken-Senkungen bei 1 min 75 Watt mit nur teilweiser Rückbildung 2 min nach Belastungsende.

Durchführung: Belastung mittels Fahrradergometer oder Laufband. Beginn bei 25–100 W, abhängig von der Leistungsfähigkeit des Patienten. Dann regelmäßige Steigerung um 25–50 Watt bis zur Ausbelastung (Herzfrequenz = 220 Schläge/min minus Lebensalter) oder bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums.

Durchführung: Schreiben eines Ausgangs-Ruhe-EKGs (12-Kanal-EKG). Belastung mittels Fahrradergometer (im Liegen oder Sitzen) oder Laufband (mit oder ohne Steigungswinkel); dabei regelmäßige Steigerung der Belastung um 25 bis 50 Watt zu festgelegten Zeiten (2 oder 3 Minuten) bis zur Ausbelastung (Herzfrequenz = 220 Schläge/min minus Lebensalter) oder bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums. Die anfängliche Wattzahl sowie deren Steigerung hängen von der zu erwartenden Leistung des Patienten ab. Junge, leistungsfähige Patienten können bei 50–100 Watt beginnen (Steigerung um 50 W); ältere, weniger leistungsfähige Patienten bei 25–50 W (Steigerung um 25 W). Die Gesamtbelastungsdauer sollte 12 min nicht überschreiten.

Abbruchkriterien: s. Tab. **A-3.3**.

Abbruchkriterien: s. Tab. **A-3.3**.

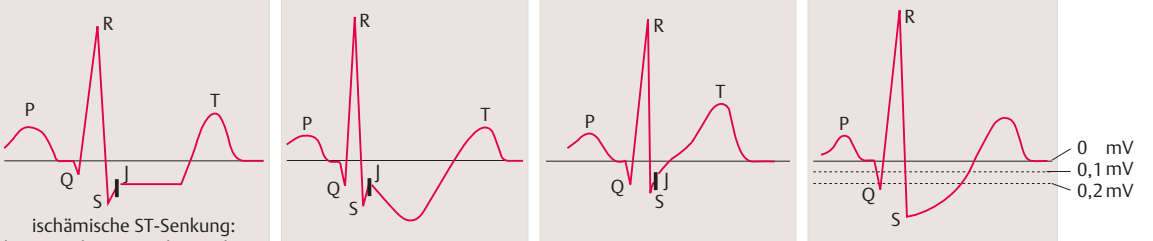
Befund: Eine horizontale oder deszendierende **ST-Strecken-Senkung** ≥ 0,1 mV oder eine **ST-Hebung** von ≥ 0,1 mV weisen auf eine Koronarischämie hin.

Befund: Der typische Befund einer Koronarischämie im Belastungs-EKG ist eine horizontale oder deszendierende **ST-Strecken-Senkung**, ≥ 0,1 mV, gemessen 80 ms nach dem J-Punkt (Übergang QRS-Komplex – ST-Bereich), oder eine **ST-Hebung** von ≥ 0,1 mV. Eine träge aszendierende ST-Strecken-Senkung, d. h. eine ST-Strecken-Senkung ≥ 0,1 mV über 80 ms nach J trotz Aszension, kann Ausdruck einer koronaren Minderdurchblutung sein. Eine steil aszendierende ST-Strecken-Senkung dagegen ist ein Normalbefund (Abb. **A-4.3**).

▶ Merke.

▶ Merke. Positiver Ischämienachweis im Belastungs-EKG:
- horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkung ≥ 0,1 mV
- ST-Strecken-Hebung ≥ 0,1 mV.

A-4.3 Interpretation von ST-Strecken-Senkungen im EKG



ischämische ST-Senkung: horizontale ST-Streckensenkung ≥ 0,1 mV gemessen 0,08 s nach dem J-Punkt

ischämische deszendierende ST-Senkung

nicht ischämische aszendierende ST-Senkung

fraglich ischämische, träge aszendierende ST-Senkung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Je nach Schwere und Lokalisation der Ischämiezeichen im Belastungs-EKG, je nach Alter und Geschlecht der Patienten ergeben sich bei Metaanalysen vieler Studien folgende maximale Sensitivitäten und Spezifitäten für das Erkennen einer KHK (Tab. **A-4.5**).

Tab. **A-4.5** fasst Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs zusammen.

A-4.5 Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs

Belastungs-EKG	Sensitivität	Spezifität
gesamt	60–70 %	70–80 %
2- oder 3-Gefäß-KHK	75–95 %	55–80 %

Aus unbekannter Ursache sind Sensitivität und Spezifität bei Frauen niedriger als bei Männern.

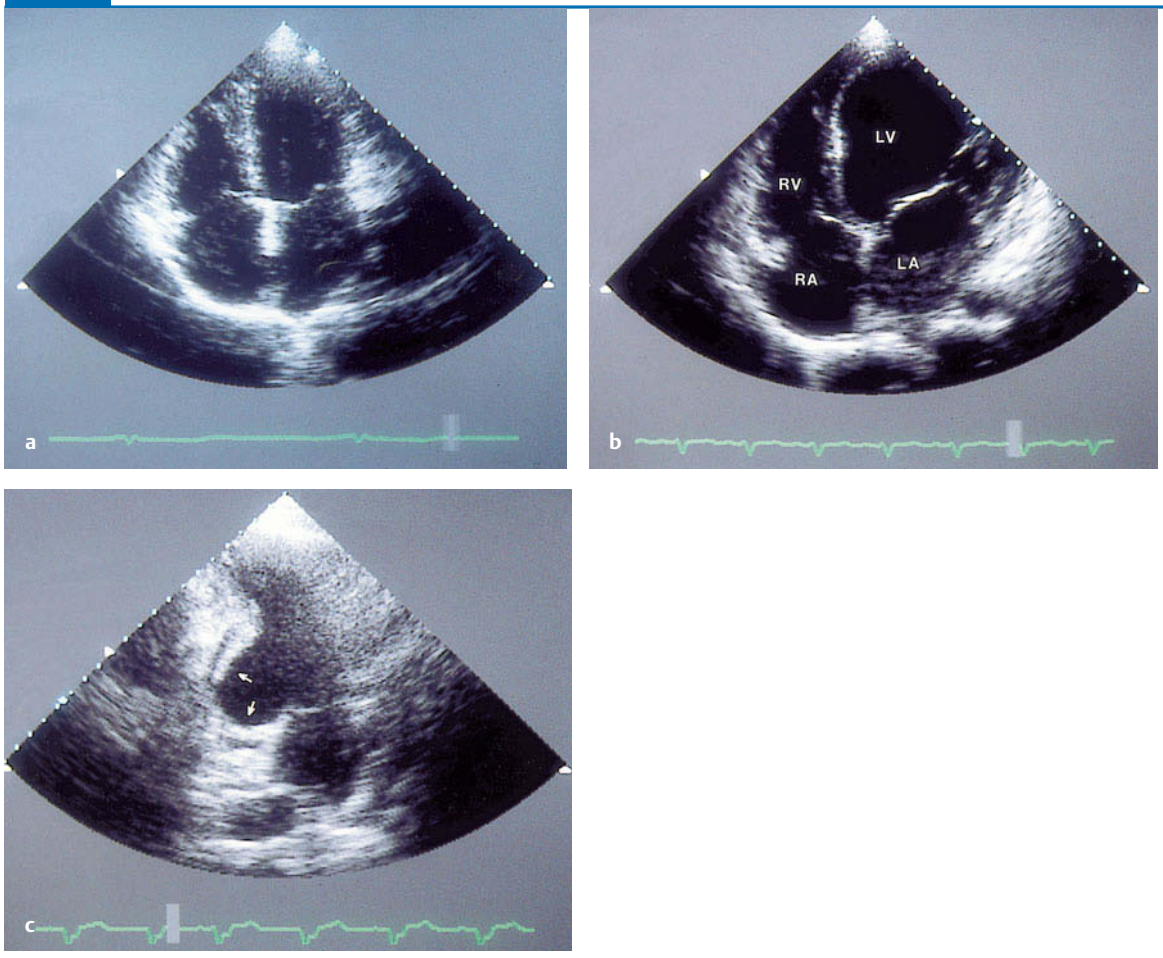
Echokardiografie

Mithilfe der **Echokardiografie** lassen sich die Morphologie der Herzhöhlen (z. B. Größe der Ventrikel) und der Klappen (z. B. altersbedingte Veränderungen) sowie die Funktion des Herzens (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder Funktion der Klappen) darstellen. Bereits in **Ruhe** können hypokontraktile Myokardanteile oder eine Papillarmuskeldysfunktion mit daraus folgender Mitralklappeninsuffizienz Hinweise auf eine Myokardischämie geben (Abb. **A-4.4**).

Echokardiografie

Mit der **Echokardiografie** lassen sich Herzgröße, linksventrikuläre Funktion und Wandbewegung sowie Folgen der KHK darstellen (Abb. **A-4.4**).

A-4.4 Zweidimensionale Darstellung der Herzhöhlen durch die Echokardiografie



a **Echokardiografischer apikaler Vierkammerblick** bei einem 25-jährigen Herzgesunden.
b **Echokardiografischer apikaler Vierkammerblick** bei einem 52-jährigen männlichen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Der linke Ventrikel ist deutlich, der linke Vorhof mittelgradig dilatiert.
LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel.
c **Echokardiografischer apikaler Zweikammerblick bei einem 68-jährigen männlichen Patienten nach 12 Wochen zurückliegendem Hinterwandinfarkt.**
Akinesie der basalen bis mittleren inferioren Wand mit deutlicher aneurysmatischer Ausweitung (Pfeil).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Mit der **Belastungsechokardiografie** können belastungsinduzierte Myokardischämien als Wandbewegungsstörungen dargestellt werden.

Mit der **Belastungsechokardiografie** können belastungsinduzierte Myokardischämien als Wandbewegungsstörungen echokardiografisch diagnostiziert werden. Während maximaler Belastung und bis zu 60 Sekunden danach (bessere Untersuchungsbedingungen, weniger atmungsbedingte Störartefakte) werden die einzelnen Wandabschnitte des linken Ventrikels in herkömmlicher Weise dargestellt und aufgezeichnet, um sie danach mit den Ruhe-Aufnahmen zu vergleichen. Bis zu 90 % der Patienten sind gut zu untersuchen, d. h. es kann ein geeignetes Schallfenster gefunden werden. Sensitivität und Spezifität liegen zwischen 80–95 % – dabei hängen die Werte von der Erfahrung des Untersuchers und dem Vorliegen einer Ein- oder Mehrgefäßerkrankung ab.

Können Patienten fahrradergometrisch nicht belastet werden, kann eine Belastungsechokardiografie mit Dobutamin durchgeführt werden.

Bei Patienten, die nicht fahrradergometrisch belastet werden können, kann die Belastungsechokardiografie auch durch Injektion von Pharmaka durchgeführt werden. Am häufigsten eingesetzt wird Dobutamin, ein selektiver Agonist der β_1-Rezeptoren mit positiv inotroper und positiv chronotroper Wirkung. Neben Dobutamin kann für die Belastungen auch der Vasodilatator Dipyridamol verwendet werden.

Kardiale Magnetresonanztomografie

Mit der kardialen MRT können Herzfunktion, Wandbewegungen, myokardiale Perfusion und myokardiale Vitalität beurteilt werden (Abb. **A-4.5**).

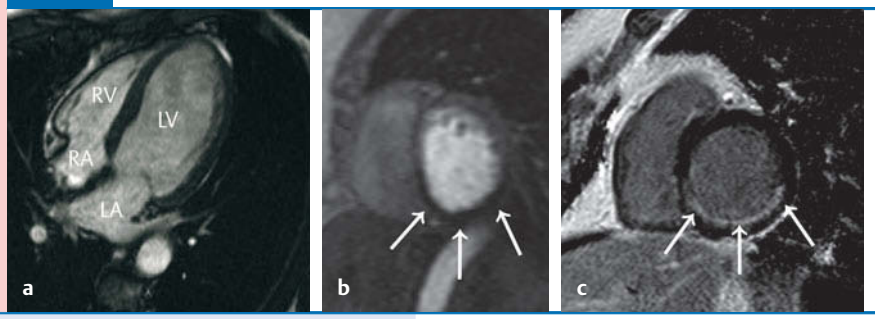
Kardiale Magnetresonanztomografie

Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) hat sich als wichtige Bildgebung für die Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer KHK etabliert. Das strahlenfreie Verfahren zeichnet sich durch einen hohen Weichteilkontrast und die Möglichkeit einer Perfusionsanalyse aus. Die Aufnahme EKG-getriggerter Bilder erlaubt die kombinierte Erfassung von Herzfunktion, linksventrikulären Wandbewegungsstörungen, myokardialen Perfusionsstörungen (in Ruhe/unter Belastung) und der myokardialen Vitalität (Detektion von z. B. Infarktnarben, Abb. **A-4.5**). Mit Einschränkungen ermöglicht die MRT derzeit auch schon die Darstellung der Koronargefäße.

Die **Stress-MRT** mit Adenosin erreicht als nichtinvasives Verfahren eine hohe Sensitivität und Spezifität.

Die **Stress-MRT** mit Adenosin (Beurteilung der myokardialen Perfusion unter Ruhe und Adenosin-Belastung) erreicht als nichtinvasives Verfahren eine Sensitivität und Spezifität vergleichbar mit der Myokardperfusions-Szintigrafie. Die Bildqualität ist jedoch bei kardialen Arrhythmien eingeschränkt und bei Patienten mit Schrittmacher- oder anderen Metallimplantaten meist kontraindiziert.

A-4.5 Kardiale Magnetresonanztomografie



a Beurteilung der LV-Funktion im Vierkammerblick. LV = linker Ventrikel, LA = linkes Atrium, RV = rechter Ventrikel, RA = rechtes Atrium.
b Darstellung eines myokardialen Perfusionsdefektes (Pfeile) in der inferioren Wand des LV (MR-first pass-Perfusion). Darstellung in der Kurzachse.
c Darstellung einer subendokardialen Infarktnarbe (Pfeile) in der inferioren Wand des LV. Darstellung in der Kurzachse.

Myokardszintigrafie

Bei der Myokardszintigrafie liefert die **durchblutungsabhängige Verteilung** radioaktiver Marker (z. B. **Thallium-201-Chlorid**) in den Herzmuskelzellen Hinweise auf eine Myokardischämie. Bei einer belastungsinduzierten Ischämie zeigt sich unter Belastung eine umschriebene Minderbelegung, die in Ruhe nicht mehr nachweisbar ist. Eine Myokardnarbe ist sowohl unter Belastung als auch in Ruhe als Minderbelegung nachweisbar (Abb. **A-4.6**).

Myokardszintigrafie

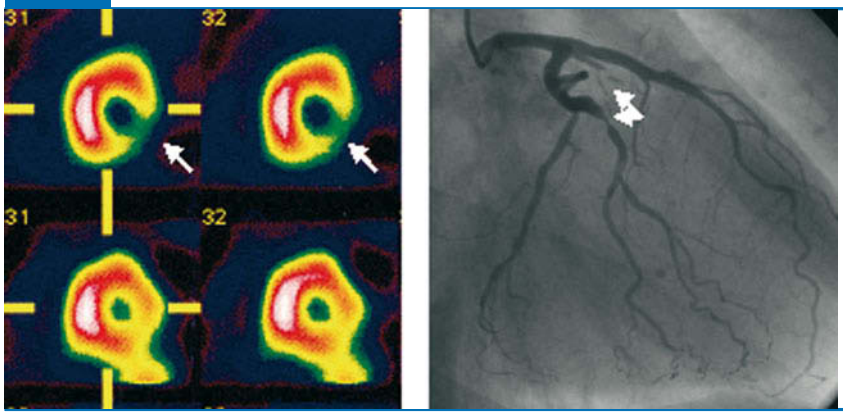
Für die Detektion einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose bei Verdacht auf eine KHK oder als Verlaufskontrolle bei bekannter KHK steht die Myokardszintigrafie seit vielen Jahren zur Verfügung. Das Prinzip der Myokardszintigrafie ist es, einen schwach radioaktiven Marker intravenös zu injizieren und die **durchblutungsabhängige Verteilung** in den Herzmuskelzellen in Ruhe und unter Belastung szintigrafisch in mehreren Ebenen zu erfassen.

Als Radiotracer stehen **Thallium-201-Chlorid** und **^{99m}Tc-markierte Radiopharmaka** (z. B. Sestamibi und Tetrofosmin) zur Verfügung. Zur Darstellung einer belastungsinduzierten Myokardischämie wird das Isotop während maximaler fahrradergometrischer Belastung injiziert und die Verteilung im Herzmuskel 5–10 Minuten später szintigrafisch dokumentiert. Diese Aufnahmen werden mit einer 3–4 Stunden später angefertigten Ruheaufnahme verglichen:

Die Muskelareale, die aufgrund stenosierter Herzkranzgefäße geringer oder überhaupt nicht durchblutet werden, nehmen das Isotop vermindert oder gar nicht auf (Abb. **A-4.6**). Bei einer belastungsinduzierten Ischämie zeigt sich in den Belastungs-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-4.6 Myokardszintigrafie mit Koronarstenose



Die linke Abbildung stellt beispielhaft 4 Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels dar. Die beiden oberen Schnitte sind unter Belastung aufgenommen und zeigen einen Perfusionsdefekt inferolateral (Pfeile), der in den Ruheaufnahmen in der unteren Reihe nicht mehr nachweisbar ist. Die Erklärung für den Perfusionsdefekt ist in der rechten Abbildung zu sehen. In der Koronarangiografie mit Darstellung der linken Kranzarterie sind zwei durch Pfeile markierte Stenosen zu erkennen.

aufnahmen eine umschriebene Minderbelegung, die in den Ruheaufnahmen nicht mehr nachweisbar ist. Eine Myokardnarbe ist sowohl unter Belastung als auch in Ruhe als Minderbelegung nachweisbar.
Die Sensitivität der Thalliumszintigrafie mit Belastung beträgt 70–80 %, die Spezifität 80–85 %.
Die Thalliumszintigrafie kann auch unter Belastung mittels gefäßerweiternder Medikamente (**Dipyridamol** oder **Adenosin i. v.**) mit etwa der gleichen Aussagekraft wie die der fahrradergometrischen Belastung erfolgen. Die Strahlenbelastung der Szintigrafie liegt verhältnismäßig hoch, und die räumliche Auflösung ist der der MRT unterlegen.

Die Thalliumszintigrafie kann auch unter Belastung mittels gefäßerweiternder Medikamente (**Dipyridamol** oder **Adenosin i. v.**) erfolgen.

Positronen-Emissionstomografie (PET)

Die PET erlaubt als ein weiteres Verfahren der Nuklearkardiologie die absolute Quantifizierung von Stoffwechselprozessen auf myokardialer Ebene. Der Vitalitätsnachweis erfolgt durch die Gabe von **^{18}F-markierter Fluorodesoxyglukose** (FDG), die wie Glukose in die Zelle aufgenommen wird, und deren nachfolgenden szintigrafischen Nachweis.
Da es sich um ein sehr aufwendiges Verfahren mit sehr eingeschränkter Verfügbarkeit handelt, hat es in der Praxis nur eine untergeordnete Bedeutung.

Positronen-Emissionstomografie (PET)

Die PET quantifiziert nach Gabe von **^{18}F-markierter Fluorodesoxyglukose** (FDG) Stoffwechselprozesse auf myokardialer Ebene.

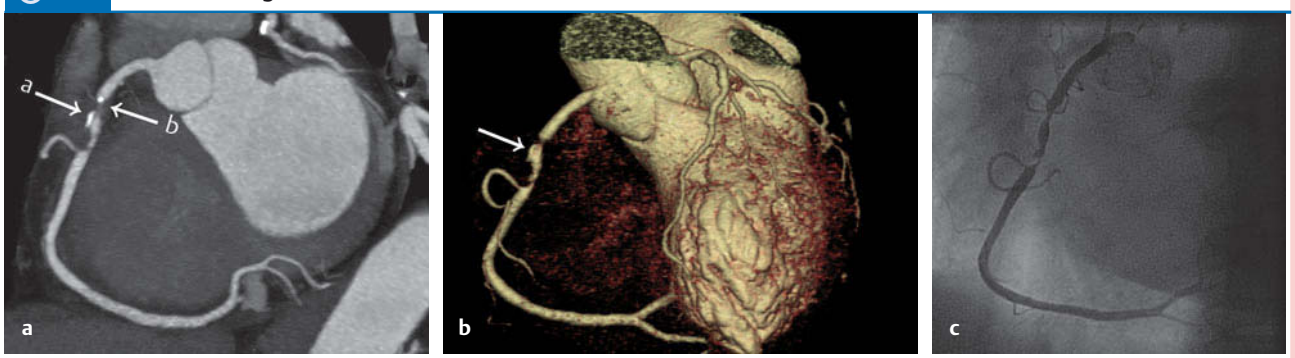
Kardiale Mehrschicht-CT

Mit der raschen technischen Verbesserung der **Mehrschicht-Computertomografie** (= Multislice-CT oder MSCT) steht ein Verfahren zur Verfügung, das mit sehr hoher diagnostischer Genauigkeit die Darstellung der Koronarien erlaubt (Abb. **A-4.7**). Durch den Einsatz von CT-Geräten der neuesten Generation konnte die räumliche (bis 0,3 mm) und zeitliche (bis 66 ms) Auflösung verbessert und die Strahlenbelastung (ca. 1 mSv) reduziert werden. Der Ausschluss einer KHK gelingt mit nahezu 100 %iger Genauigkeit im Vergleich zur Koronarangiografie. Damit eignet sich dieses Verfahren sehr

Kardiale Mehrschicht-CT

Die kardiale **Mehrschicht-CT** erlaubt die Darstellung der Koronarien mit sehr hoher räumlicher Auflösung (Abb. **A-4.7**). Sie eignet sich insbesondere für Patienten mit niedriger bis intermediärer klinischer Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK.

A-4.7 CT der Koronargefäße



a Rekonstruktion der rechten Koronararterie mit der Maximum Intensity Projection aus dem CT-Datensatz. Die Plaquebestandteile sind zu unterscheiden. Im Bereich der langstreckigen Stenose stellt sich Kalk hell dar (Pfeil a), weiche Plaquebestandteile grau (Pfeil b).
b Rekonstruktion der rechten Koronararterie aus der CT (Volume Rendering Technique) und Darstellung der Stenose (Pfeil).
c Bestätigung des CT-Befundes in der invasiven Koronarangiografie. Gefäßdarstellung vor interventioneller Therapie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mittels CT kann der Koronarkalk quantifiziert werden.

gut für Patienten, die eine niedrige bis intermediäre Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK haben. Die CT ermöglicht weiterhin über eine 3-D-Rekonstruktion eine Darstellung von atypisch verlaufenden Koronararterien.

Die native kardiale CT ermöglicht den Nachweis und die Quantifizierung von Koronarkalk in der Gefäßwand (sog. Kalzium-Scoring) und damit eine Einschätzung des individuellen kardialen Langzeitrisikos. Allerdings führen ausgeprägte Verkalkungen der Koronararterien im CT zu einer Überschätzung des Stenosegrades (Reduktion der Spezifität auf 64–83 %), sodass solche Patienten einer alternativen Untersuchungsmethode zugeführt werden sollten.

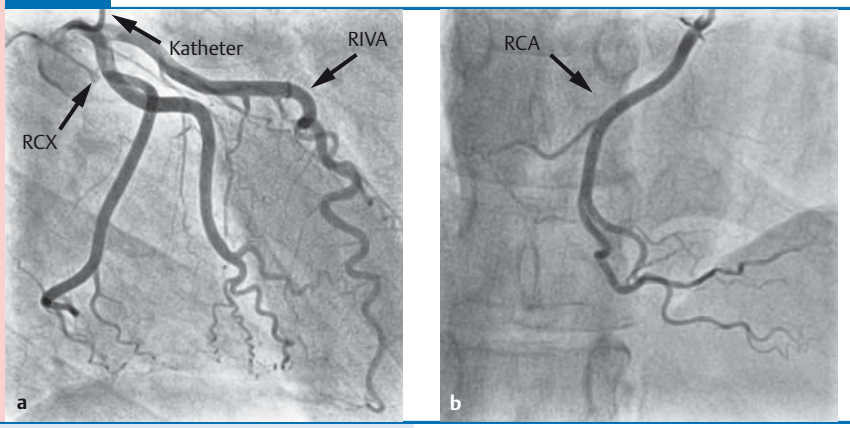
Koronarangiografie und linksventrikuläre Angiografie

Mittels KM wird der Verlauf der Herzkranzgefäße dargestellt. Durch KM-Injektion in den linken Ventrikel können Größe, Funktion und Wandbewegung des linken Ventrikels beurteilt werden (Abb. **A-4.8**).

Koronarangiografie und linksventrikuläre Angiografie

Die Koronarangiografie dient der direkten Darstellung des Lumens der Herzkranzgefäße durch die Gabe von Röntgen-Kontrastmittel (KM). Sie gibt Aufschluss über das Vorhandensein und Ausmaß einer KHK. Neben der Darstellung der Herzkranzgefäße kann ergänzend eine Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel durchgeführt werden, welche eine Beurteilung von Größe, Funktion und Wandbewegung der linken Herzkammer erlaubt (Abb. **A-4.8**).

A-4.8 Koronarangiografie



Normales Koronarangiogramm einer 41-jährigen Patientin mit atypischen thorakalen Beschwerden und inkonklusiver Ergometrie.

a Anschnitt des Katheterendes (Pfeil), durch den das Kontrastmittel appliziert wird. Die linke Koronararterie (LCA = left coronary artery) teilt sich in RIVA (Pfeil) = R. interventricularis anterior und RCX (Pfeil) = R. circumflexus.

b RCA (Pfeil) = right coronary artery (die parallele Verwendung lateinischer und englischer Bezeichnungen der Koronargefäße hat sich im klinischen Alltag durchgesetzt).

Indikationen: Bestätigung oder Ausschluss einer KHK bei neu aufgetretener Angina pectoris, Vorliegen einer Ruheangina, belastungsabhängige Angina pectoris, Ischämienachweis bei nichtinvasiven Verfahren.

Indikationen: Die Indikation zur Koronarangiografie ergibt sich, wenn eine KHK bestätigt oder ausgeschlossen werden soll. Darüber hinaus sollte eine Koronarangiografie bei Patienten mit Ruheangina oder bei belastungsabhängiger Angina pectoris und Ischämienachweis (positives Belastungs-EKG, Stress-Echo oder Stress-MRT, Thalliumszintigrafie) durchgeführt werden. Nur in einzelnen Fällen, z. B. chronischen Verläufen bekannter Patienten, kann auf einen Ischämienachweis verzichtet werden (Abb. **A-3.8**). Grundsätzlich ist die Indikation für diese invasive, mit Röntgenstrahlung verbundene Untersuchung streng zu stellen.

Durchführung: In der Regel wird die rechte A. radialis punktiert. Danach unter Durchleuchtung Vorschieben des Katheters in den Abgang der linken und rechten Herzkranzarterie und Injektion von Kontrastmittel.

Durchführung: Nach Punktion der A. radialis (alternativ der A. femoralis oder in Ausnahmefällen der A. brachialis) werden Katheter unter Röntgen-Durchleuchtung in den Abgang der linken und rechten Herzkranzarterie vorgeführt. Die Darstellung der Herzkranzgefäße erfolgt durch Injektion von KM durch diese Katheter unter gleichzeitiger Röntgenaufnahme. Die Injektion von KM in den linken Ventrikel (= LV-Angiografie) erfolgt über eine Injektionspumpe durch Katheter, die durch mehrere Seitenlöcher eine gleichmäßige Kontrastmittelverteilung im Ventrikel erlauben.

Komplikationen: Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Gefäßeinriss, Perikardtamponade, Schlaganfall, Kontrastmittelallergie. Die Letalität liegt unter 0,1 %.

Komplikationen: Typische Risiken der Koronarangiografie sind: Herzinfarkt (< 0,1 %), Herzrhythmusstörungen (u. a. Kammerflimmern; ca. 0,4 %), Gefäßeinriss (Dissektion), Perikardtamponade, Schlaganfall (z. B. durch Lösen von atherosklerotischem Material bei der Passage des Katheters in der Aorta; < 0,2–0,4 %), Kontrastmittelallergie. Die Letalität der Koronarangiografie liegt unter 0,1 %.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

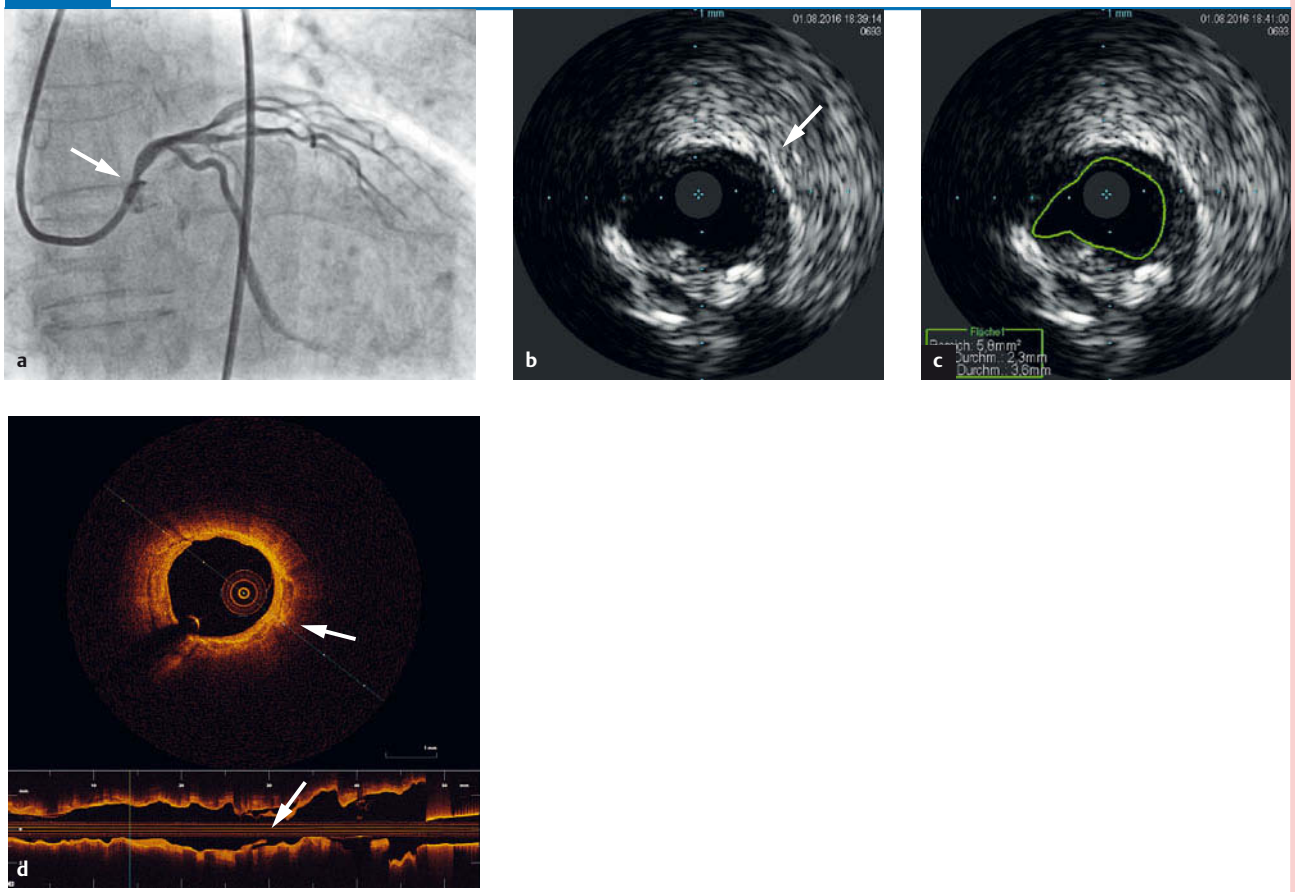
Intravaskuläre Bildgebung

Mit dem intravaskulärem Ultraschall (IVUS) sowie der optischen Kohärenztomografie (OCT) stehen zwei Verfahren zur intrakoronaren Bildgebung zur Verfügung. Der **IVUS** beruht auf einem Ultraschallverfahren und erlaubt eine Darstellung des Innenlumens der Koronararterie. Dieses Verfahren kommt zum Einsatz, wenn das Ausmaß oder die Länge einer Koronarstenose exakt quantifiziert oder wenn nach einer Stentimplantation die korrekte Platzierung des Stents kontrolliert werden sollen. Die **OCT** beruht auf einem Infrarotlicht-Verfahren und bietet im Vergleich zum IVUS eine deutliche höhere bildliche Auflösung von ca. 10–20 µm. Diese Auflösung ermöglicht zusätzlich eine Analyse der Gefäßwand in vivo („virtuelle Histologie"). Dadurch können Gefäßveränderungen (Plaques) bereits in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert werden. Weiterhin ist die Darstellung von thrombotischen Auflagerungen, Verkalkungen und Gefäßdissektionen sowie eine Darstellung des Gefäßlumens in sehr hoher Auflösung möglich (Abb. **A-4.9**).

Intravaskuläre Bildgebung

IVUS und OCT bieten die Möglichkeit einer intravaskulären Bildgebung mit hoher Auflösung (Abb. **A-4.9**).

A-4.9 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und optische Kohärenztomografie (OCT)



a Koronarangiogramm eines Patienten mit hochgradiger ostialer **Hauptstammstenose** (Pfeil).
b **IVUS-Darstellung** der Stenose (der Pfeil markiert das ursprüngliche Gefäßlumen).
c Das verbliebene Restlumen ist mit **5,8 mm² Querschnittsfläche** hochgradig stenosiert.
d OCT eines schwer erkrankten Koronargefäßes (kleiner Pfeil: **verkalkte Plaques** im Gefäßquerschnitt, großer Pfeil: **Dissektion** der Gefäßwand.

Fraktionelle Flussreserve

Die Fraktionelle Flussreserve (Fractional flow Reserve, FFR) ist ein Quotient, der das Verhältnis von zwei Druckwerten vor und nach einer Engstelle widerspiegelt. In den Koronargefäßen wird dieses Verfahren angewandt, um den Druckabfall über einer Stenose und somit deren hämodynamische Relevanz abzuschätzen. Es hilft dem Untersucher bei der Entscheidung, ob eine angiografisch dargestellte, mittelgradige Koronarstenose behandelt/dilatiert werden muss oder ob man diese Stenose belassen kann. Dazu wird im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung ein Druckdraht in das stenosierte Koronargefäß vorgebracht und die Druckwerte vor und hinter der Ste-

Fraktionelle Flussreserve

Mittels FFR lässt sich die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose beurteilen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

nose werden bei maximaler Durchblutung (mittels Adenosin) gemessen. Entsprechend der aktuellen Studienlage zeigt eine Reduktion des FFR-Wertes unter 0,8 an, dass der Blutfluss durch die Stenose signifikant eingeschränkt ist und eine Dilatation des Gefäßes sinnvoll ist.

4.7 Therapie

4.7 Therapie

Ziele:
- Verhinderung von Folgeereignissen (prognostische Indikation)
- Verbesserung der Lebensqualität (symptomatische Indikation)

Die **Therapie** der **KHK** verfolgt **zwei** grundsätzliche **Ziele:**
1. Verhinderung von kardiovaskulären (Folge-)Ereignissen wie z. B. Myokardinfarkt und somit eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität
2. Verbesserung der Lebensqualität der Patienten über eine Reduktion der ischämiebedingten Symptome.

4.7.1 Modifikation von Risikofaktoren

Bei jedem Patienten muss eine individuelle Erfassung der Risikofaktoren und eine anschließende Beratung zur Modifikation/Reduktion der Risikofaktoren (S. 62) erfolgen.

4.7.1 Modifikation von Risikofaktoren

An erster Stelle steht die Beseitigung bzw. Modifikation bestehender Risikofaktoren (S. 62).
Die beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Übergewicht, diabetische Stoffwechsellage, Formen der arteriellen Hypertonie) können durch Änderung der Lebensgewohnheiten günstig beeinflusst werden. Dazu zählt neben einer Umstellung der Ernährung und Aufgeben der Rauchgewohnheiten auch eine regelmäßige körperliche Aktivität. Tägliches Ausdauertraining auf moderater Belastungsebene beeinflusst positiv den Blut- und Fettstoffwechsel, die Endothelfunktion und den Blutdruck. Patienten mit Suchterkrankungen (Rauchen) sollten auf Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

4.7.2 Medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Prognose

► Merke.

4.7.2 Medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Prognose

► Merke. Azetylsalizylsäure (ASS) und Statine senken die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit KHK.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Behandlung mit Azetylsalizylsäure (ASS) und Statinen bei Patienten mit KHK zu einer Reduktion von kardiovaskulären (Folge-)Ereignissen und damit zu einer verbesserten Prognose führt. Beide Medikamente bilden die Basis der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit KHK und sollten lebenslang eingenommen werden.

Azetylsalizylsäure (ASS)

ASS **inhibiert** die **Thrombozytenaggregation** durch Hemmung der thrombozytären Zyklooxygenase und Hemmung der Synthese von Thromboxan A2. Die Gabe von 100 mg/d senkt nachweislich das Myokardinfarktrisiko und die Letalität.

Azetylsalizylsäure (ASS)

Der Nutzen einer Dauertherapie mit ASS von Patienten mit KHK ist unstrittig (Letalität ↓, Verhinderung eines Myokardinfarkts) und durch zahlreiche Studien belegt. ASS bewirkt durch die Hemmung der thrombozytären Zyklooxygenase eine Hemmung der Synthese von Thromboxan A2. Eine **Thrombozytenaggregationshemmung** ist bei gesicherter KHK, nach Infarkt, nach Bypass-Operation und zur Verhinderung von Komplikationen bei perkutaner Koronarintervention (PCI) indiziert. ASS sollte in einer Dosierung von 100 mg/d verabreicht werden (bei ASS-Unverträglichkeit alternativ Gabe von z. B. Clopidogrel 75 mg/d).

ADP-Rezeptor-Blocker

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor sind potente **Thrombozytenaggregationshemmer** durch Bindung an den ADP-Rezeptor ($P2Y_{12}$).

ADP-Rezeptor-Blocker

Clopidogrel und Prasugrel (nach Metabolisierung über Cytochrom P450) sowie Ticagrelor (als direkter Inhibitor) binden an die $P2Y_{12}$-Rezeptoren der Thrombozyten und verhindern somit eine Bindung von ADP an diesen Rezeptor, was Voraussetzung für die Bildung eines Thrombus ist. Clopidogrel kann als Alternative bei ASS-Unverträglichkeit eingenommen werden. ADP-Rezeptor-Blocker werden in der Regel zusammen mit ASS nach Koronarinterventionen verabreicht, um eine periprozedurale oder früh auftretende Stent-Thrombose zu verhindern. Clopidogrel wird insbesondere bei elektiven PCI verabreicht, während sich Prasugrel und Ticagrelor nach Myokardinfarkt als besonders wirkungsvoll erwiesen haben. Cangrelor ist ein $P2Y_{12}$-Rezeptor-Blocker, der nur intravenös verabreicht werden kann.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Statine

Statine (S. 64) sollten bei allen Patienten mit KHK als Sekundärprophylaxe gegeben werden. Sie reduzieren die kardiovaskulären Ereignisse und die Gesamtmortalität. LDL-Werte < 70 mg/dl sind anzustreben.

▶ Merke. Alle Patienten mit KHK gelten als Hochrisikopatienten und sollten LDL-Werte < 70 mg/dl haben.

4.7.3 Medikamentöse antianginöse Therapie

β-Rezeptoren-Blocker

Vgl. Tab. **A-4.6**.

Wirkungsmechanismus: reversible Hemmung des Katecholamineffekts durch Blockierung der β-Rezeptoren am Herzen (β_1) sowie an der glatten Gefäß- und Bronchialmuskulatur (β_2).

A-4.6 β-Rezeptoren-Blocker

Substanz	Selektivität	ISA*	Halbwertszeit	tägliche orale Dosierung
Atenolol	β_1	–	6–9 h	1 × 25–100 mg
Bisoprolol	β_1	–	10–12 h	1 × 5–10 mg
Metoprolol	β_1	–	3–4 h	2 × 50–100 mg
Propranolol	–	–	3–4 h	2–3 × 20–80 mg
Carvedilol	β_1, α_1	–	2–8 h	2 × 25 mg
Nebivolol	β_1	–	10–20 h	1 × 5–10 mg

*ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität

Wirkung: β_1-Blocker mindern den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch Senkung von Herzfrequenz, Blutdruck und Herzauswurfleistung. Die Senkung der Herzfrequenz bewirkt eine Verlängerung des Anteils der Diastole am Herzzyklus und verbessert damit die Perfusionszeit der Koronarien. Einige der Substanzen haben zusätzlich peripher vasodilatierende Eigenschaften, die über Alphablockade oder Stickstoffmonoxid-Freisetzung vermittelt werden.

▶ Merke. β-Rezeptoren-Blocker senken die Mortalität bei KHK-Patienten mit infarktbedingter Reduktion der LV-Funktion.

Sorgfältige Dosierung mit langsamer Dosissteigerung erforderlich. Die antianginöse Wirkung kann durch die Kombination mit Nitraten noch verbessert werden. β-Rezeptoren-Blocker sollten nicht abrupt abgesetzt, sondern langsam ausgeschlichen werden, um eine überschießende adrenerge Gegenregulation zu vermeiden. Asymptomatische Patienten mit normaler LV-Funktion müssen nicht mit β-Blockern behandelt werden.

Unerwünschte Wirkungen:
- Besonders zu Beginn einer Therapie: Müdigkeit, Schwindel
- AV-Blockierungen, Bradykardie, Hypotonie (β_1)
- Claudicatio, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung (β_2), (Kontraindikation für β-Rezeptoren-Blocker bei schwerer COPD!)
- erektile Dysfunktion
- depressive Verstimmung

Wegen den aus der Hemmung der β_2-vermittelten Katecholaminwirkung resultierenden unerwünschten Wirkungen werden in der Kardiologie überwiegend β_1-selektive β-Rezeptoren-Blocker verwendet.

▶ Merke. Vorsicht bei der Gabe von β-Rezeptoren-Blockern bei Reizleitungsstörungen, obstruktiven Lungenerkrankungen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit!

Statine

Vgl. Cholesterinsynthese-Hemmer (S. 64).

▶ Merke.

4.7.3 Medikamentöse antianginöse Therapie

β-Rezeptoren-Blocker

Vgl. Tab. **A-4.6**.

Wirkungsmechanismus: reversible Hemmung von β_1- und β_2-Rezeptoren.

A-4.6

Wirkung: Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Senkung von Herzfrequenz, Blutdruck und Herzauswurfleistung; Senkung der Reizleitungsgeschwindigkeit.

▶ Merke.

Bei symptomatischen Patienten mit KHK sollte eine Herzfrequenz < 70/min angestrebt werden.

Unerwünschte Wirkungen:
- Müdigkeit, Schwindel
- AV-Blockierungen, Bradykardie, Hypotonie
- Claudicatio, Verschlechterung einer COPD
- erektile Dysfunktion
- depressive Verstimmung

In der Kardiologie werden überwiegend β_1-selektive β-Rezeptoren-Blocker verwendet.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ivabradin

Ivabradin hemmt den I_f Kanal am Sinusknoten und führt zu einer selektiven Reduktion der Herzfrequenz.

Ivabradin

Wirkung: Ivabradin hemmt den I_f Kanal („funny channel"), der mit hoher Selektivität am Sinusknoten vorkommt, und führt dadurch zu einer verzögerten Depolarisation.

Wirkungsweise: Ivabradin führt (nur bei Patienten mit Sinusrhythmus) zu einer selektiven Reduktion der Herzfrequenz und somit – vergleichbar mit β-Blockern – zu einer Abnahme pektanginöser Beschwerden. Im Gegensatz zu β-Blockern hat Ivabradin keine negativ inotrope, negativ dromotrope oder negativ lusitrope Wirkung. Ivabradin ist zugelassen zur syptomatischen Behandlung der KHK bei Patienten, die keinen β-Blocker vertragen, oder zusätzlich zu einer β-Blockade, wenn die Herzfrequenz nicht < 70/min gesenkt werden kann.

Nitrate

Vgl. Tab. **A-4.7**.

Wirkungsmechanismus: Dilatation großer Koronararterien und -arteriolen durch Substitution eines endogenen NO-Mangels.

Wirkung:
- Vorlastsenkung
- vermehrte Koronardurchblutung
- Nachlastsenkung.

Metabolismus: Resorption im GIT oder über die Haut; renale Ausscheidung.

Nitrate

Vgl. Tab. **A-4.7**.

Wirkungsmechanismus: endothelunabhängige Dilatation großer Koronararterien und -arteriolen. Die Nitrate ersetzen die endogene Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), das in atherosklerotisch veränderten Gefäßen häufig nicht mehr ausreichend gebildet wird.

Wirkung:
- Senkung der Vorlast des Herzens durch Zurückhalten von Blut in den großen Körpervenen („venöses Pooling")
- vermehrte Koronardurchblutung durch Erweiterung der Herzkranzgefäße
- in geringem Maß Verringerung der Nachlast des Herzens durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Metabolismus: Resorption im Gastrointestinaltrakt oder über die Haut (Nitro-Pflaster); Ausscheidung über die Niere; Halbwertszeit: 5 min (Nitroglycerin) bis 5 Stunden.

A-4.7

A-4.7 Nitrate

Substanz	Applikation	Halbwertszeit	Dosierung
Glyceroltrinitrat	sublingual: Spray, Zerbeißkapseln	2–5 min	0,8–1,2 mg s. l. oder 0,2–1,2 mg p. o.
Isosorbidmononitrat (ISMN)	oral	4–5 h	2 × 20–40 mg, 1 × 40–100 mg retardiert
Isosorbiddinitrat (ISDN)	oral	0,5–5 h	2 × 10–60 mg (morgens und mittags), 1 × 80–120 mg retadiert
Pentaerythrityltetranitrat	oral	0,1	2–3 × 50–80 mg
Molsidomin	oral	1–2 h	2–3 × 2–4 mg; 1–3 × 8 mg retardiert

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerz, Flush, Hypotension, zerebrale Ischämie.
Besonderheit: Toleranz bei Langzeitanwendung. Gabe von Nitroglycerinspray im akuten Anfall.
Keine gleichzeitige Anwendung mit z. B. Sildenafil!

Unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerz, Flush, Hypotension, zerebrale Ischämie.

Besonderheit: Tachyphylaxie bei Langzeitanwendung („Nitrattoleranz"). Deshalb Einhaltung eines nächtlichen **nitratfreien Intervalls**. Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls mit Nitroglycerinspray.
Keine gleichzeitige Anwendung mit Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, da Gefahr sehr starker Blutdruckabfälle!

▶ Merke.

▶ Merke. Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten Nitroglycerin-Spray oder -Kapseln bei sich führen! Bei Bedarf: 2 Hübe oder 1 Kapsel sublingual zur Anfallskupierung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Kalziumantagonisten

Vgl. Tab. **A-4.8**.

Wirkungsmechanismus: Hemmung des Ca^{2+}-Einstromes in die Herzmuskel- und Gefäßwandzellen; dadurch negativ inotrope Wirkung und Vasodilatation.

Wirkung:
- Verringerung der Nachlast des Herzens durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes; direkte Vasodilatation der Herzkranzgefäße. Besondere Indikation zum Einsatz von Kalziumantagonisten ist die vasospastische Angina („Prinzmetal-Angina“)
- Verapamil und Diltiazem haben eine negativ inotrope und chronotope Wirkung (Verlängerung der Refraktärzeit am AV-Knoten); gilt nicht für die Dihydropiridine, wie z. B. Nifedipin, Felodipin oder Amlodipin.

Unerwünschte Wirkungen: Hypotonie, Flush, Schwindel, Knöchelödeme, Obstipation, Kopfschmerzen, Herzfrequenzerhöhung (Nifedipin), Herzfrequenzverlangsamung (Diltiazem, Verapamil). Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz (Felodipin und Amlodipin werden bei reduzierter linksventrikulärer Funktion vertragen).

Besonderheit: Verapamil und Diltiazem sollten bei Bradykardie oder höhergradigen AV-Blockierungen nicht angewendet werden.
Das Dihydropyridin Nifedipin sollte wegen der Reflextachykardie mit einem β-Rezeptoren-Blocker kombiniert werden.

A-4.8 Kalziumantagonisten

Substanz	Halbwertszeit	orale Dosierung
Verapamil	4–12 h	3 × 80–120 mg
Diltiazem	3–7 h	3 × 60–90 mg
Nifedipin	2,5–5 h	3 × 10–20 mg
Amlodipin, Felodipin	25–40 h	1 × 5–10 mg
Lercanidipin	8–10 h	1 × 10–20 mg

Ranolazin

Wirkungsmechanismus: Als Wirkmechanismus von Ranolazin wird eine Hemmung des Natriumeinstroms mit konsekutiv reduzierter Aktivität natriumabhängiger Kalziumkanäle angenommen. Folge ist ein verminderter Kalziumeinstrom in die Herzmuskelzelle mit verbesserter/verlängerter Relaxation und somit gesteigerter myokardialer Durchblutung und reduziertem Sauerstoffverbrauch. Ranolazin ist zur Behandlung von Patienten mit stabiler AP zugelassen, die Antianginosa der ersten Wahl (wie β-Blocker oder Kalziumantagonisten) nicht tolerieren oder mit diesen noch unzureichend behandelt sind.

4.7.4 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) hat eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung der KHK. Die Hemmung des Angiotensin-converting-Enzyms oder die Hemmung des Angiotensin-Rezeptors haben sich als prognostisch günstig in der Behandlung von Risikopatienten (arterielle Hypertonie, Diabetes, arterielle Verschlusskrankheit) erwiesen. Neben einer Senkung des Blutdrucks gehören eine Verbesserung der LV-Funktion und eine Verbesserung der Endothelfunktion mit stabilisierender Wirkung auf Plaque zu den Effekten dieser Substanzklasse. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird die Gesamtmortalität um ca. 25 % gesenkt.

Kalziumantagonisten

Vgl. Tab. **A-4.8**.

Wirkungsmechanismus: Hemmung des Ca^{2+}-Einstromes in Herzmuskel- und Gefäßwandzellen.
Wirkung:
- Nachlastsenkung; direkte Vasodilatation der Herzkranzgefäße
- Verlängerung der Refraktärzeit am AV-Knoten (nicht durch Dihydropiridine).

Unerwünschte Wirkungen: Hypotonie, Flush, Schwindel, Knöchelödeme, Obstipation, Kopfschmerzen, Herzfrequenz ↑: Nifedipin, Herzfrequenz ↓:
Diltiazem + Verapamil, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz.

Besonderheit: Keine Anwendung von Verapamil und Diltiazem bei Bradykardie oder höhergradigen AV-Blockierungen.

A-4.8

Ranolazin

Wirkungsmechanismus: Hemmung des Natriumeinstroms mit konsekutiv reduzierter Aktivität natriumabhängiger Kalziumkanäle

4.7.4 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Das RAAS hat eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung der KHK. Die Hemmung des Angiotensin-converting-Enzyms oder des Angiotensin-Rezeptors ist bei Risikopatienten günstig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.7.5 Perkutane Koronarintervention (PCI)

▶ Definition.

▶ Definition. **PCI** steht für **P**ercutaneous **C**oronary **I**ntervention. Sie bezeichnet die Aufweitung einer Koronarstenose mit einem Ballonkatheter, meist gefolgt von einer Stentimplantation.

Indikation: Bei jedem Patienten ist die Indikation nach prognostischer oder symptomatischer Indikation zu prüfen.

Indikation: In vielen Fällen führt eine PCI bei Patienten mit stabiler KHK zu einer verbesserten Prognose. Dazu zählen Patienten mit hochgradigen Stenosen an essenziellen Stellen des Koronarsystems (Hauptstamm, proximaler RIVA), Patienten mit einer 2- oder 3-Gefäßerkrankung und eingeschränkter LV-Funktion (EF < 40 %) oder Patienten mit einem nachgewiesenen Ischämieareal > 10 % des linken Ventrikels. Eine symptomatische Indikation zur PCI ergibt sich bei Patienten mit anhaltenden AP-Beschwerden trotz optimaler antianginöser Medikation und Koronarstenosen > 50 % mit Ischämienachweis im entsprechenden myokardialen Versorgungsgebiet.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Dilatation einer hochgradigen Stenose wird als **Revaskularisation** und die Wiedereröffnung eines komplett verschlossenen Gefäßes als **Rekanalisation** bezeichnet.

Durchführung: Transradiales oder -femorales Vorgehen. Über einen Führungskatheter wird ein dünner Draht in das betroffene Gefäß bis distal der Stenose vorgeschoben. Über diesen Draht Einführung eines Ballonkatheters bis zur Stenose, anschließend Expansion des Ballons (Abb. **A-4.10**).

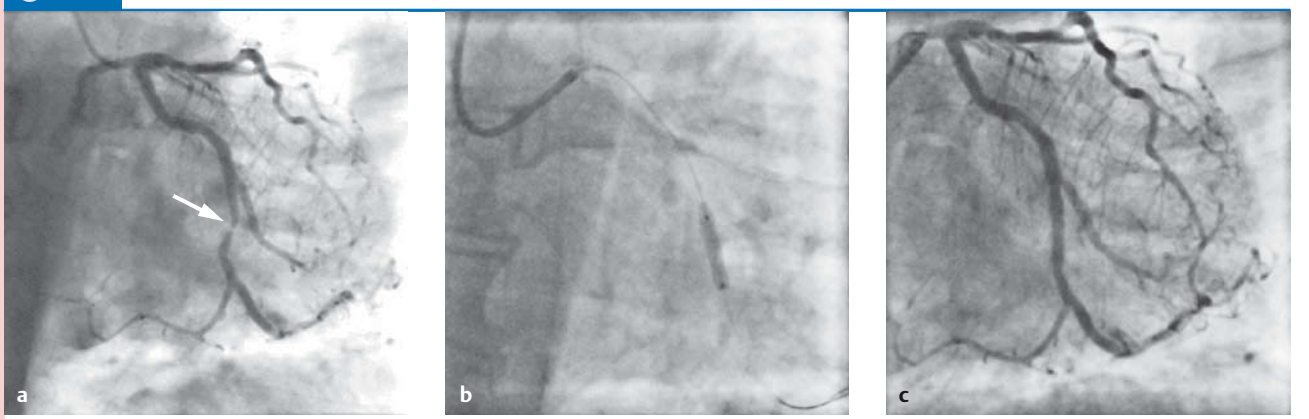
Durchführung: Transradiales oder -femorales Vorgehen wie bei der Koronarangiografie. Über einen Führungskatheter, der im Ostium des Herzkranzgefäßes liegt, wird ein dünner Draht in das Gefäß eingeführt und über die Stenose hinweg bis in das distale Gefäß vorgebracht. Dieser (Führungs-)Draht dient nun als Schienung, um verschiedene Instrumente zur Stenose führen zu können (Ballon, Stent, IVUS etc.). Im Fall einer Ballondilatation wird ein deflatierter Ballon bis in die Stenose vorgebracht und anschließend über ein Manometer mit ca. 10–20 Atmosphären durch den Untersucher für 10–20 Sekunden expandiert (Abb. **A-4.10**). Gelingt die Passage des Drahtes über einen Verschluss in einem Herzkranzgefäß, so ist es mit dieser Methode auch möglich, verschlossene Herzkranzgefäße wiederzueröffnen (Rekanalisation). Das gilt sowohl für akute Verschlüsse im Rahmen eines Myokardinfarktes als auch für ältere Verschlüsse, die u. U. asymptomatisch stattgefunden haben.

Erfolgsquote: Die **primäre Erfolgsrate** liegt bei über 95 %, für **Rekanalisationen** bei 60–70 %.

Eine alleinige Ballondilatation einer Stenose führt häufig zu einer Restenosierung; daher wird in der Regel nach Dilatation ein Stent implantiert. Der Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents verhindert die In-Stent-Restenosierung.

Erfolgsquote: Die **primäre Erfolgsrate** beträgt in Abhängigkeit von der Lokalisation der Stenose über 95 %, für **Rekanalisationen** ist die Erfolgsrate gerade bei „alten" Verschlüssen geringer (60–70 %).
Da es nach alleiniger Ballondilatation zu einer hohen Zahl von Wiederverengungen (**Restenosen**) kommt, werden Stenosen nach Dilatation fast regelhaft mit Stents versorgt. Ein Stent ist eine Gefäßstütze aus Metall, die auf einen Ballon eng zusammengefaltet wurde. Durch Dilatation des Ballons entfaltet sich der Stent, wird in die umgebende Gefäßwand gedrückt und hält das Gefäß dauerhaft offen. Ein wesentliches Problem nach Stent-Implantation ist die Restenosierung innerhalb des implantierten Stents durch eine überschießende Neo-Intimaproliferation der behandelten Ge-

A-4.10 Revaskularisation einer hochgradigen Stenose des Ramus circumflexus (RCX)



a **Hochgradige (subtotale) Stenose** im Bereich des medialen R. circumflexus (Pfeil).
b **Primäre Stentimplantation** in die Stenose.
c **Angiografisch gutes Ergebnis** mit vollständiger Beseitigung der Stenose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

fäßabschnitte. Durch nun nahezu ausschließlichen Einsatz von **medikamentenbeschichteten Stents** (Drug-eluting-Stents, DES) kann die Restenoserate nach Stent-Implantation auf unter 10 % reduziert werden. DES setzen über einige Wochen Substanzen frei (z. B. Sirolimus, Paclitaxel), die eine Proliferation der Intima verhindern.
Seit einigen Jahren stehen bioresorbierbare Gefäßstützen – auch **Scaffolds** genannt (bioresorbable vascular scaffold, BVS) – zur Verfügung. Diese bestehen aus Polyactid- oder Magnesiumverbindungen und werden nach 12–24 Monaten im Körper komplett resorbiert. Man erhofft sich eine wiederhergestellte Vasomotion und somit die Möglichkeit zur koronaren Autoregulation in den behandelten Gefäßabschnitten nach kompletter Resorption der Scaffolds. Weiterhin kann ein durch Scaffold behandelter Gefäßabschnitt bei Progress der KHK dann wieder als Zielabschnitt für einen Bypass genutzt werden und ist nicht durch ein Drahtgeflecht blockiert. Der langfristige Nutzen der Scaffolds – im Vergleich zu Metallstents – wird derzeit in großen Studien untersucht.

Scaffolds sind **selbstresorbierbare Gefäßstützen**, die sich nach 1–2 Jahren komplett auflösen.

Komplikationen: Wie bei der Koronarangiografie. Zusätzlich: akuter Gefäßverschluss durch einen Intimaeinriss (Dissektion): 2 %, notfallmäßige Bypass-Operation: 0,5–1 %, Herzinfarkt: 1–2 %, Mortalität: ca. 0,5 %. Komplikationen sind häufiger bei komplexen oder verkalkten Stenosen, Diabetikern und Frauen.

Komplikationen: Wie bei der Koronarangiografie, zusätzlich: notfallmäßige Bypass-Operation, Herzinfarkt, Mortalität: ca. 0,5 %.

4.7.6 Weitere Interventionsmöglichkeiten zur Beseitigung von Koronarstenosen

Die folgenden Methoden kommen nur in ausgewählten Einzelfällen zum Einsatz.
Hochfrequenz-Rotablation: Abfräsen der Plaques mit einem mit Diamantsplittern besetzten Bohrkopf bei 160 000–200 000 Umdrehungen/Minute. Selten angewendet, Indikation bei mit dem Ballon nicht dilatierbaren oder passierbaren Stenosen (z. B. verkalkte und langstreckige Stenosen). Im Anschluss ist eine PCI und Stent-Implantation erforderlich.
Cutting-Balloon: Ein mit kleinen Klingen besetzter Ballon, der bei Entfaltung nicht nur die Stenose aufweitet, sondern auch besonders hartes Stenosematerial (z. B. ausgedehnte Kalzifizierung) „schneidet".
Drug-eluting-Balloon: Ein mit einer antiproliferativen Substanz beschichteter Ballon gibt bei Entfaltung und Aufweitung einer Stenose das Medikament an die Gefäßwand ab und verhindert mit gutem Erfolg eine Restenose. Einsetzbar in In-Stent-Stenosen und in Gefäßen, in denen kein Stent platzierbar ist.

4.7.6 Weitere Interventionsmöglichkeiten zur Beseitigung von Koronarstenosen

Hochfrequenz-Rotablation: Abfräsen der Plaques mit einem Bohrkopf, insbesondere bei verkalkten und langstreckigen Stenosen.

Cutting-Balloon: Ein mit kleinen Klingen besetzter Ballon „schneidet" bei Entfaltung Stenosematerial.

Drug-eluting-Balloon: Ein mit einer antiproliferativen Substanz beschichteter Ballon gibt bei Entfaltung das Medikament an die Gefäßwand ab.

4.7.7 Aortokoronare Bypass-Operation

Überbrückung einer Herzkranzgefäßstenose durch eine Verbindung zwischen Aorta und dem betroffenen Gefäß distal der Stenose. Dazu wird entweder eine Arterie oder eine Vene (meist Vena saphena aus dem Bein) genutzt. Am häufigsten wird die A. thoracica interna („A. mammaria sinistra"), die von der A. subclavia abgeht, verwendet. Der Vorteil der A. mammaria und weiterer Arterien (so z. B. der A. radialis als freies Transplantat) besteht darin, dass ein arterielles Gefäß eine kräftigere Wand hat und an den entsprechend höheren Blutdruck im arteriellen System wesentlich besser angepasst ist (keine Arteriosklerosebildung). Daraus resultiert eine im Durchschnitt höhere Lebensdauer, als die eines venösen Bypass-Gefäßes.

Indikationen:
- Zur **Verbesserung der Prognose** bei Patienten mit Hauptstammstenose sowie bei Patienten mit schwerer koronarer 3-Gefäß-Erkrankung, insbesondere bei Diabetikern
- Zur **Linderung von Beschwerden** bei Patienten mit Angina pectoris, wenn eine PCI nicht möglich oder erfolglos war
- Als **Notfallmaßnahme** bei akutem Gefäßverschluss während einer PCI.

Risiken: Das Risiko der aortokoronaren Bypass-Operation ist umso höher, je älter der Patient und je schlechter die linksventrikuläre Funktion ist. Die Letalität der Operation bei unter 70-jährigen Patienten beträgt 1–2 %. Zu einem Verschluss der venösen Bypass-Gefäße kommt es im ersten Jahr in weniger als 10 %; nach 10 Jahren sind ca. 50 % aller venösen Bypass-Gefäße verschlossen. Die Verschlussrate arterieller Gefäße liegt deutlich niedriger – aus diesem Grunde wird in der modernen Herzchirurgie eine überwiegend arterielle Revaskularisation angestrebt.

4.7.7 Aortokoronare Bypass-Operation

Überbrückung einer Herzkranzgefäßstenose durch eine Verbindung zwischen Aorta und dem betroffenen Gefäß distal der Stenose. Zur Überbrückung werden meist die A. thoracica interna („A. mammaria sinistra"), die Radialarterien oder die Vena saphena verwendet.

Indikationen:
- Prognoseverbesserung bei Hauptstammstenose und schwerer 3-Gefäß-Erkrankung
- Angina-pectoris-Linderung, wenn PCI unmöglich/erfolglos
- Notfallmaßnahme bei Gefäßverschluss während PCI.

Risiken: Das Risiko ist umso höher, je älter der Patient und je schlechter die linksventrikuläre Funktion. Letalität bei den < 70-Jährigen: 1–2 %. Die Verschlussrate arterieller Gefäße liegt deutlich niedriger als die venöser Gefäße.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Klinischer Fall.

► Klinischer Fall. Ein rüstiger 67-jähriger Mann stellt sich bei einem Kardiologen wegen rezidivierend auftretender thorakaler Schmerzen seit einem halben Jahr vor. Auf Nachfrage gibt er an, die Schmerzen träten insbesondere bei anstrengenden Arbeiten auf, sistierten jedoch prompt nach Beendigung der Anstrengung. Mittlerweile träten die Beschwerden jedoch schon bei mittlerer Belastung auf. Ein zunächst aufgesuchter Orthopäde habe eine muskuloskelettale Genese ausgeschlossen und zu einer kardialen Abklärung geraten.

An kardiovaskulären Risikofaktoren besteht eine arterielle Hypertonie sowie ein fortgesetzter Nikotinabusus (ca. 25 packyears).

Das Ruhe-EKG und die Echokardiografie sind unauffällig. Bei der Ergometrie gibt der Patient ab 100 Watt ein leichtes retrosternales Ziehen an. Wegen zunehmender Beschwerden bricht der Patient die Belastung bei 125 Watt ab. Im EKG finden sich bei Belastungsende horizontale ST-Strecken-Senkungen von 0,2 mV in den Ableitungen V_1 bis V_6, sowie in I und aVL.

In einer daraufhin durchgeführten Koronarangiografie zeigt sich eine koronare 1-Gefäßerkrankung mit 95 % Stenose des proximalen RIVA. Es besteht eine prognostische Indikation zur PCI. Nach Ballondilatation wird ein Drug-eluting-Stent (DES) in den RIVA implantiert. Weil die Untersuchung von der A. radialis durchgeführt wurde, kann der Patient sofort nach PCI bereits wieder auf der Station spazieren gehen und berichtet erfreut von einer völligen Beschwerdefreiheit.

Der Patient wird mit ASS und Simvastatin (40 mg) behandelt sowie für 6 Monate nach DES-Implantation mit Clopidogrel. Wegen des arteriellen Hypertonus nimmt er bereits Ramipril ein; die Blutdruckwerte sind gut kontrolliert. Das LDL-Cholesterin liegt bei Entlassung bei 135 mg/dl. Der Patient wurde angehalten, mit dem Rauchen aufzuhören.

6 Wochen nach Entlassung stellt sich der Patient bei seinem Kardiologen zur Verlaufsuntersuchung vor. Das LDL ist auf 86 mg/dl gefallen. Da der Zielbereich von < 70 mg/dl noch nicht erreicht ist, wird die Dosis von Simvastatin auf 60 mg/dl erhöht. Eine Umstellung der Ernährung wird besprochen. Leider raucht der Patient weiterhin einige Zigaretten am Tag.

Nach einem halben Jahr ist das LDL-Cholesterin auf 67 mg/dl gefallen. Der Patient ist anhaltend beschwerdefrei. Jährliche kardiologische Verlaufskontrollen werden vereinbart.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5 Akutes Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt



© suriya / PhotoDisc

5.1 Definition 83
5.2 Epidemiologie 83
5.3 Pathogenese 83
5.4 Klinik 84
5.5 Diagnostik 84
5.6 Therapie 91
5.7 Komplikationen nach Myokardinfarkt und deren Therapie 96

Ch. W. Hamm, Ch. Liebetrau, T. Dill, R. Brandt**

5.1 Definition

5.1 Definition

► Definition.

► Definition. Das akute Koronarsyndrom (ACS, Abb. **A-5.4b**), umfasst die instabile Angina pectoris (IAP), den Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (Non-ST-Elevation myocardial Infarction = NSTEMI) und den Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (ST-Elevation myocardial Infarction = STEMI). Hintergrund dieser Einteilung ist die gemeinsame Pathophysiologie mit der Ruptur oder Erosion einer vulnerablen Plaque mit konsekutiver Thrombusbildung in der Koronararterie.

Instabile Angina pectoris: Der Unterschied zur stabilen Angina pectoris CCS IV ist die deutliche Aggravierung der Symptomatik.

NSTEMI: Myokardinfarkt mit Erhöhung kardialer Nekrosemarker (Troponin, CK-MB) im Zusammenhang mit typischer klinischer Symptomatik, ST-Strecken-Senkungen und entsprechendem angiografischem Befund, aber ohne ST-Strecken-Hebungen im Ruhe-EKG (12-Kanal).

STEMI (syn. **Myokardinfarkt**): Infarktzeichen wie beim NSTEMI und zusätzlich ST-Strecken-Hebung im Ruhe-EKG.

Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen (NSTE-ACS): Subsummiert den Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebungen (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (IAP).

5.2 Epidemiologie

5.2 Epidemiologie

KHK und Myokardinfarkt sind die **häufigsten Todesursachen** in den **Industrienationen**.

Aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung und der wachsenden Inzidenz von Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie nimmt die Anzahl von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen über die letzten Jahre kontinuierlich zu. So liegt die Inzidenz des Myokardinfarktes bei 300 auf 100 000 Einwohner und Jahr. Die koronare Herzkrankheit (KHK) und der Myokardinfarkt stehen an **erster Stelle** der **Todesursachenstatistik** in den **Industrienationen** weltweit. In Deutschland verstirbt jeder Zweite an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (338 000 von 868 000), es erleiden etwa 250 000 Menschen pro Jahr einen Myokardinfarkt und ca. 48 000 Menschen sind an den Folgen des Infarktes verstorben (Angaben für das Jahr 2014). Aufgrund der demografischen Entwicklung wird die Häufigkeit trotz besserer medizinischer Versorgung in Zukunft eher nicht abnehmen.

5.3 Pathogenese

5.3 Pathogenese

Ausgangspunkt des ACS ist eine **Plaqueruptur** mit nachfolgender Thrombusbildung (Abb. **A-5.1**). Durch die Embolisation thrombotischen Materials in die Koronarperipherie kann es zur instabilen Angina pectoris oder zu einem Myokardinfarkt kommen.

Ausgangspunkt der KHK ist die **atherosklerotische Plaque** (S. 61). Je nach Aufbau und Zusammensetzung werden eine stabile und eine instabile, vulnerable koronare Plaque unterschieden. Die instabile Plaque zeichnet sich u. a. durch eine dünnere Deckplatte aus. Beim ACS kommt es zur Ruptur oder Erosion einer vulnerablen Plaque zumeist an der Schulterregion der Plaque mit konsekutiver Thrombusbildung. Durch wiederholte Embolisation thrombotischen Materials in die peripheren Koronaranteile kann es zur instabilen Angina pectoris oder zu einem Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebungen kommen. Führt der Thrombus zum kompletten Gefäßverschluss, resultiert daraus ein akuter ST-Hebungsinfarkt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-5.1 Pathogenese der KHK



Bei der chronischen koronaren Herzkrankheit führt die Lumeneinengung durch eine stabile Plaque zur Behinderung des Blutflusses und einer stabilen Angina-pectoris-Symptomatik bei Belastung. Dagegen kommt es beim akuten Koronarsyndrom zur Ruptur oder Erosion einer vulnerablen Plaque mit Thrombusbildung und konsekutivem intermittierendem oder inkomplettem (IAP, NSTEMI) oder meist vollständigem (STEMI) Gefäßverschluss.

Bei einer **Plaqueruptur** werden Plaquebestandteile freigesetzt, die die Thrombozytenaggregation aktivieren.

Eine **Plaqueruptur** erfolgt in der Regel im Bereich einer vorbestehenden Stenose, die jedoch nicht hochgradig sein muss. Mehr als die Hälfte der Myokardinfarkte entstehen durch die eine Plaqueruptur in einem Stenosebereich, welcher weniger als 50 % Lumeneinengung der Koronararterie bedingt. Durch die Ruptur der dünnen fibrösen Kappe werden massiv Plaquebestandteile, u. a. der Lipidkern, freigesetzt. Sie aktivieren die Thrombozytenaggregation im vorbeiströmenden Blut und führen schließlich zu einer lokalen Thrombusbildung (Abb. **A-5.1**).

▶ Merke.

▶ Merke. Die Ischämietoleranz des Herzmuskels beträgt etwa 2–4 Stunden. Nach dieser Zeit kommt es zum irreversiblen Untergang der von der betreffenden Koronararterie versorgten Myokardzellen. Die Nekrose von Myokardzellen kann nur durch Wiederherstellung des Blutflusses in der Koronararterie **(= Reperfusion)** verhindert werden: „time is muscle". Bei einer späteren Reperfusion kommt es in Abhängigkeit von der Verschlusslokalisation zu einer Myokardnekrose mit konsekutivem Umbau von Herzmuskelgewebe („negatives Remodeling") und Abnahme der kontraktilen Funktion. Diesen Prozess gilt es zu verhindern.

5.4 Klinik

Leitsymptom des akuten Myokardinfarktes ist der **plötzlich auftretende, heftige Thoraxschmerz,** oft verbunden mit Angstgefühl („Todesangst"), Übelkeit, Schweißausbruch und Hypotonie. Bei Diabetikern und älteren Patienten kann häufig der Thoraxschmerz fehlen.

5.4 Klinik

Das Leitsymptom des akuten Myokardinfarktes ist der **plötzliche**, meist aus der Ruhe heraus einsetzende **heftige Thoraxschmerz** (S. 44). Oft ist er mit Todesangst verbunden und von einer vegetativen Symptomatik begleitet (Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, Hypotonie). Für den STEMI ist eine länger anhaltende (> 20 min), nitrorefraktäre Schmerzsymptomatik typisch. Der Thoraxschmerz kann allerdings auch gänzlich fehlen. An diese stumme Myokardischämie muss insbesondere bei Diabetikern oder älteren Patienten gedacht werden. Außerdem kann die vegetative Symptomatik im Vordergrund stehen. In beiden Fällen ist die klinische Diagnostik erschwert.

5.5 Diagnostik

5.5.1 Anamnese

Die **klinische Symptomatik** (s. o. und Tab. **A-2.4**) gibt erste Hinweise.

5.5.2 Körperliche Untersuchung

Die Patienten sind zumeist infolge der **Sympathikusstimulation** tachykard und blass mit feuchten, kalten Extremitäten. Die Pulsunregelmäßigkeiten sind Folge der beim Infarkt häufig auftretenden Extrasystolen. Der Blutdruck kann normal oder auch erhöht sein. Eine Hypotonie kann auf einen beginnenden Schock infolge linksventrikulärer Dysfunktion hindeuten.
Bei der **Herzauskultation** kann ein 3. oder 4. Herzton sowie ein neu aufgetretenes Herzgeräusch infolge Mitralinsuffizienz zu hören sein.

5.5 Diagnostik

5.5.1 Anamnese

Die Beschreibung der Symptomatik (s. o. und Tab. **A-2.4**) gibt erste wichtige Hinweise auf ein Infarktgeschehen.

5.5.2 Körperliche Untersuchung

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kommt es in der Regel aufgrund der Schmerzen und als Ausdruck der gestörten linksventrikulären Pumpfunktion zu einer **maximalen sympathischen Stimulation**. Klinische Zeichen hierfür sind Tachykardie, Hautblässe und feuchte Kälte der Extremitäten. Durch Extrasystolen kann der Puls unregelmäßig sein. Bei noch ausreichender Pumpleistung findet man beim Großteil der Patienten normale bis leicht erhöhte Blutdruckwerte. Eine Hypotonie trotz der sympathischen Stimulation muss als Hinweis auf eine deutlich gestörte linksventrikuläre Funktion gewertet werden und kann ein beginnender Schock sein. Bei der **Auskultation des Herzens** findet sich nicht selten ein 3. oder 4. Herzton. Ein leises, bandförmiges Systolikum über der Herzspitze mit Fortleitung in die Axilla kann als Ausdruck einer leichteren Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskeldysfunktion ebenfalls gelegentlich gehört werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Findet sich über der Herzspitze ein lautes, bandförmiges, systolisches Geräusch als Ausdruck einer schweren Mitralinsuffizienz, muss an die Möglichkeit des Abrisses eines Papillarmuskels bei Hinterwandinfarkt gedacht werden.

Differenzialdiagnostisch kann die Abgrenzung gegen das ebenfalls sehr laute Systolikum beim seltenen **akuten Ventrikelseptumdefekt** (VSD) nach Septumruptur schwierig sein. Dieses Geräusch hat allerdings typischerweise sein Punctum maximum eher links parasternal und ist vom Charakter her rau und musikalisch. Mittels **Echokardiografie** kann die Mitralklappeninsuffizienz oder der VSD diagnostiziert werden. Diese Komplikationen treten aber typischerweise erst am 2. bis 6. Tag nach dem Akutereignis auf.
Bei **Auskultation der Lunge** hört man bei bis zu 50 % aller Infarktpatienten zumindest vorübergehend feinblasige Rasselgeräusche als Zeichen einer pulmonalen Stauung. Bei ausgeprägter linksventrikulärer Funktionseinschränkung und konsekutivem Lungenödem ist über der Lunge ein deutlich hörbares „Brodeln" und „Kochen" zu auskultieren, und der Patient hat nicht selten blutig-schaumigen Auswurf.

► Merke.

Mittels **Echokardiografie** kann ein **akuter Ventrikelseptumdefekt** infolge Septumruptur nachgewiesen bzw. als Differenzialdiagnose zur akuten Mitralinsuffizienz bei neu aufgetretenem Herzgeräusch ausgeschlossen werden.

Rasselgeräusche über der Lunge weisen auf eine Linksherzinsuffizienz hin.

5.5.3 EKG

Beim Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, der sich aus Anamnese und klinischem Befund ergibt, stellt das Ruhe-EKG (s. Abb. **A-5.2**) die wichtigste, erste technische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose dar. Typischerweise zeigen sich ST-Streckenhebungen am J-Punkt in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen, welche den STEMI vom NSTE-ACS abgrenzen. Diese sollten ≥ 0,1 mV in den Ableitungen I, II, III, aVR, aVF, aVL, V1, V4–6 überschreiten. Für die Ableitungen V2–V3 gelten besondere Grenzwerte. Hierbei spielen Geschlecht und Alter eine Rolle. Bei Männern unter 40 Jahren sollte die ST-Hebung in V2–3 ≥ 0,25 mV sein, bei Männern über 40 Jahren ≥ 0,20 mV und bei Frauen, altersunabhängig ≥ 0,15 mV (Abb. **A-5.4b**).

5.5.3 EKG

Das wichtigste Untersuchungsverfahren bei Infarktverdacht ist das EKG (s. Abb. **A-5.2**). Anhand des Vorhandenseins der infarkttypischen **ST-Hebung** kann ein STEMI von einem NSTEMI abgegrenzt werden (Abb. **A-5.4b**).

EKG-Veränderungen beim STEMI

Die charakteristische EKG-Veränderung des **akuten STEMI** ist die sogenannte **„monophasische Deformierung"** von QRS-Komplex, ST-Strecke und T-Welle. Dieser Begriff bedeutet, dass QRS-Komplex, ST-Strecke und T-Welle miteinander verschmolzen und in der Regel nicht mehr sicher gegeneinander abgrenzbar sind. Dabei kommt es typischerweise zu einer Anhebung der ST-Strecke (Abb. **A-5.2** und oben). Die monophasische Deformierung wird als **Stadium I** des akuten Infarktes bezeichnet. Die Zeitdauer vom Verschluss der Koronararterie bis zur Entwicklung einer mo-

EKG-Veränderungen beim STEMI

Im EKG lassen sich vier Stadien unterscheiden:
Stadium 0 oder Initialstadium: „Erstickungs-T" (T-Welle deutlich erhöht und spitz).
Stadium I: „monophasische Deformierung" von QRS-Komplex, ST-Strecke und T-Welle; ST-Hebung.

A-5.2 Stadien des akuten ST-Strecken-Hebungsinfarktes

Stadium 0:
verschiedene EKG-Veränderungen möglich:
- T-Negativierung
- ST-Strecken-Senkung
- „Erstickungs-T"-Spitze
- Erhöhung der T-Welle.

Stadium I:
monophasische Deformierung.



Zwischenstadium:
zusätzlich zur ST-Hebung zeigt sich eine terminale Negativierung.

Stadium II:
Pardée-Q: mindestens 0,03 s Dauer, Tiefe: mindestens ein Viertel der nachfolgenden R-Zacke.

Stadium III:
wieder aufgerichtete T-Welle, weiterhin pathologisches Q als Hinweis auf den abgelaufenen Infarkt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

nophasischen Deformierung ist sehr variabel und kann von wenigen Sekunden bis zu einer halben Stunde betragen.

Der monophasischen Deformierung können verschiedene Veränderungen des EKGs vorangehen (**Stadium 0 oder Initialstadium des Infarktes**). Charakteristisch für dieses Frühzeichen ist eine deutliche spitze Erhöhung der T-Welle, das sog. „Erstickungs-T", welche nur sehr selten im EKG erfasst wird und nicht spezifisch für den Infarkt ist. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die Hyperkaliämie, wobei die T-Welle hierbei eher schlank und spitz verläuft und beim Infarkt das „Erstickungs-T" eher breit und plump erscheint. Darüber hinaus werden vor Entwicklung einer monophasischen Deformierung auch T-Wellen-Negativierungen und ST-Strecken-Senkungen beobachtet.

Stadium II (nach Stunden bis Tagen): pathologisches Q, T-Negativierung.

Bei Fortbestehen des Koronarverschlusses kommt es in der Regel zu einem typischen stadienhaften weiteren Verlauf der EKG-Veränderungen. Das **Stadium II** des Infarktes entsteht in der Regel innerhalb von Stunden bis Tagen über **Zwischenstadien** aus der monophasischen Deformierung. Es ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer pathologischen Q-Zacke („Pardée-Q") und eine T-Negativierung. Das pathologische Q ist dabei definiert als ein Q von 30 ms Dauer bzw. mit einer Tiefe ≥ 0,1 mV.

Stadium III (nach Wochen bis Monaten): pathologisches Q als Hinweis auf den abgelaufenen Infarkt.

Im **Stadium III** schließlich findet sich nach Aufrichten der T-Welle nur noch das pathologische Q als Hinweis auf den abgelaufenen Infarkt. Es entwickelt sich in der Regel Wochen bis Monate nach dem Infarktereignis. Nicht selten jedoch unterbleibt das Aufrichten der T-Wellen, sodass formal in der chronischen Phase nach Infarkt ein Stadium II persistiert.

Lokalisation von infarkttypischen EKG-Veränderungen

Je nach Infarktlokalisation treten die typischen EKG-Veränderungen in bestimmten Ableitungen auf (Tab. **A-5.1**).

Der Myokardinfarkt wird in der Regel durch den partiellen oder kompletten Verschluss einer Koronararterie hervorgerufen und ist dadurch ein lokalisierter Prozess. Dementsprechend sind die infarkttypischen EKG-Veränderungen normalerweise nicht in allen EKG-Ableitungen nachweisbar. Die EKG-Veränderungen lassen grobe Rückschlüsse auf die Infarktlokalisation zu (Tab. **A-5.1**). Die Diagnose des STEMI kann durch einige EKG-Befunde erschwert sein. Solche atypischen EKG-Veränderungen müssen gesondert betrachtet werden und bedürfen bei anhaltenden Beschwerden bis zum Beweis des Gegenteils einer sofortigen Abklärung. Besondere Aufmerksamkeit müssen dem neu aufgetretenen Links- und Rechtsschenkelblock, der ventrikulären Schrittmacherstimulation und dem streng posterioren Infarkt mit ST-Streckenhebung in aVR geschenkt werden. Bei Verdacht auf einen inferobasalen Myokardinfarkt mit Verschluss des Ramus circumflexus ist die zusätzliche Ableitung von V7–V9 empfehlenswert.

A-5.1 Zuordnung anatomischer Myokardinfarkt-Lokalisationen zu bestimmten EKG-Ableitungen

Lokalisation	ST-Hebung in Ableitung
▪ Vorderwand	▪ V_2, V_3, V_4
▪ Septum	▪ V_1, V_2
▪ Seitenwand	▪ I, aVL, V_5, V_6
▪ Hinterwand = posteroinferior	▪ II, III, aVF
▪ anteroseptal	▪ V_1–V_4
▪ anterolateral	▪ I, aVL, V_3–V_6
▪ ausgedehnter VW-Infarkt	▪ I, aVL, V_1–V_6
▪ posteroseptal	▪ II, III, aVF, V_1, V_2
▪ posterolateral	▪ I, II, III, aVL, aVF, V_5, V_6
▪ rechtsventrikulär	▪ V_{4R}

EKG-Veränderungen beim NSTEMI/ACS

Die EKG-Veränderungen beim NSTE-ACS sind weniger spezifisch. Es kann zu Veränderungen der T-Welle und ST-Strecken-Senkung kommen.

EKG-Veränderungen beim NSTEMI/ACS

Im Unterschied zum STEMI sind die EKG-Veränderungen bei NSTE-ACS weniger spezifisch. So sind z. B. Veränderungen der T-Wellen-Morphologie als unspezifisch anzusehen. Auf eine bedeutsame Myokardischämie weisen dagegen horizontale ST-Strecken-Senkungen, dynamische Veränderungen der ST-T-Morphologie in wiederholten EKGs, insbesondere in Kombination mit Angina pectoris, hin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mehr als die Hälfte der ACS-Patienten haben entweder ein normales EKG oder ein diagnostisch nicht verwertbares EKG (Schrittmacher-EKG, Schenkelblock) und nur bei etwa 20 % der Patienten finden sich ST-Strecken-Senkungen und bei etwa 25 % negative T-Wellen.

Differenzialdiagnose des Infarkt-EKGs

Eine wichtige Differenzialdiagnose zum STEMI ist die **akute Perikarditis** bzw. **Perimyokarditis** (S. 160). Auch hier kommt es sowohl zum Auftreten von akuten Thoraxschmerzen als auch zu ST-Streckenhebungen. Die ST-Streckenhebungen sind i. d. R. nicht so ausgeprägt (i. d. R. < 0,25 mV) und typischerweise ubiquitär (mit Ausnahme von aVR) und somit nicht infarkttypisch lokalisiert.
Morphologisch typisch für die Perikarditis/Perimyokarditis sind der Abgang der ST-Strecken-Elevation aus der aufsteigenden S-Zacke sowie eine weitgehend erhaltene R-Zacke. Somit verläuft die ST-Streckenhebung eher konkavförmig im Gegensatz zum eher konvexförmigen Verlauf beim akuten Myokardinfarkt. Neben dem EKG erlauben die Angaben einer Atem- und Lageabhängigkeit des Schmerzes, ein vorangegangener Infekt in der Anamnese sowie der Auskultationsbefund von Perikardreiben eine differenzialdiagnostische Abgrenzung der Perikarditis/Myokarditis vom akuten Infarkt.
ST-Strecken-Hebungen ohne den infarkttypischen Thoraxschmerz finden sich bei Patienten mit linksventrikulärem **Aneurysma nach Infarkt**, bei **Vagotonie, asthenischem Körperbau** und auch bei **Linksherzhypertrophie** (Abb. **A-5.3**).
Der **rechtsventrikuläre Infarkt**, meist verursacht durch einen Verschluss der rechten Koronararterie, geht typischerweise mit einem posteroinferioren Infarkt einher. Evtl. ist im EKG ein akuter Rechtsschenkelblock zu diagnostizieren. Die rechtsventrikulären Ableitungen (V_R) sind hier in der Regel diagnostisch wegweisend. Klinisch fallen arterielle Hypotonie und eine Halsvenenstauung zusammen mit einem unauffälligen Lungenauskultationsbefund auf.

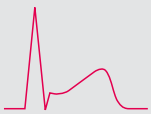
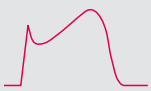
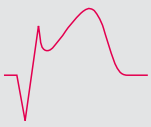
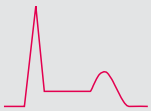
Differenzialdiagnose des Infarkt-EKGs

Die **Perikarditis** und/oder **Perimyokarditis** sind in der akuten Phase mit einer ST-Strecken-Hebung assoziiert. Die ST-Strecken-Hebung betrifft im Gegensatz zum akuten Infarkt jedoch nahezu alle Ableitungen.
Eine ST-Strecken-Hebung findet sich auch nach **Aneurysmabildung infolge Infarkt**, bei **Vagotonie, asthenischem Körperbau** und **Linksherzhypertrophie** (Abb. **A-5.3**).

Der posteroinferiore Infarkt kann mit einer **rechtsventrikulären Beteiligung** einhergehen. Im EKG findet sich dann ggf. ein neu aufgetretener Rechtsschenkelblock. Klinisch fehlende Lungenstauung, aber Halsvenenstauung und Hypotonie.

A-5.3 Differenzialdiagnose der Streckenhebung im EKG

A-5.3

Diagnose	EKG	Ableitungen	Merkmale
Perikarditis, akute Form		über allen Ableitungen	– R normal – ST-Hebung leicht – T positiv – ST beginnt vom aufsteigenden Schenkel von S
Herzinfarkt, Stadium I		über Infarktareal	– R eher klein – monophasische ST-Hebung – ST beginnt vom absteigenden Schenkel von R
Aneurysma nach Herzinfarkt		über Aneurysma	– R klein – Q groß – unverändertes Bild über Wochen und Monate
Vagotonie Sportherz Bradykardie		V_2 – V_3 (V_4)	ST-Hebung gering
Linkshypertrophie		III, V_1, V_2	– R klein – ST-Hebung deutlich – T positiv – ST-Hebung ohne monophasische Deformierung – je tiefer die S-Zacke, desto höher ist die ST-Hebung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

5.5.4 Laboruntersuchungen

Vgl. Abb. **A-5.4**.
Bei einem **STEMI** darf ein Anstieg der infarktspezifischen Biomarker nicht abgewartet werden; die Therapie ist unverzüglich einzuleiten. Bei einem **NSTE-ACS** hingegen dient die Biomarkermessung der Diagnosesicherung (Abb. **A-5.4a**).

Zur Routinediagnostik bei (Verdacht auf) Myokardinfarkt gehören: **kardiales Troponin T und I (cTNT, cTNI)**. Die Kreatinkinase (CK) und die herzmuskelspezifische Kreatinkinase (CK-MB) spielen nur noch eine untergeordnete Rolle (Abb. **A-5.4b**).

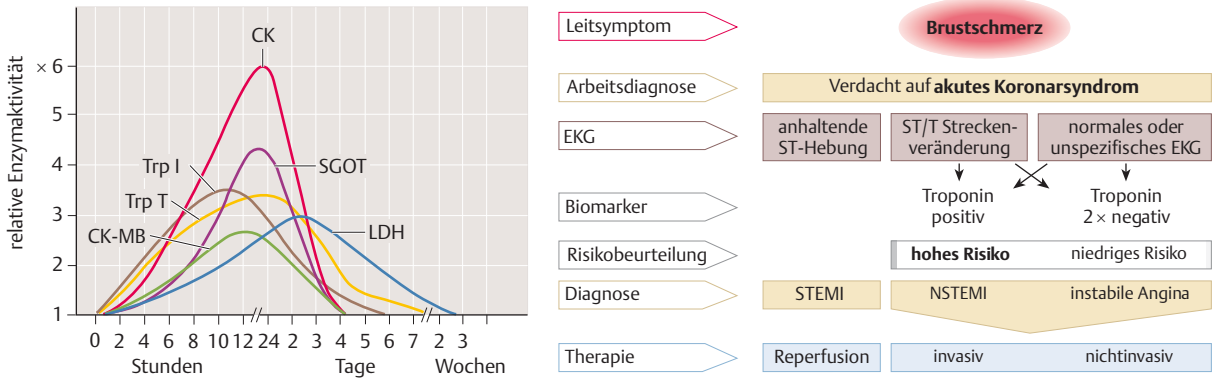
5.5.4 Laboruntersuchungen

Vgl. Abb. **A-5.4**.
Je nach EKG-Befund kommt dem Anstieg biochemischer Marker (Abb. **A-5.4a**) unterschiedliche Bedeutung zu:

- Bei **STEMI-Patienten** darf eine Laboruntersuchung nicht abgewartet werden, weil das Zeitfenster für eine Reperfusionsmaßnahme (s. u.) zu klein ist; hilfreich ist die Messung hier, um die Infarktgröße abzuschätzen, ein Infarktrezidiv oder einen Zweitinfarkt zu erkennen.
- Bei Patienten mit klinischen Zeichen eines **NSTE-ACS** ist die Laboruntersuchung für Diagnose und Risikostratifizierung dagegen unverzichtbar.

Die Biomarker der myokardialen Zellschädigung und/oder Nekrose, **kardiales Troponin T und I (cTNT, cTNI)** gehören zur Routinediagnostik. Die **Kreatinkinase (CK)** und **herzmuskelspezifische Kreatinkinase (CK-MB)** spielen nur noch eine untergeordnete Rolle, insbesondere seit der Etablierung von hochsensitiven Labortests zur Troponinbestimmung (Abb. **A-5.4b**). Diese bieten eine verbesserte Messgenauigkeit bei niedrigen Troponinkonzentrationen und ermöglichen eine schnellere Diagnosestellung.

A-5.4 Diagnostik beim akuten Koronarsyndrom



a Zeitlicher Ablauf der Enzymanstiege beim akuten Myokardinfarkt.
b Schema.

► Merke.

Die **Troponinbestimmung** ist der laborchemische **„Goldstandard"** in der Myokardinfarktdiagnostik. Die hochsensitive Troponinbestimmung ermöglicht, einen frühzeitigen Anstieg oder Abfall der Troponinkonzentration innerhalb der ersten Stunden nach Beschwerdebeginn zu detektieren. Die CK-MB ist jedoch erst 4–6 Stunden nach Beginn des Myokardinfarktes nachweisbar.

► Merke. Die Diagnose eines Myokardinfarktes gilt als gesichert, wenn es im Zusammenhang mit den typischen klinischen Beschwerden zu anhaltenden ST-Strecken-Hebungen (bei einem STEMI) oder zu einer Konzentrationsänderung (Anstieg/Abfall) des wiederholt gemessenen Troponins mit mindestens einem Wert oberhalb eines definierten Grenzwertes kommt (beim NSTEMI). Die Höhe des Grenzwertes ist abhängig vom jeweilig verwendeten Labortest.

Hochsensitiv gemessene Troponine sind im Blut in mehr als der Hälfte der Bevölkerung nachweisbar und nicht jede Erhöhung oberhalb des Grenzwertes ist ein Myokardinfarkt. Eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen (u. a. eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, Niereninsuffizienz) sind bei Messwerten oberhalb des Grenzwertes zu berücksichtigen. Dennoch hat sich die **Troponinbestimmung** als laborchemischer **„Goldstandard"** zur Erkennung eines NSTEMI etabliert. Die Troponinfreisetzung ist Zeichen der myokardialen Zellschädigung. Diese beruht auf einer Embolisation thrombotischen Materials nach Plaqueerosion oder -ruptur in einem größeren epikardialen Gefäß. Frühestens 1 Stunde danach ist die Troponinerhöhung zu beobachten. Erhöhte Troponinwerte treten bereits nach Mikrozellschädigungen auf, bei denen es nicht zum Anstieg der CK und der CK-MB kommt. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit akutem Thoraxschmerz sind Troponin T oder I erhöht und die CK-MB liegt im Normbereich. Erhöhte Troponinwerte können in Abhängigkeit von der Infarktgröße bis zu 2 Wochen nach einem Myokardinfarkt nachweisbar sein. Troponin T und I weisen im Vergleich zu CK, LDH und GOT die höchste Myokardspezifität auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die laborchemisch messbare **Freisetzung der Troponine** nach Beginn einer myokardialen Ischämie (= Schmerzbeginn) ist etwas verzögert (bei Verwendung von hochsensitiven Tests 1 h), sodass bei der ersten Messung in der Akutphase des ACS noch Werte unterhalb des Grenzwertes gemessen werden können. Bei der Kreatinkinase bzw. CK-MB ist die Verzögerung noch gravierender und liegt bei 4–6 Stunden. Durch die verbesserte Sensitivität der Troponintests werden nicht nur Patienten mit NSTEMI schneller erkannt, es ist vielmehr auch ein schnellerer Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes möglich. Hierbei ermöglichen initiale Troponinwerte unterhalb der Nachweisgrenze den schnellen Infarktausschluss. Eine Einzelbestimmung ist nur dann ausreichend, wenn die hochsensitiv gemessene Troponinkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze oder unterhalb eines testspezifischen, sehr niedrigen Grenzwertes ist.

Eine erhöhte Troponinkonzentration zeigt einen Myokardschaden an. Der laborchemische Nachweis eines Troponinanstiegs beginnt etwa 1 Stunde nach dem Myokardinfarkt. Bei kleineren Infarkten finden sich erhöhte Troponinwerte bei u. U. normaler CK-MB.

> ► Merke. Troponin T und I weisen im Vergleich zu CK, LDH und GOT die höchste Myokardspezifität auf.

► Merke.

Der erhöhte Konzentrationsnachweis von Troponinen ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, innerhalb des folgenden Jahres einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden oder zu versterben. Zur Risikostratifizierung, d. h. zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten, sollte die Diagnose oder der Ausschluss des Myokardinfarktes gesichert werden, bevor andere troponinfreisetzende Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Dies erfolgt mit einer Troponinbestimmung bei Aufnahme und einer zweiten Bestimmung nach 3 Stunden (sog. „Rapid rule-out"-Protokolle mit Bestimmung nach 1 h nur mit hochsensitiv gemessenem Troponin), da etwa 20 % der Patienten mit Troponin oberhalb des Grenzwertes erst bei der Zweitbestimmung erkannt werden.

Anhand der Troponinwerte kann eine Risikostratifizierung vorgenommen werden.

Erhöhte Troponinwerte können auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, die die Myokardzellen schädigen, wie Myokarditis, akutem Linksherzversagen, akuter Lungenembolie und hypertensiver Krise oder tachykarder Herzrhythmusstörung. Bei Patienten mit präterminaler oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz können die Troponinspiegel ebenfalls (chronisch) erhöht sein. Bei Patienten mit erhöhtem Troponin und einer Niereninsuffizienz besteht ein hohes Risiko für (weitere) ischämische Ereignisse. Bei Verwendung von hochsensitiven Troponintests finden sich auch bei „Herzgesunden" messbare Spiegel; hier ist ein Anstieg/Abfall von Troponin (z. B. um 50 % der Ausgangskonzentration) maßgebend für die Diagnose NSTEMI.

Erhöhte Troponinwerte finden sich u. a. auch bei Myokarditis, akutem Linksherzversagen, akuter Lungenembolie, hypertensiver Krise, tachykarder Herzrhythmusstörung sowie bei Patienten mit präterminaler oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

Durch Freisetzung aus untergegangenen Myokardzellen nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt, kommt es unter anderem auch zum Anstieg von **Glutamat-Oxalacetat-Transferase** (GOT = Aspartat-Aminotransferase [AST], nach 8–12 Stunden, Maximum nach 18–36 Stunden) und **Laktat-Dehydrogenase** (LDH, nach 24–48 Stunden, Maximum nach 3–6 Tagen). Die LDH erreicht also ihr Aktivitätsmaximum relativ spät und ist geeignet, 7–14 Tage nach einem Myokardinfarkt die Diagnose des Infarktes sichern zu helfen.

5.5.5 Ergänzende bildgebende Diagnostik

5.5.5 Ergänzende bildgebende Diagnostik

Die **Echokardiografie** (S. 54) erlaubt die **Beurteilung der globalen links- und rechtsventrikulären Funktion** (Links- und Rechtsherzinsuffizienz) sowie von **regionalen Wandbewegungsstörungen**. Sie sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom durchgeführt werden.

Die **Echokardiografie** (S. 54) zeigt **ventrikuläre Dysfunktionen** sowie **regionale Wandbewegungsstörungen**.

In der akuten Phase können die Komplikationen eines Myokardinfarktes wie ischämisch bedingte Mitralklappeninsuffizienz, Perikarderguss bzw. -tamponade und Ventrikelseptumdefekt frühzeitig diagnostiziert werden (Abb. **A-5.5**).

Ebenso lassen sich frühzeitig Akutkomplikationen eines Myokardinfarktes, z. B. eine ischämisch bedingte Mitralklappeninsuffizienz oder ein Ventrikelseptumdefekt, nachweisen (Abb. **A-5.5**).

Als Folge eines Myokardinfarktes mit Herzmuskelschädigung und verbleibender Wandbewegungsstörung kann es zur Ausbildung von **Thromben** in akinetischen Arealen oder dyskinetischen Arealen (Aneurysma) des linken Ventrikels kommen. Diese können ebenfalls mittels Echokardiografie diagnostiziert werden, besser geeignet ist die kardiale MRT mit Kontrastmittel.

Auch **intrakardiale Thromben** können echokardiografisch diagnostiziert werden.

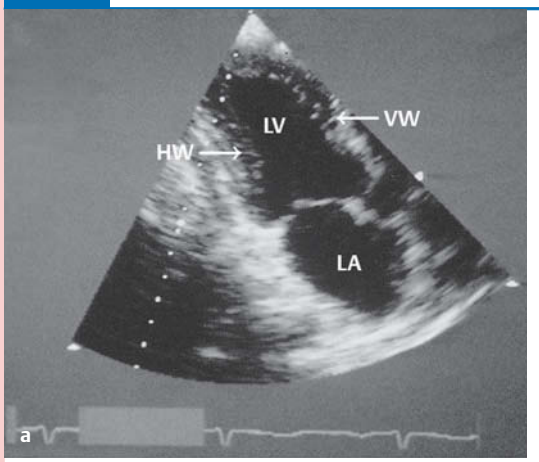
Das Ausmaß eines **Ventrikelseptumdefektes** (Abb. **A-5.5c**) oder einer **akuten Mitralklappeninsuffizienz** (Abb. **A-5.6**) neben der direkten echokardiografischen Darstellung auch indirekt durch die **Farbdopplerechokardiografie** beurteilt werden. Diese Methode erlaubt die farbliche Darstellung des Blutflusses über den Ventrikelseptumdefekt bzw. die Mitralklappe.

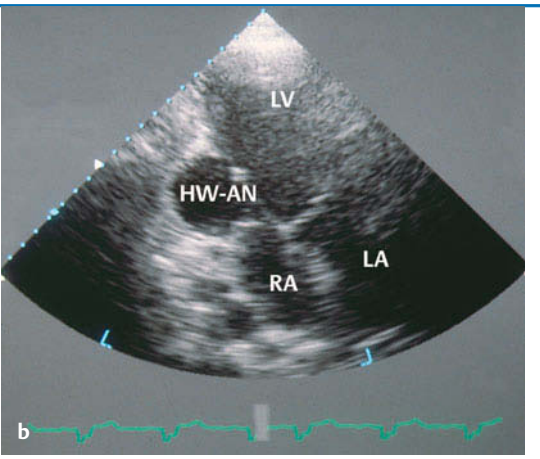
Mittels **Dopplerechokardiografie** kann das Ausmaß eines **Ventrikelseptumdefektes** (Abb. **A-5.5c**) oder einer **akuten Mitralklappeninsuffizienz** (Abb. **A-5.6**) beurteilt werden.

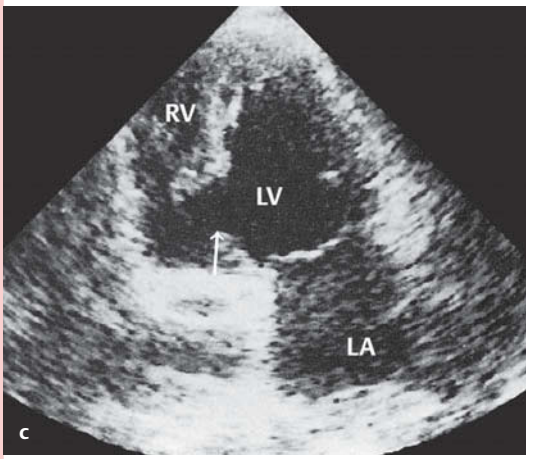
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-5.5 Transthorakale 2-dimensionale Echokardiografie, apikaler 2- bis 3-Kammer-Blick



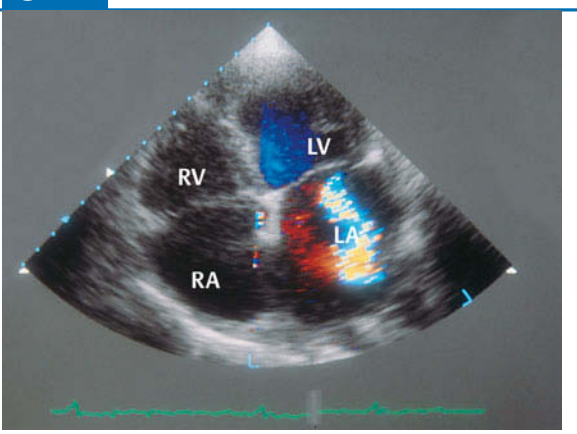




a Normalbefund.
b Aneurysma der Herzhinterwand. HW = Hinterwand, HW-An = Hinterwandaneurysma, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, VW = Vorderwand.
c Transthorakale 2-dimensionale Echokardiografie: Ventrikelseptumruptur (Pfeil) bei akutem Vorderwandinfarkt. LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, Pfeil = Ventrikelseptumdefekt.

A-5.6

A-5.6 Farbdopplerechokardiografie



Farbdopplerechokardiografie bei einem Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt mit Mitralinsuffizienz wegen Papillarmuskeldysfunktion.Darstellung in der Systole. Im linken Vorhof erkennt man einen blau-gelb dargestellten Rückflussjet vom linken Ventrikel zum linken Vorhof. LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Als weiteres bildgebendes Verfahren ist die kardiale **Magnetresonanztomografie (MRT)** etabliert. Neben der Analyse der kardialen Funktion und der Darstellung von **Wandbewegungsstörungen** ermöglicht dieses Verfahren die Darstellung von **Myokardinfarktnarben** mit sehr hoher Auflösung. So kann zwischen einer Narbe, die die gesamte Wanddicke betrifft (transmural) und einer Narbe, die nur einen Teil betrifft (nicht transmural) unterschieden werden, s. Kap. KHK (S. 61). Diese Untersuchung findet in aller Regel jedoch nicht in der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms statt, sondern nach erfolgter Notfalltherapie zur Planung des weiteren Vorgehens.

Das kardiale MRT ermöglicht nach erfolgter Notfalltherapie die Darstellung von **Wandbewegungsstörungen** sowie von **Myokardinfarktnarben** mit sehr hoher Auflösung (Unterscheidung zwischen transmuralen und nicht transmuralen Narben).

5.6 Therapie

5.6 Therapie

Bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms muss zwischen der **präklinischen Therapie** unmittelbar nach Diagnosestellung außerhalb des Krankenhauses und der **stationären Therapie** im Krankenhaus unterschieden werden. Die wichtigste Maßnahme nach der Diagnose eines ACS bzw. eines akuten Myokardinfarktes ist die sofortige Krankenhauseinweisung des Patienten. Der Transport sollte wegen des Risikos auftretender Komplikationen, am häufigsten sind Herzrhythmusstörungen, unter ärztlicher Überwachung erfolgen. Wenn möglich, sollte der Patient in ein Krankenhaus mit 24-h-Bereitschaft im Herzkatheterlabor gebracht und zur weiteren Beurteilung und Therapie auf eine Chest-Pain-Unit oder Intensivstation aufgenommen werden.

Die vordringlichste Maßnahme nach Diagnose eines ACS bzw. eines akuten Myokardinfarktes ist die sofortige Krankenhauseinweisung, nach Möglichkeit in ein Krankenhaus mit Herzkatheterlabor und 24-h-Bereitschaft.

5.6.1 Präklinische Therapie

5.6.1 Präklinische Therapie

Nachdem Herz-Lungen-Auskultation, Blutdruckmessung und EKG durchgeführt wurden, werden bei allen Patienten mit ACS folgende **Erstmaßnahmen** eingeleitet:

- **Überwachung** des Herzrhythmus und Schreiben eines **12-Kanal-EKG**
- Legen eines **intravenösen Zuganges** für die Applikation von Medikamenten
- zusätzliche Gabe von **Sauerstoff** (2–4 l/min) über eine **Nasensonde**, wenn die **Sauerstoffsättigung < 90 %** ist
- Lagerung mit **30° angehobenem Oberkörper**.

Die präklinische **medikamentöse Therapie** richtet sich nach den klinischen Symptomen und umfasst:

- **Nitrate** sublingual (Zerbeißkapsel, Spray) zur Behandlung der Angina-pectoris-Symptomatik unter Beachtung des Blutdrucks (*keine* Gabe, wenn systolisch < 90 mmHg).
- Ausreichende Analgosedierung/Sedierung durch potente **Opioidanalgetika** (z. B. Morphiumsulfat), um die stressbedingte Sympathikusaktivität mit konsekutiv erhöhtem Sauerstoffverbrauch zu durchbrechen.
- Antikoagulation mit 5000 I.E. unfraktioniertem **Heparin** (UFH) i. v. oder niedermolekularem Heparin.
- **Azetylsalizylsäure** als Bolus 250–500 mg i. v. (Erzielung eines raschen Wirkungseintrittes, Tab. **A-5.2**).

Obwohl theoretische Überlegungen nahelegen, zumindest bei Patienten mit einem STEMI bereits prästationär mit einer **Thrombolysetherapie** zu beginnen und bis zur Herzkatheteruntersuchung fortzuführen, kann dieses Vorgehen auf der Basis von Studiendaten **nicht empfohlen** werden. Eine präklinische Lysetherapie ist nur dann sinnvoll, wenn absehbar ist, dass ein Patient mit einem STEMI nicht innerhalb eines Zeitraumes von 90 min ab Diagnosestellung eine Herzkatheteruntersuchung erhalten kann.

Nach Herz-Lungen-Auskultation, Blutdruckmessung und EKG Einleitung folgender **Erstmaßnahmen:**

- **Überwachung des Herzrhythmus** und Schreiben eines **12-Kanal-EKGs**
- Legen eines **intravenösen Zuganges**
- Gabe von **Sauerstoff** (2–4 l/min), wenn die Sauerstoffsättigung < 90 % ist
- **Oberkörperhochlagerung** (30°).

Die präklinische **medikamentöse Therapie** umfasst:

- **Nitrate** sublingual (Zerbeißkapsel, Spray) bei AP und einem systolischen Blutdruck > 90 mmHg
- Analgosedierung unter Einsatz potenter **Opioidanalgetika**
- **Heparinisierung** (5000 I.E. UFH i. v. oder niedermolekulares Heparin)
- Gabe von **Azetylsalizylsäure** (250–500 mg i. v., Tab. **A-5.2**).

Eine prästationäre **Thrombolysetherapie** sollte nur durchgeführt werden, wenn innerhalb von 90 Minuten nach Diagnosestellung eines STEMI kein Herzkatheterlabor zur Verfügung steht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-5.2 Medikamente und Dosierungen beim akuten Koronarsyndrom

Medikament	Akuttherapie		Dauertherapie (pro Tag)
	präklinisch	stationär	
Analgetika			
Morphiumsulfat	5–20 mg 1 : 10 mit NaCl verdünnt		
antianginöse Substanzen			
Nitrate	Nitrospray 0,8 mg (2 Hübe), wenn RR_{sys} > 90 mmHg	Dauerinfusion 1–5 mg/h i. v., wenn RR_{sys} > 90 mmHg	
β-Rezeptoren-Blocker		nur bei Tachykardie und hohem Blutdruck, nach Ausschluss von Herzinsuffizienz	Metoprolol 2 × 50–100 mg Bisoprolol 1 × 2,5–10 mg
Antikoagulation			
unfraktioniertes Heparin (UFH)	5000 I.E. (70 I.E./kg) Bolus i. v.	Dauerinfusion 1000 I.E./h i. v. Ziel-aPTT 1,5–2,5-fach (50–80 s)	
niedermolekulares Heparin		Enoxaparin 1 mg/kg KG s. c. 2 × tgl.	
Antithrombine:			
Bivalirudin		Akutintervention	körpergewichtsadaptiert als Bolus, ggf. Infusion
Fondaparinux		bei Patienten ohne Akutintervention	
antithrombozytäre Substanzen			
Azetylsalizylsäure (ASS)	250–500 mg i. v. Bolus oder p. o.		ASS 1 × 100 mg, lebenslang
Clopidogrel (nur wenn Ticagrelor oder Prasugrel nicht verfügbar)	„loading dose“ 300 mg (4 Tabletten) oder 600 mg (8 Tabletten)		1 × 75 mg, für 12 Monate
Prasugrel	„loading dose“ 60 mg		1 × 10 mg, für 12 Monate
Ticagrelor	„loading dose“ 180 mg		2 × 90 mg, für 12 Monate
Glycoprotein-II-b/III-a-Antagonisten: Abciximab Tirofiban Eptifibatide		im Herzkatheterlabor zuerst körpergewichtsadaptierter Bolus i. v., dann körpergewichtsadaptierte Dauerinfusion (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz)	

5.6.2 Stationäre Therapie

Die Therapie in der Klinik ist bei **STEMI** und **NSTE-ACS** unterschiedlich.

STEMI

Vordringliches Therapieziel beim STEMI ist die möglichst rasche **Wiedereröffnung** der verschlossenen Koronararterie. Je früher diese erfolgt, umso geringer ist die Infarktausdehnung („time is muscle“).

Die **primäre PCI** (Abb. **A-5.7**) hat sich in zahlreichen Studien im Vergleich zur Thrombolyse als überlegen erwiesen. Sie gilt daher als Therapie der ersten Wahl.

Nur wenn innerhalb von 120 Minuten nach Diagnosestellung kein Herzkatheterlabor zur Verfügung steht, sollte eine **Thrombolysetherapie** mit **fibrinspezifischen Substanzen** erfolgen. Ein Rückgang der AP-Beschwerden und der ST-Strecken-Hebungen sowie das Auftreten von Reperfusionsarrhythmien zeigen eine erfolgreiche Lysetherapie an. Häufigste Komplikation der Lysetherapie ist die Blutung.

5.6.2 Stationäre Therapie

Bei der Therapie in der Klinik muss zwischen dem akuten Koronarsyndrom mit ST-Hebung **(STEMI)** und dem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung **(NSTE-ACS)** unterschieden werden.

STEMI

Beim STEMI liegt in der Regel ein **Verschluss** einer Koronararterie vor. Das wesentliche Therapieziel ist deshalb die rasche und vollständige **Wiedereröffnung** des Gefäßes mit Wiederherstellung des Blutflusses bzw. der myokardialen Perfusion. Die Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie hängt davon ab, wie groß das Zeitintervall zwischen dem Infarktereignis und der Reperfusionstherapie ist. Je schneller eine erfolgreiche Therapie stattfindet, desto kleiner der Schaden am Herzmuskel („time is muscle“).

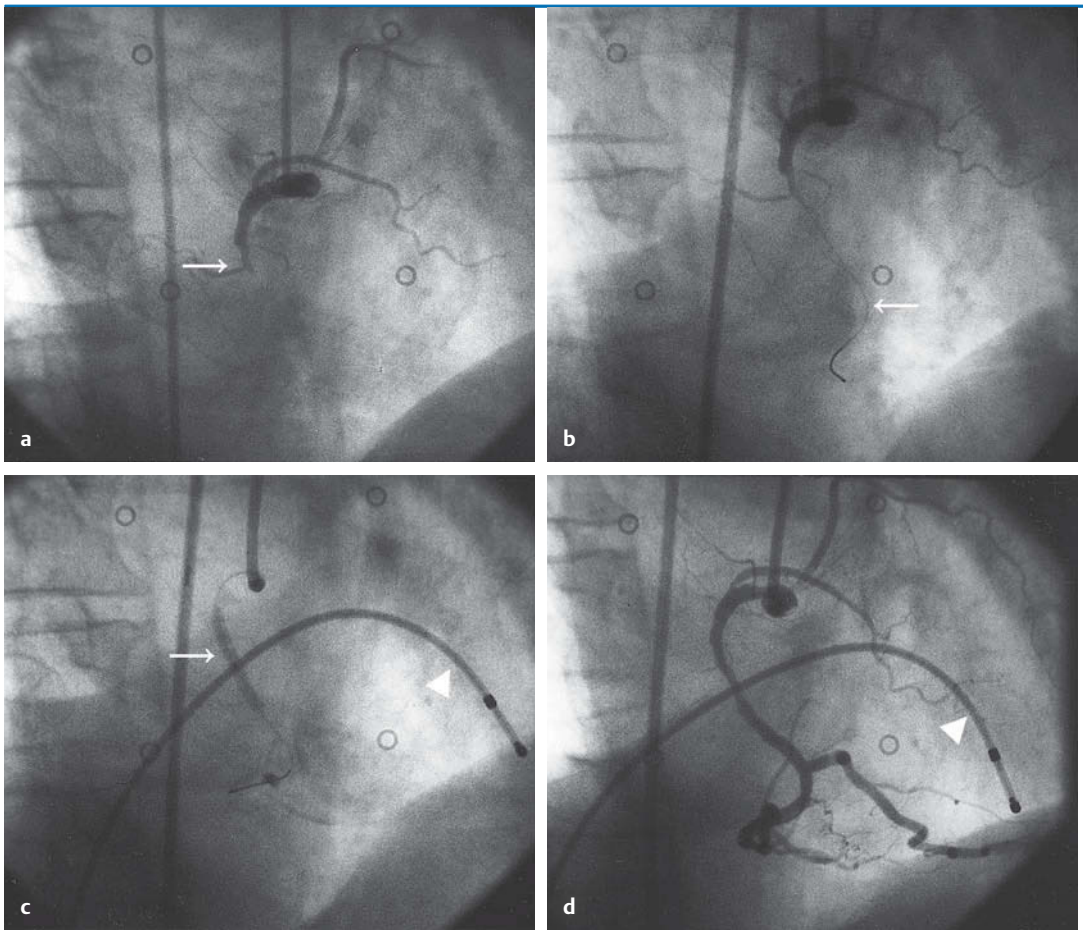
Thrombolyse versus interventionelle Therapie: An therapeutischen Maßnahmen stehen als medikamentöses Verfahren die **Thrombolyse** und als mechanisches Verfahren die **primäre perkutane Koronarintervention (PCI)** zur Verfügung (Abb. **A-5.7**). Die PCI hat sich in zahlreichen Studien im Vergleich zur Thrombolyse bei der Akuttherapie des STEMI als überlegen erwiesen und ist die Therapie der ersten Wahl.

Nur wenn absehbar ist, dass innerhalb von 120 min kein Herzkatheterlabor zu erreichen ist, wird die **Thrombolysetherapie** eingesetzt. Die Thrombolyse soll innerhalb von 6 Stunden nach dem akuten Infarkt erfolgen. Danach wird der Patient so bald wie möglich in ein Katheterzentrum verlegt. Die Thrombolytika werden intravenös appliziert. Es handelt sich bei den verwendeten Substanzen heutzutage überwiegend um **fibrinspezifische Substanzen** (z. B. Alteplase, Reteplase), Streptokinase oder Urokinase sollten nicht mehr verwendet werden. Der Erfolg einer Thrombolyse lässt sich aus einer Verminderung der Angina, dem Rückgang der ST-Strecken-Hebungen sowie dem Auftreten von Reperfusionsarrhythmien, die in der Regel nicht behand-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-5.7 Mechanische Rekanalisation eines akuten Verschlusses der rechten Herzkranzarterie durch Ballondilatation und Stent-Implantation (PCI)



a Proximaler Verschluss der rechten Herzkranzarterie (Pfeil).
b Zur Rekanalisation wird ein Führungsdraht (Pfeil) über die Verschlussstelle in das thrombosierte Gefäß eingeführt, über den der Dilatationsballon vorgeschoben wird.
c Entfaltung eines Ballons (Pfeil) in der ehemaligen Verschlussstelle mit Stent-Implantation, temporäre Herzschrittmachersonde (Pfeilspitze).
d Offene rechte Kranzarterie nach Rekanalisation (Pfeilspitze = temporäre Herzschrittmachersonde).

lungsbedürftig sind, ableiten. Nach einer Lysetherapie kann es als „Auswaschphänomen" zu einem kurzfristigen Peak von Troponin/CK bzw. CKMB kommen. Beweisen lässt sich eine Rekanalisation des Infarktgefäßes jedoch nur durch eine Koronarangiografie. Die Erfolgsrate der Lyse (60–70 %) liegt erheblich unter der der PCI (ca. 95 %). Die häufigste Komplikation der pharmakologischen Thrombolyse ist die Blutung. Meist handelt es sich um kleinere Blutungen, die sich konservativ durch z. B. Kompression beherrschen lassen. Mit einer Häufigkeit von 0,5–1 % kommt es zu intrazerebralen Blutungen.

► Merke. In der Therapie des STEMI ist die Therapie mittels primärer PCI der Thrombolysetherapie immer dann vorzuziehen, wenn ein entsprechendes Herzkatheterlabor innerhalb von 120 min erreichbar ist.

► Merke.

Bei einer Lysetherapie müssen die absoluten und relativen Kontraindikationen beachtet werden (Tab. **A-5.3**).

Tab. **A-5.3** zeigt absolute und relative Kontraindikationen für eine Lysetherapie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-5.3 Kontraindikationen für die Lysetherapie*

absolute	relative
▪ Schlaganfall in den letzten 6 Monaten (hämorrhagisch zeitunabhängig) ▪ Trauma, Operation, Kopfverletzungen innerhalb der letzten 3 Wochen ▪ Neoplasma oder neurologische ZNS-Erkrankung ▪ Magen-Darm-Blutung innerhalb des letzten Monats ▪ bekannte Blutungsdiathese ▪ dissezierendes Aortenaneurysma	▪ TIA in den letzten 6 Monaten ▪ orale Antikoagulanzientherapie ▪ Schwangerschaft ▪ nicht komprimierbare Gefäßpunktion ▪ therapierefraktäre maligne Hypertonie (> 220/120 mmHg) ▪ aktives Ulkusleiden ▪ floride Endokarditis ▪ fortgeschrittene Lebererkrankung ▪ traumatische Reanimationsmaßnahmen ▪ diabetische hämorrhagische Retinopathie ▪ vorausgegangene intramuskuläre Injektion

TIA = transitorisch-ischämische Attacke;
* nach: Silber S.: Pocket Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom mit persistierender ST-Streckenhebung. © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

NSTEMI

Das NSTE-ACS, insbesondere der NSTEMI, ist eine lebensbedrohliche Situation und erfordert eine rasche Therapie.

Dabei wird zwischen Patienten mit sehr hohem, hohem, intermediärem und niedrigem Risiko für die Entwicklung eines STEMI oder Tod unterschieden:
Patienten mit **sehr hohem Risiko** (instabiler Hämodynamik, lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, dynamischen ST-Streckenveränderungen, rezidivierender/anhaltender Angina pectoris) sollten analog einem STEMI innerhalb von 2 Stunden invasiv abgeklärt werden.

NSTE-ACS Patienten mit **hohem Risiko** (Troponinerhöhung mit nachgewiesener Dynamik) sollten innerhalb von 24 h koronarangiografiert werden.

Patienten ohne Troponindynamik mit **intermediärem Risiko** (Diabetes, eingeschränkte linksventrikulärer Funktion, chronische Niereninsuffizienz, vorangegangene PCI und/oder Bypassoperation) innerhalb von 72 h.

Bei Patienten mit **niedrigem Risiko** (keine Troponinerhöhung, unauffälliges EKG) wird primär eine **Ischämiediagnostik** (z. B. mittels Stress-Echokardiografie, Stress-MRT) oder eine nichtinvasive Bildgebung mittels Koronar-CT durchgeführt.

Antianginöse Therapie

Nitrate gehören zur Standardtherapie bei akutem Koronar-Syndrom. Ihre Wirkung ist jedoch rein symptomatisch. Bei stationärer Behandlung werden sie intravenös verabreicht. Die hochgradige Aortenklappenstenose und die Hypotonie stellen eine Kontraindikation für die Nitratgabe dar.

NSTEMI

Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung findet sich i. d. R. eine hochgradige, thrombusbelegte **Stenose** mit noch vorhandenem oder **vermindertem Blutfluss** in die Peripherie. Hierbei handelt es sich um eine lebensbedrohliche Situation, die eine rasche Therapie erfordert.
Die Empfehlung zur Durchführung einer Koronarangiografie bei NSTE-ACS-Patienten richtet sich primär nach dem Risiko für die Entwicklung eines STEMI oder den Tod.
Patienten mit NSTE-ACS und einem **sehr hohem Morbiditäts-Mortalitätsrisiko** sollten analog einem STEMI sofort, innerhalb von 2 Stunden, koronarangiografiert werden. Hierzu zählen Patienten:
- Kardiogener Schock/akute Herzinsuffizienz
- Dynamische ST-Strecken-, T-Wellenveränderungen
- Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder ein plötzlicher Herzstillstand
- Angina-pectoris-Beschwerden trotz antianginöser Therapie

Bei Patienten mit **hohem Risiko** sollte die Koronarangiografie innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Diese Patienten haben erhöhte Troponinwerte mit nachgewiesener Troponindynamik (Anstieg oder Abfall) in mehreren Messungen, welche hinweisend für einen NSTEMI sind.
Bei Patienten ohne Troponindynamik (instabile Angina pectoris) mit **intermediärem Risiko** in Abhängigkeit von der Anamnese und Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, chronische Niereninsuffizienz, vorangegangene Bypassoperation oder PCI) kann die invasive Diagnostik innerhalb von 72 Stunden durchgeführt werden.
Patienten, die mit einem **niedrigen Risiko** eingestuft werden, sind nach der initialen antianginösen und antithrombozytären medikamentösen Behandlung beschwerdefrei, haben in wiederholten Laborbestimmungen keine Troponinerhöhung und zeigen im EKG keine Auffälligkeiten oder eine T-Wellen-Verformung ohne dynamische Veränderung. Bei diesen Patienten wird im weiteren Verlauf eine **Ischämiediagnostik**, z. B. mittels Ergometrie, Stress-Echokardiografie, Stress-MRT oder Myokardszintigrafie, oder eine nichtinvasive Bildgebung mittels Koronar-CT durchgeführt.

Antianginöse Therapie

Nitrate gehören als antianginös wirksame Substanzen zur Standardtherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Stationär werden sie als Dauerinfusion verabreicht. Die Gabe ist jedoch eine rein symptomatische Maßnahme, für die keine Prognoseverbesserung belegt ist. Als Kontraindikation für eine Nitrattherapie sind die hochgradige Aortenklappenstenose und die Hypotonie zu beachten. Die Dosis der intravenösen Dauerinfusion muss abhängig von Blutdruck und Symptomatik angepasst werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

β-Rezeptoren-Blocker (S. 77) sind wirksame antiischämische Medikamente, besonders bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten und Tachykardie. β-Rezeptoren-Blocker führen zu einer Sterblichkeitsreduktion nach stattgehabtem Myokardinfarkt. Vor der routinemäßigen präklinischen Verabreichung von β-Blockern bei NSTE-ACS-Patienten sollte nach Möglichkeit die linksventrikuläre Funktion bekannt sein, um das Risiko der Auslösung eines kardiogenen Schocks nicht zu erhöhen. Indikatoren für ein erhöhtes Risiko für einen kardiogenen Schock bei NSTEMI-Patienten sind:

- Alter > 70 Jahre
- systolischer Blutdruck < 120 mmHg und
- Tachykardie mit einer HF > 110/min.

Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollte jeder Patient mit akutem Koronarsyndrom nach erfolgter Akuttherapie mit einem oralen **β-Rezeptoren-Blocker** (S. 77) behandelt werden.

Antithrombozytäre Therapie

Antithrombozytäre Therapie

Zur Thrombozytenaggregation stehen derzeit 3 Substanzgruppen zur Verfügung.

▶ Merke. Die **Basis** der antithrombozytären Therapie beim akuten Koronarsyndrom stellt **Azetylsalizylsäure** dar in Kombination mit **Prasugrel oder Ticagrelor** (2. Wahl: Clopidogrel) (= duale Plättchenhemmung). Bei instabilen Patienten oder Hochrisikopatienten erfolgt im Herzkatheterlabor ggf. die zusätzliche Gabe eines GP-II-b/III-a-Antagonisten oder von Bivalirudin.

▶ Merke.

Azetylsalizylsäure (ASS): Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS beruht auf der **irreversiblen Cyclooxygenasehemmung**. ASS führt in der Akut- und Dauertherapie von Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einer deutlichen Reduktion der Letalität. In der Akutbehandlung wird ASS intravenös gegeben (s. o.) und die Behandlung dann mit 100 mg/d oral fortgesetzt.

Azetylsalizylsäure (ASS): Wirkung über eine **irreversible Hemmung der Cyclooxygenase.** ASS-Gabe senkt die Letalität bei Patienten mit KHK.

Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptor-Antagonisten: ADP-Rezeptor-Antagonisten **hemmen** die durch **ADP induzierte Thrombozytenaktivierung**. Im akuten Koronarsyndrom kann durch die zusätzliche Gabe von **Prasugrel**, das nur für die orale Anwendung zur Verfügung steht, die Komplikationsrate einer Koronarintervention reduziert werden. Prasugrel sollte nur nach Kenntnis der Koronaranatomie verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (z. B. früherer Schlaganfall). Dabei wird eine sog. „loading dose" gegeben, gefolgt von einer täglichen Dosis über 12 Monate (Tab. **A-5.2**). Ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer ist der reversible P2Y12-Antagonist **Ticagrelor**, der ebenfalls in Kombination mit ASS in der Akutphase als „loading dose" gegeben wird und in der Folge über 12 Monate. Ticagrelor kann auch bei konservativ behandelten Patienten, ohne Kenntnis der Koronaranatomie, verabreicht werden. Clopidogrel sollte nur noch bei Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikaogulation (Vorhofflimmern, Kunstklappenersatz) bzw. einer Kontraindikation für Prasugrel (stattgehabter Schlaganfall/TIA, Körpergewicht < 60 kg, Alter > 75 Jahre) und/oder Ticagrelor (hohes Blutungsrisiko) gegeben werden.

ADP-Rezeptor-Antagonisten: Wirkung über eine **Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaktivierung**. Dem Vorteil der antithrombozytären Kombinationstherapie von ASS zusammen mit **Ticagrelor** oder **Prasugrel** steht eine leicht erhöhte Rate an Blutungskomplikationen gegenüber.

Ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer ist **Cangrelor**, welcher ausschließlich intravenös gegeben wird und sich durch eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit (< 10 min) auszeichnet, sodass die Thrombozytenfunktion 1–2 Stunden nach der Verabreichung wieder hergestellt ist. Dem Vorteil der dualen Thrombozytenaggregationshemmung steht eine leicht erhöhte Rate an Blutungskomplikationen gegenüber. Patienten mit hohem Risiko (Diabetes mellitus) und niedrigem Blutungsrisiko kann eine um bis zu 3 Jahre verlängerte Ticagrelorgabe die Mortalitäts- und Re-Infarktrate senken. Bei Patienten, die eine dringende Bypass-Operation benötigen, sollten Ticagrelor oder Prasugrel möglichst 3–5 Tage vorher abgesetzt werden, um die Blutungsgefahr zu verringern.

Glycoprotein-II-b/III-a-Rezeptor-Antagonisten (GP-II-b/III-a-Antagonisten): Die GP-II-b/III-a-Antagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide) **hemmen** die **fibrinogenvermittelte Aggregation aktivierter Thrombozyten** und wirken so effektiv der Entstehung von Thromben im Koronargefäß entgegen oder unterstützen deren Auflösung. Die derzeit zur Verfügung stehenden Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer chemischen, pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und werden intravenös appliziert.

GP-II-b/III-a-Antagonisten: Wirkung über eine **Hemmung der fibrinogenvermittelten Aggregation aktivierter Thrombozyten**. Auch bei dieser Substanzklasse besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen.

Der Einsatz der GP-II-b/III-a-Antagonisten Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban beschränkt sich beim akuten Koronarsyndrom auf die Anwendung im Herzkatheterlabor bei Nachweis einer hohen Thrombuslast im Infarktgefäß mit nachfolgender mehrstündiger Infusion (angepasst an Körpergewicht und Nierenfunktion). Auch für diese Substanzklasse gilt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungskom

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Antithrombine

Zusätzlich zur dualen Plättchenhemmung muss eine Antikoagulation erfolgen. **Fondaparinux** (Faktor-Xa-Inhibitor) ist hier wegen geringerer Blutungskomplikationen vorzuziehen. Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine haben sich unterlegen gezeigt. **Bivalirudin** (synthetisches Hirudin-Analogon, das reversibel direkt Thrombin inhibiert) ist im Rahmen der Koronarintervention bei erhöhtem Blutungsrisiko vorzuziehen.

Bypass-Operation

Die Bypass-Operation ist nur in Ausnahmefällen als **Notfalltherapie** zur Behandlung eines akuten Myokardinfarktes geeignet, da die interventionelle Therapie meist schneller verfügbar und mit geringerem Risiko durchzuführen ist. Eine notfallmäßige operative Therapie kommt nur bei einer interventionell nicht therapierbaren Koronarstenose oder einem infarktbedingten, hämodynamisch nicht tolerierten Mitralsehnenabriss oder Ventrikelseptumdefekt in Betracht. Die Komplikationsrate ist in diesen Fällen hoch.

5.6.3 Dauertherapie

An die Akuttherapie des akuten Koronarsyndroms muss sich eine **Sekundärprophylaxe** mit einer Lebensstiländerung zur Verminderung bzw. Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren (S. 62) und einer medikamentösen Dauertherapie anschließen. Dabei macht es keinen Unterschied, ob es sich bei dem akuten Ereignis um einen NSTEMI oder STEMI gehandelt hat. Grundsätzlich besteht die direkt nach der Akuttherapie einzuleitende **Dauertherapie** unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen in einer lebenslangen antiaggregatorischen Therapie mit **ASS** (Dosierung 75–100 mg/d, bei ASS-Unverträglichkeit ist auch Clopidogrel 75 mg/d möglich), einem **ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker** (S. 79) und einem **β-Rezeptoren-Blocker** (S. 77). Unabhängig von einer Dyslipidämie sollte ergänzend bereits in den ersten 1–4 Tagen nach der Akuttherapie mit einer hochdosierten **CSE-Hemmer-Therapie** (S. 64) begonnen werden.

Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten nach einem NSTEMI/STEMI eingesetzt werden, die bereits β-Rezeptoren-Blocker und ACE-Hemmer bekommen und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF < 40 %), einen Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz haben. Kontraindikation ist eine Nierenfunktionsstörung oder eine Hyperkaliämie.

Im Anschluss an die stationäre Behandlung werden die Patienten nach einem NSTEMI oder STEMI in der Regel im Rahmen einer Rehabilitationsbehandlung (ambulant oder stationär) in der notwendigen Lebensstiländerung unterwiesen. Die in der Akutklinik begonnene medikamentöse Einstellung wird fortgesetzt und durch Dosisanpassung optimiert. In der Folge sollten vom Hausarzt oder einem Kardiologen Kontrolluntersuchungen, zunächst in 6-, später in 12-monatlichen Intervallen, durchgeführt werden. Hierbei sollte nach Symptomen einer Restenose oder einer Progression der Koronarsklerose wie Angina pectoris oder Dyspnoe gefragt und regelmäßig eine Ergometrie durchgeführt werden.

5.7 Komplikationen nach Myokardinfarkt und deren Therapie

5.7.1 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Hämodynamisch nicht relevante Extrasystolen und ventrikuläre Salven (S. 144) sind unter Monitorüberwachung nicht therapiebedürftig. Nach erfolgreicher Wiedereröffnung des Infarktgefäßes kommt es zum Teil zum Auftreten sogenannter Reperfusionsarrhythmien (idioventrikuläre Tachykardie zwischen 90 und 120/min), die nicht behandlungsbedürftig sind und wenige Minuten anhalten.

▶ Merke. Die beste Behandlung der Herzrhythmusstörung ist die schnelle Wiederherstellung der myokardialen Perfusion.

Antithrombine

Zusätzlich zur dualen Plättchenhemmung muss eine Antikoagulation erfolgen. **Fondaparinux** ist hier vorzuziehen. Das direkte Antithrombin **Bivalirudin** ist i. R. der Koronarintervention bei erhöhtem Blutungsrisiko zu bevorzugen (s. Tab. **A-5.2**).

Bypass-Operation

Die Bypass-Operation kommt in der **Notfalltherapie** nur selten in Betracht (bei interventionell nicht therapierbarer Hauptstammstenose oder wenn zusätzlich ein hämodynamisch nicht tolerierter Mitralsehnenabriss oder Ventrikelseptumdefekt besteht).

5.6.3 Dauertherapie

Nach einem Myokardinfarkt ist bei den meisten Patienten neben einer Änderung des Lebensstils zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren (S. 62) eine lebenslange medikamentöse Therapie als **Sekundärprophylaxe** anzuschließen. Dazu zählt die Therapie mit **ASS** (bei ASS-Unverträglichkeit Clopidogrel), einem **ACE-Hemmer**, **β-Rezeptoren-Blocker** und einem **CSE-Hemmer**.

Während einer Rehabilitationsbehandlung werden die Patienten in der notwendigen Lebensstiländerung unterwiesen. Zunächst in 6-, später in 12-monatlichen Intervallen führen der Hausarzt oder Kardiologe Kontrolluntersuchungen durch.

5.7 Komplikationen nach Myokardinfarkt und deren Therapie

5.7.1 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Nach erfolgreicher Revaskularisation kann es zu sog. Reperfusionsarrhythmien kommen, die nicht behandlungsbedürftig sind.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Treten im Rahmen des akuten Koronarsyndroms anhaltende **ventrikuläre Tachykardien** auf, die zu einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches mit Verkürzung der Diastolendauer sowie konsekutiver Reduktion der Koronarperfusion und einer hämodynamischen Beeinträchtigung führen, werden sie primär mit **Amiodaron** (Bolus 150–300 mg, dann Infusion 1–2 g/d) behandelt. Wenn die medikamentöse Therapie nicht erfolgreich ist oder eine Verschlechterung der Hämodynamik eintritt, sollte eine **elektrische Kardioversion** durchgeführt werden.

Beim Auftreten von **Kammerflimmern** (gehäuft bei proximalem Verschluss der Vorderwandarterie), erfolgt die sofortige elektrische **Defibrillation**.

Seltener kommt es zum Auftreten von **Vorhofflattern** und **Vorhofflimmern** im Rahmen des akuten Koronarsyndroms. Sie führen bei schneller Impulsüberleitung auf die Ventrikel ebenfalls zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch. Eine Frequenznormalisierung kann zunächst medikamentös mit einem **β-Blocker** oder **Amiodaron** (unter Beachtung der Hämodynamik!) versucht werden. Stellt sich kein Erfolg ein, ist die **elektrische Kardioversion** erforderlich.

Anhaltende **ventrikuläre Tachykardien** im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms werden mit **Amiodaron** behandelt. Bei erfolgloser medikamentöser Therapie oder Verschlechterung der Hämodynamik wird eine **elektrische Kardioversion** durchgeführt.

Bei **Kammerflimmern** ist eine sofortige elektrische **Defibrillation** angezeigt.

Vorhofflattern bzw. **Vorhofflimmern** im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms werden zunächst medikamentös (**β-Blocker** oder **Amiodaron)** behandelt, bei erfolgloser medikamentöser Therapie Durchführung einer **elektrischen Kardioversion.**

5.7.2 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Eine asymptomatische bradykarde Herzrhythmusstörung kann prähospital toleriert werden, wenn stabile Kreislaufverhältnisse vorliegen. AV-Blockierungen I. Grades und II. Grades Typ Mobitz 1 („Wenckebach-Block“) sind selten progredient und deshalb nicht behandlungsbedürftig (ggf. Pausieren des β-Blockers). Der **AV-Block II. Grades Typ Mobitz 2** ist oft progredient und wie der **AV-Block III. Grades** in der Regel behandlungsbedürftig (treten gehäuft bei Infarkten im Bereich der RCA auf). Die Therapie besteht zunächst in der Gabe von Atropin (0,5–1 mg i. v., ggf. wiederholte Gabe). Wenn keine Frequenzsteigerung zu erzielen ist oder bei konsekutiver Hypotonie erfolgt die ventrikuläre Stimulation über eine transvenös eingeführte **temporäre Schrittmacherelektrode** oder prähospital durch einen externen Schrittmacher. Die **Koronarperfusion** ist möglichst rasch **wiederherzustellen**. Bradykarde Herzrhythmusstörungen sind häufig in den ersten Tagen nach dem Akutereignis reversibel.

5.7.2 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Ein **AV-Block II. Grades Typ Mobitz 2** sowie ein **AV-Block III. Grades** werden mittels **temporärer Schrittmacherelektrode** und einer möglichst raschen **Wiederherstellung** der **Koronarperfusion** behandelt.

5.7.3 Herzinsuffizienz und kardiogener Schock

Beim Auftreten einer **akuten Linksherzinsuffizienz** mit Lungenödem im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms muss so schnell wie möglich eine Herzkatheteruntersuchung mit der Möglichkeit zur Intervention durchgeführt werden. In der Zwischenzeit wird der Oberkörper des Patienten hochgelagert und es werden Sauerstoff per Nasensonde sowie niedrig dosiert intravenös Nitrate und Morphin verabreicht. Zusätzlich ggf. Gabe eines Schleifendiuretikums (Bolus von 20–40 mg Furosemid i. v.). Diese Gabe kann bei Bedarf wiederholt werden.

Bei **niedrigem systemarteriellem Druck** wird zur Senkung der Nachlast und/oder Steigerung der Kontraktilität mit der Gabe von **Katecholaminen** (Dobutamin in Kombination mit Adrenalin/Noradrenalin) unter invasiver Drucküberwachung begonnen.

Falls damit die Schocksituation nicht durchbrochen werden kann und kein ausreichender arterieller Blutdruck (arterieller Mitteldruck > 65 mmHg) zu erzielen ist, kann bereits vor oder direkt im Anschluss an die PCI ein passageres **linksventrikuläres Unterstützungssystem** (z. B. Impella, passagere extrakorporale Membranoxygenierung, ECMO) implantiert werden.

Als Besonderheit kommt es bei **großen Hinterwandinfarkten** mit **rechtsventrikulärer Beteiligung** erst unter der Gabe von **Flüssigkeit** zu einer hämodynamischen Stabilisierung. Da die rechtsventrikuläre Pumpleistung sehr stark vom Frank-Starling-Mechanismus abhängt, wird durch eine verbesserte diastolische Füllung die Funktion des rechten Ventrikels besser. Ein sorgfältiges invasives **hämodynamisches Monitoring** ist erforderlich (zentralen Venendruck auf übernormal hohe Werte von 15–20 mmHg anheben).

Das Auftreten von malignen **Herzrhythmusstörungen** (Kammerflattern/-flimmern oder ventrikuläre Bardykardien) sowie eine **linksventrikuläre Funktionsstörung** bis hin zum kardiogenen Schock (verursacht z. B. durch eine ausgedehnte Nekrose) sind nach einem Infarkt als **prognostisch ungünstige** Zeichen zu werten.

5.7.3 Herzinsuffizienz und kardiogener Schock

Bei **akuter Linksherzinsuffizienz** mit Lungenödem Oberkörperhochlagerung, Sauerstoffinsufflation, Morphin, Nitrate und ggf. Furosemid i. v. Der Patient sollte möglichst schnell einer Katheterintervention zugeführt werden.

Bei **niedrigem Blutdruck** ggf. Gabe von **Katecholaminen** (Dobutamin in Kombination mit Adrenalin/Noradrenalin).

Bei unzureichendem arteriellem Druck mit anhaltendem kardiogenem Schock ist ggf. die passagere Implantation eines **linksventrikulären Unterstützungssystems** (z. B. Impella, ECMO) indiziert.

Bei **großen Hinterwandinfarkten** mit **rechtsventrikulärer Beteiligung** kann die Gabe größerer Mengen **Flüssigkeit** zur hämodynamischen Stabilisierung beitragen. Ein invasives **hämodynamisches Monitoring** ist unbedingt erforderlich.

Das Auftreten von **Herzrhythmusstörungen** sowie **linksventrikulärer Funktionsstörung** (bis hin zum kardiogenen Schock) sind als **prognostisch ungünstig** zu werten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.7.4 Mitralinsuffizienz und Ventrikelseptumdefekt

Bei infarktbedingter, neu aufgetretener **Mitralinsuffizienz** mit hämodynamischer Verschlechterung des Patienten wird zunächst eine **medikamentöse hämodynamische Stabilisierung** des Patienten angestrebt. Das Gleiche gilt für den infarktbedingten **Ventrikelseptumdefekt**. Eine operative Behandlung soll möglichst erst im Abstand einiger Wochen, nach Vernarbung der Nekrose, durchgeführt werden.

Die akute, **hochgradige Mitralklappeninsuffizienz (MI)** kann als Spätfolge (2. bis 6. Tag) einer Infarzierung eines Papillarmuskels mit nachfolgendem Papillarmuskelabriss oder als infarktbedingte linksventrikuläre Dilatation entstehen. Die hämodynamische Situation des Patienten verschlechtert sich ggf. rasch mit Hypotonie, Tachykardie und Entwicklung eines Lungenödems. Typisch für den Papillarmuskelabriss sind die plötzlich einsetzende starke Dyspnoe und ein über der Herzspitze auskultierbares, lautes Holosystolikum mit Fortleitung in die Axilla. Therapeutisch wird zunächst eine **medikamentöse hämodynamische Stabilisierung** des Patienten angestrebt, da durch die frische Nekrose eine operative Mitralklappenrekonstruktion oder Refixierung des Papillarmuskels schlecht möglich ist. Ist der Patient nicht konservativ therapierbar, muss eine operative Therapie durchgeführt werden.
Beim akuten **Ventrikelseptumdefekt (VSD)** infolge Infarzierung im Bereich des interventrikulären Septums kommt es zu Blutdruckabfall, Anstieg der Herzfrequenz, peripherer Vasokonstriktion, Kaltschweißigkeit und einem neu aufgetretenen Systolikum. Auch hier wird zunächst eine **medikamentöse hämodynamische Stabilisierung** angestrebt. Ein operativer Verschluss des VSD erfolgt im Abstand von einigen Wochen nach Vernarbung der Nekrose. Ist der Patient medikamentös nicht zu stabilisieren, muss die OP mit schlechter Prognose vorzeitig erfolgen oder es kann der VSD mit einem interventionell zu platzierenden Occluder verschlossen werden.

5.7.5 Herzwandaneurysmen

Ventrikelaneurysmen entstehen meist als Spätfolge eines Myokardinfarktes und kommen vor allem im linken Ventrikel vor.

Therapie mit ACE-Hemmern, AT_1-Antagonisten und/oder Aldosteronantagonisten.

Komplikationen: Embolie, Linksherzinsuffizienz und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen; die Ventrikelruptur mit konsekutiver Perikardtamponade wird in der Regel nicht überlebt. Eine operative Therapie des Aneurysmas ist möglich und wird meist als Kombination bei Bypass- und Herzklappenoperationen durchgeführt.

5.7.5 Herzwandaneurysmen

Ventrikelaneurysmen entstehen meist als Spätfolge eines Myokardinfarktes und kommen vor allem im linken Ventrikel vor. Aufgrund der infarktbedingten Narbenbildung kommt es durch die bestehende intraventrikuläre Druckbelastung zu flachen bis sackförmigen Ausbuchtungen der nicht kontraktilen ventrikulären Wand.
Die Postinfarkttherapie mit ACE-Hemmern, AT_1-Antagonisten und/oder Aldosteronantagonisten zur myokardialen Remodeling-Prophylaxe und damit Verhinderung der Ausbildung von Aneurysmata ist wichtig. Im EKG ist neben dem pathologischen Q als Zeichen des stattgehabten Myokardinfarktes oftmals eine persistierende ST-Streckenhebung zu sehen. Echokardiografisch zeigt sich eine Vorwölbung der ausgedünnten Herzwand mit paradoxer systolischer Wandbewegung nach außen.
Die ventrikulären Aneurysmen stellen eine Embolie quelle dar, sodass Patienten mit nachgewiesenem Thrombus oral antikoaguliert werden müssen. Als weitere Komplikationen sind die meist einhergehende Linksherzinsuffizienz und aus dem Narbenbezirk entstehende ventrikuläre Herzrhythmusstörungen zu nennen. Die schwerwiegendste Komplikation der Aneurysmen ist die Ventrikelruptur mit konsekutiver Perikardtamponade, welche in der Regel nicht überlebt wird. Eine operative Therapie mit Ausschaltung des Aneurysmas ist in Abhängigkeit der Lokalisation möglich und wird zumeist als Kombinationseingriff bei Bypass- und Herzklappenoperationen durchgeführt. Interventionelle Verfahren zur Ausschaltung des Aneurysmas sind in Erprobung.

5.7.6 Pericarditis epistenocardica (Frühperikarditis)

Die akute Perikarditis tritt innerhalb der ersten Woche nach zumeist perikardnahen Myokardinfarkten auf. Die infarktbedingte Entzündungsreaktion greift auf das Perikard über. Im Verlauf kann sich ein Perikarderguss ausbilden.

5.7.6 Pericarditis epistenocardica (Frühperikarditis)

Die akute Perikarditis tritt innerhalb der ersten Woche nach zumeist perikardnahen Myokardinfarkten auf. Die infarktbedingte Entzündungsreaktion greift auf das Perikard über. Sie äußert sich initial durch retrosternale Schmerzen bedingt durch Perikardreiben, welches beim Abhören als trockene Reibegeräusche charakterisiert werden kann. Im Verlauf kann sich ein Perikarderguss ausbilden, wobei der Auskultationsbefund nicht mehr zu erheben ist. Von der Frühperikarditis ist die Spätperikarditis, das sog. Dressler-Syndrom, abzugrenzen. Bei drohenden Perikardtamponaden ist eine Perikardpunktion angezeigt. Die medikamentöse Behandlung unterscheidet sich nicht zum Dressler-Syndrom.

5.7.7 Dressler-Syndrom (Postmyokardinfarkt-Syndrom)

Das **Dressler-Syndrom** tritt 2–3 Wochen nach einem Infarkt mit Fieber und (Spät-)Perikarditis auf. Behandelt wird mit Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika.

5.7.7 Dressler-Syndrom (Postmyokardinfarkt-Syndrom)

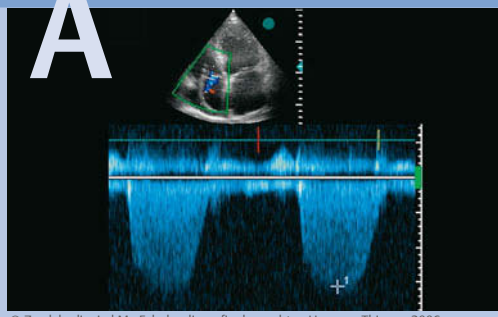
Das **Dressler-Syndrom** äußert sich 2–3 Wochen nach einem Myokardinfarkt mit Fieber, retrosternalen Schmerzen, Perikardreiben, evtl. Perikarderguss, und erhöhten Entzündungsparametern im Blut. Die Behandlung erfolgt mit Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6 Herzinsuffizienz

6.1 Allgemeines 99
6.2 Epidemiologie 99
6.3 Ätiopathogenese 99
6.4 Pathophysiologie 101
6.5 Klinik 104
6.6 Diagnostik 105
6.7 Therapie 108



© Zeydabadinejad M.: Echokardiografie des rechten Herzens. Thieme; 2006

H. Schneider, Ch. A. Nienaber

6.1 Allgemeines

▶ Definition. Unter dem Begriff Herzinsuffizienz versteht man **pathophysiologisch** eine Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen, in deren Folge nicht genügend Blut durch die Körperperipherie gepumpt wird, um die Durchblutung aller Organe in Ruhe sowie unter Belastung zu gewährleisten und ihren metabolischen Bedarf zu decken. **Klinisch** liegt eine Herzinsuffizienz dann vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz, Flüssigkeitsretention) infolge einer kardialen Funktionsstörung auftreten.

Je nach überwiegend betroffener Herzkammer wird zwischen **Linksherz-**, **Rechtsherz-** und **Globalinsuffizienz** unterschieden. Prinzipiell kann jede Linksherzinsuffizienz bei Versagen der Kompensationsmechanismen zu einer sekundären Rechtsherzinsuffizienz führen.

Eine **kompensierte Herzinsuffizienz** liegt vor, wenn eine nachweisbare Störung der kardialen Pumpfunktion nicht zu einer Symptomatik führt (z. B. durch eine entsprechende medikamentöse Therapie). Eine **dekompensierte Herzinsuffizienz** (S. 104) geht mit entsprechenden Symptomen einher.

Ein **High Output Failure** („Versagen bei hoher Auswurfleistung") kennzeichnet einen Zustand, bei dem bei normaler Pumpleistung des Herzens und trotz gesteigerten Herzminutenvolumens der pathologisch gesteigerte Sauerstoffbedarf der Organe nicht gedeckt werden kann (z. B. bei Anämie, Fieber, arteriovenösen Fisteln oder Hyperthyreose).

Eine **systolische Herzinsuffizienz** liegt bei gestörter Kontraktion des Herzens vor, eine **diastolische Herzinsuffizienz** ist Folge einer gestörten kardialen Füllung. Nach Beginn und Verlaufsform wird eine **akute** von einer **chronischen Herzinsuffizienz** unterschieden.

6.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt mit ca. 10 Millionen symptomatisch und einer etwa gleichen Anzahl asymptomatisch Erkrankter **eine der häufigsten internistischen Erkrankungen** in Europa dar. Dabei sind weniger als 1 % der 45–55-Jährigen, aber 2,5–5,5 % der 65–75- und > 10 % der 80-Jährigen sowie Männer 1,5-fach häufiger als Frauen betroffen. Die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz ist schlecht. Trotz intensivierter Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit nur 5 Jahre, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nur 1 Jahr.

6.3 Ätiopathogenese

Eine **Linksherzinsuffizienz** entwickelt sich durch eine direkte linksventrikuläre Myokarderkrankung (z. B. Kardiomyopathie, Myokardinfarkt) oder sekundär bei Klappenveränderungen des linken Herzens (Klappeninsuffizienz oder -stenose), Aortenisthmusstenose oder Druckerhöhung im großen Kreislauf. Eine **Rechtsherzinsuffizienz** entsteht infolge eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes (Lungenerkrankungen mit Cor pulmonale (S. 422), primäre/sekundäre pulmonale Hypertonie), durch Klappenerkrankungen des rechten Herzens, Volumenbelastung bei Shunt-Vitien oder sekundär nach Versagen der Kompensationsmechanismen bei Linksherzinsuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.1 Allgemeines

▶ Definition.

Je nach überwiegend betroffener Herzkammer werden **Linksherz-**, **Rechtsherz-** und **Globalinsuffizienz** unterschieden. Die **kompensierte Herzinsuffizienz** geht bei gestörter Pumpfunktion nicht mit Symptomen einher, bei **dekompensierter Herzinsuffizienz** (S. 104) treten Symptome auf. Beim **High Output Failure** kann der pathologisch gesteigerte Sauerstoffbedarf der Organe trotz normaler Pumpleistung und gesteigertem HZV nicht gedeckt werden. Eine **systolische Herzinsuffizienz** liegt bei gestörter Kontraktion des Herzens vor, eine **diastolische Herzinsuffizienz** ist Folge einer gestörten kardialen Füllung. Nach Beginn und Verlaufsform werden **akute** und **chronische Herzinsuffizienz** unterschieden.

6.2 Epidemiologie

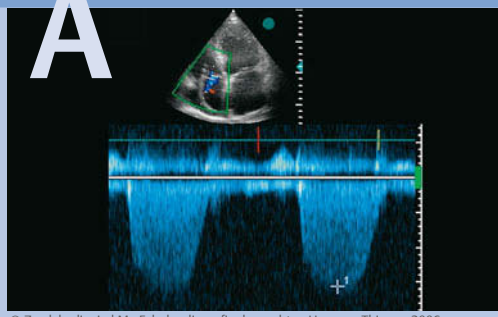
Die Herzinsuffizienz ist **eine der häufigsten internistischen Erkrankungen** in Europa und nimmt mit steigendem Alter zu.

6.3 Ätiopathogenese

Ursachen für die **Linksherzinsuffizienz:** linksventrikuläre Myokarderkrankung, Klappenveränderungen des linken Herzens, Aortenisthmusstenose oder Druck im großen Kreislauf ↑. **Rechtsherzinsuffizienz:** Lungengefäßwiderstand ↑ (Pulmonale Hypertonie), Klappenerkrankungen des rechten Herzens, Volumenbelastung bei Shunt-Vitien, Versagen der Kompensationsmechanismen bei Linksherz-

6 Herzinsuffizienz

6.1 Allgemeines 99
6.2 Epidemiologie 99
6.3 Ätiopathogenese 99
6.4 Pathophysiologie 101
6.5 Klinik 104
6.6 Diagnostik 105
6.7 Therapie 108



© Zeydabadinejad M.: Echokardiografie des rechten Herzens. Thieme; 2006

H. Schneider, Ch. A. Nienaber

6.1 Allgemeines

▶ Definition. Unter dem Begriff Herzinsuffizienz versteht man **pathophysiologisch** eine Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen, in deren Folge nicht genügend Blut durch die Körperperipherie gepumpt wird, um die Durchblutung aller Organe in Ruhe sowie unter Belastung zu gewährleisten und ihren metabolischen Bedarf zu decken. **Klinisch** liegt eine Herzinsuffizienz dann vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz, Flüssigkeitsretention) infolge einer kardialen Funktionsstörung auftreten.

Je nach überwiegend betroffener Herzkammer wird zwischen **Linksherz-**, **Rechtsherz-** und **Globalinsuffizienz** unterschieden. Prinzipiell kann jede Linksherzinsuffizienz bei Versagen der Kompensationsmechanismen zu einer sekundären Rechtsherzinsuffizienz führen.

Eine **kompensierte Herzinsuffizienz** liegt vor, wenn eine nachweisbare Störung der kardialen Pumpfunktion nicht zu einer Symptomatik führt (z. B. durch eine entsprechende medikamentöse Therapie). Eine **dekompensierte Herzinsuffizienz** (S. 104) geht mit entsprechenden Symptomen einher.

Ein **High Output Failure** („Versagen bei hoher Auswurfleistung") kennzeichnet einen Zustand, bei dem bei normaler Pumpleistung des Herzens und trotz gesteigerten Herzminutenvolumens der pathologisch gesteigerte Sauerstoffbedarf der Organe nicht gedeckt werden kann (z. B. bei Anämie, Fieber, arteriovenösen Fisteln oder Hyperthyreose).

Eine **systolische Herzinsuffizienz** liegt bei gestörter Kontraktion des Herzens vor, eine **diastolische Herzinsuffizienz** ist Folge einer gestörten kardialen Füllung. Nach Beginn und Verlaufsform wird eine **akute** von einer **chronischen Herzinsuffizienz** unterschieden.

6.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt mit ca. 10 Millionen symptomatisch und einer etwa gleichen Anzahl asymptomatisch Erkrankter **eine der häufigsten internistischen Erkrankungen** in Europa dar. Dabei sind weniger als 1 % der 45–55-Jährigen, aber 2,5–5,5 % der 65–75- und > 10 % der 80-Jährigen sowie Männer 1,5-fach häufiger als Frauen betroffen. Die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz ist schlecht. Trotz intensivierter Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit nur 5 Jahre, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nur 1 Jahr.

6.3 Ätiopathogenese

Eine **Linksherzinsuffizienz** entwickelt sich durch eine direkte linksventrikuläre Myokarderkrankung (z. B. Kardiomyopathie, Myokardinfarkt) oder sekundär bei Klappenveränderungen des linken Herzens (Klappeninsuffizienz oder -stenose), Aortenisthmusstenose oder Druckerhöhung im großen Kreislauf. Eine **Rechtsherzinsuffizienz** entsteht infolge eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes (Lungenerkrankungen mit Cor pulmonale (S. 422), primäre/sekundäre pulmonale Hypertonie), durch Klappenerkrankungen des rechten Herzens, Volumenbelastung bei Shunt-Vitien oder sekundär nach Versagen der Kompensationsmechanismen bei Linksherzinsuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.1 Allgemeines

▶ Definition.

Je nach überwiegend betroffener Herzkammer werden **Linksherz-**, **Rechtsherz-** und **Globalinsuffizienz** unterschieden. Die **kompensierte Herzinsuffizienz** geht bei gestörter Pumpfunktion nicht mit Symptomen einher, bei **dekompensierter Herzinsuffizienz** (S. 104) treten Symptome auf. Beim **High Output Failure** kann der pathologisch gesteigerte Sauerstoffbedarf der Organe trotz normaler Pumpleistung und gesteigertem HZV nicht gedeckt werden. Eine **systolische Herzinsuffizienz** liegt bei gestörter Kontraktion des Herzens vor, eine **diastolische Herzinsuffizienz** ist Folge einer gestörten kardialen Füllung. Nach Beginn und Verlaufsform werden **akute** und **chronische Herzinsuffizienz** unterschieden.

6.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist **eine der häufigsten internistischen Erkrankungen** in Europa und nimmt mit steigendem Alter zu.

6.3 Ätiopathogenese

Ursachen für die **Linksherzinsuffizienz:** linksventrikuläre Myokarderkrankung, Klappenveränderungen des linken Herzens, Aortenisthmusstenose oder Druck im großen Kreislauf ↑. **Rechtsherzinsuffizienz:** Lungengefäßwiderstand ↑ (Pulmonale Hypertonie), Klappenerkrankungen des rechten Herzens, Volumenbelastung bei Shunt-Vitien, Versagen der Kompensationsmechanismen bei Linksherz-

6.3.1 Störung der systolischen myokardialen Funktion

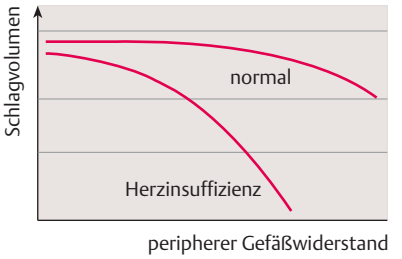
Sie ist durch **regional** oder **global verminderte Kontraktilität** bei **erniedrigtem Schlagvolumen** gekennzeichnet (Abb. **A-6.1**).

Ursachen sind oft eine KHK, Myokarditis, toxische Myokardschädigung oder eine Kardiomyopathie (S. 177).

6.3.1 Störung der systolischen myokardialen Funktion

Sie ist gekennzeichnet durch eine **regional oder global verminderte Kontraktilität** einer oder beider Herzkammern mit entsprechend **herabgesetztem Schlagvolumen** (**systolische** Herzinsuffizienz, Abb. **A-6.1**) (HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction: < 40 %, HFmrEF = heart failure with mid range ejection fraction: 40–49 %). Ursache regionaler Kontraktilitätsstörungen ist in aller Regel eine KHK mit Verlust an kontraktilem Muskelgewebe infolge eines oder mehrerer Herzinfarkte. Ursache globaler Kontraktilitätsstörungen können entzündliche Myokarderkrankungen (Myokarditis) oder eine toxische Myokardschädigung (z. B. durch Alkohol oder Zytostatika) sowie eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie (S. 177) sein.

A-6.1 **Beziehung zwischen Schlagvolumen und peripherem Gefäßwiderstand (Nachlast) für den Normalfall und bei Herzinsuffizienz**



Bei einer normalen linksventrikulären Funktion führt die Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes nur zu einer geringfügigen Abnahme des Schlagvolumens. Bei Herzinsuffizienz führt bereits eine leichte Zunahme der Nachlast zu einer deutlichen Abnahme des Schlagvolumens.

Sekundär kann eine systolische myokardiale Funktionsstörung bei **lang andauernder Druck- oder Volumenbelastung** der Ventrikel auftreten (Tab. **A-6.1**).

Sekundär kann eine systolische myokardiale Funktionsstörung bei **lang andauernder Druck- oder Volumenüberlastung der Ventrikel** auftreten, so z. B. bei Aorten- oder Pulmonalstenose, bei chronisch erhöhtem Widerstand im großen und kleinen Kreislauf (arterielle oder pulmonale Hypertonie) oder bei schwerer Insuffizienz einer der Herzklappen (z. B. Aorten- oder Mitralinsuffizienz) (Tab. **A-6.1**).

A-6.1 **Ursachen der Herzinsuffizienz**

direkte Myokardschädigung	**Volumenbelastung**
▪ koronare Herzerkrankung [LHI, GHI] ▪ Myokarditis [LHI, GHI] ▪ dilatative Kardiomyopathie (DCM) [LHI] ▪ toxisch (z. B. Chemotherapie) [LHI]	▪ Aorteninsuffizienz [LHI] ▪ Mitralinsuffizienz [LHI] ▪ Trikuspidalinsuffizienz [RHI] ▪ Vorhofseptumdefekt (ASD) [RHI] ▪ Ventrikelseptumdefekt (VSD) [RHI] ▪ persistierender Ductus arteriosus Botalli [LHI oder RHI]
Druckbelastung	**linksventrikuläre Füllungsbehinderung**
▪ arterieller Hypertonus [LHI] ▪ Aortenstenose [LHI] ▪ Aortenisthmusstenose [LHI] ▪ pulmonalarterielle Hypertonie (z. B. bei Lungenembolie) [RHI] ▪ Pulmonalklappenstenose [RHI]	▪ Mitralstenose [LHI] ▪ Pericarditis constrictiva [GHI] ▪ restriktive Kardiomyopathie [LHI] ▪ hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) [LHI]
Herzrhythmusstörungen	
▪ extreme Bradykardie [LHI] ▪ anhaltende Tachykardien [LHI]	

LHI: primär Linksherzinsuffizienz; RHI: primär Rechtsherzinsuffizienz, GHI: primär globale Herzinsuffizienz

6.3.2 Störung der diastolischen myokardialen Funktion

Einschränkung des Schlagvolumens durch eine **verschlechterte Füllung eines Ventrikels**.

6.3.2 Störung der diastolischen myokardialen Funktion

Als diastolische Funktionsstörung (**diastolische** Herzinsuffizienz) bezeichnet man eine **Einschränkung des Schlagvolumens** durch eine **verschlechterte diastolische Füllung** eines Ventrikels (HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction: ≥ 50 %).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ursache (Tab. **A-6.2**) kann eine Erkrankung des Myokards mit reduzierter Dehnbarkeit **(Compliancestörung)** durch eine eigenständige Myokarderkrankung wie z. B. restriktive Kardiomyopathie, aber auch eine sekundäre linksventrikuläre Hypertrophie (z. B. bei arteriellem Hypertonus) oder eine hypertrophe Kardiomyopathie sein. Eine diastolische Funktionsstörung bei normalem Myokard findet sich z. B. bei Pericarditis constrictiva oder einer Perikardtamponade, wenn die Füllung des Herzens durch das verdickte und verhärtete Perikard bzw. durch den Perikarderguss behindert wird (Kompression von außen).

Ursache (Tab. **A-6.2**) können linksventrikuläre Hypertrophie, restriktive sowie hypertrophe Kardiomyopathie (reduzierte Dehnbarkeit), Pericarditis constrictiva oder Perikarderguss (Kompression von außen) sein.

A-6.2 Ursachen der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels

▪ Herzmuskelfibrose ▪ Hypertrophie ▪ Fehlanordnung der Muskelfasern (HCM)	Zunahme der passiven Wandsteifigkeit	Erhöhung des diastolischen Füllungsdrucks im linken Ventrikel
▪ Hypertrophie ▪ Asynchronie ▪ Volumenbelastung ▪ Ischämie	gestörte Relaxation (Compliance)	

A-6.2

6.3.3 Funktionsstörung der Herzklappen

Eine Herzklappenfunktionsstörung kann prinzipiell in einer **Insuffizienz** (Schließunfähigkeit) oder einer **Stenose** (Verengung) bestehen, die ohne aktive Anpassungsmechanismen des Körpers zu einer Abnahme des Schlagvolumens führen. Allerdings kann die resultierende Volumen- oder Druckbelastung des betroffenen Ventrikels in weiten Bereichen ohne nennenswerte Abnahme des Schlagvolumens kompensiert werden. Erst in **Spätstadien** kommt es zu einer sekundären Kontraktionsstörung mit **irreversibler Herzinsuffizienz**.

6.3.3 Funktionsstörung der Herzklappen

Kann in einer **Insuffizienz** oder einer **Stenose** bestehen. Die resultierende Volumen- oder Druckbelastung des Ventrikels kann zunächst kompensiert werden; im **Spätstadium** kommt es zu einer sekundären **irreversiblen Herzinsuffizienz**.

6.3.4 Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen stellen bei ansonsten funktionstüchtigem Herzen nur sehr selten die primäre Ursache einer Herzinsuffizienz dar. Sie können jedoch den Schweregrad einer Herzinsuffizienz anderer Ursache verstärken und eine akute Dekompensation herbeiführen. **Tachykardien** und **Tachyarrhythmien reduzieren** die **Diastolendauer** und damit die **ventrikuläre Füllungsperiode**. Bei vorbestehender Füllungsbehinderung, z. B. durch eine Mitralstenose oder eine diastolische Funktionsstörung, resultiert eine weitere Abnahme des Schlagvolumens. Den gleichen Effekt hat das Fehlen einer zeitgerechten Vorhofkontraktion, wie sie sich z. B. beim kompletten atrioventrikulären Block, Vorhofflimmern oder reiner ventrikulärer Schrittmacherstimulation findet. Weiterhin kann eine **bradykarde Rhythmusstörung** bei Patienten mit eingeschränktem Schlagvolumen nicht ausreichend kompensiert werden und führt so zu einer weiteren Abnahme des Herzzeitvolumens.

6.3.4 Herzrhythmusstörungen

Insbesondere **Tachykardien** und **-arrhythmien reduzieren** die **Diastolendauer** und damit die **ventrikuläre Füllungsperiode**. Sie können den Schweregrad einer Herzinsuffizienz verstärken und eine akute Dekompensation herbeiführen.

6.4 Pathophysiologie

6.4.1 Primäre Kompensationsmechanismen

Die Pathogenese der Herzinsuffizienz ist insbesondere in den **Frühstadien** durch „primäre Kompensationsmechanismen“ geprägt, mit denen der Organismus das Herzzeitvolumen trotz der oben beschriebenen Beeinträchtigungen zu stabilisieren versucht. Erst in späteren Stadien tritt die Anpassung des Körpers an das verminderte Herzzeitvolumen durch „sekundäre Kompensationsmechanismen“ in den Vordergrund.
Folgende **primäre Kompensationsmechanismen** sind von Bedeutung:

6.4 Pathophysiologie

6.4.1 Primäre Kompensationsmechanismen

Im **Frühstadium** der Herzinsuffizienz versucht der Organismus mit verschiedenen Kompensationsmechanismen, das Herzzeitvolumen zu stabilisieren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Intravasale Volumenexpansion unter Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus

Das Myokard benötigt eine bestimmte Vordehnung/Vorfüllung zur optimalen Kraftentwicklung. Das insuffiziente Herz kann die Vorlast nicht steigern, sondern braucht für ein optimales Schlagvolumen einen höheren Füllungsdruck.

Mobilisierung der myokardialen Kontraktionsreserve

Durch **Katecholamine** wird die **Kontraktilität** des Myokards gesteigert. Dies führt zur Verschiebung der Frank-Starling-Kurve zu höheren Schlagvolumina. Weiterhin kommt es durch Katecholamine zur **peripheren Vasokonstriktion** (**Nachlaststeigerung**, Tab. **A-6.3**, Abb. **A-6.2**).

Intravasale Volumenexpansion unter Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus

Wie jeder Muskel benötigt das Myokard eine bestimmte Vordehnung bzw. Vorfüllung zur optimalen Kraftentwicklung. Beim gesunden Herzen kann das Schlagvolumen durch eine stärkere diastolische Füllung (Vorlast) gesteigert werden, s. Frank-Starling-Mechanismus (S. 37). Das insuffiziente Herz ist dazu nicht in der Lage und braucht für sein optimales Schlagvolumen einen erhöhten Füllungsdruck.

Mobilisierung der myokardialen Kontraktionsreserve

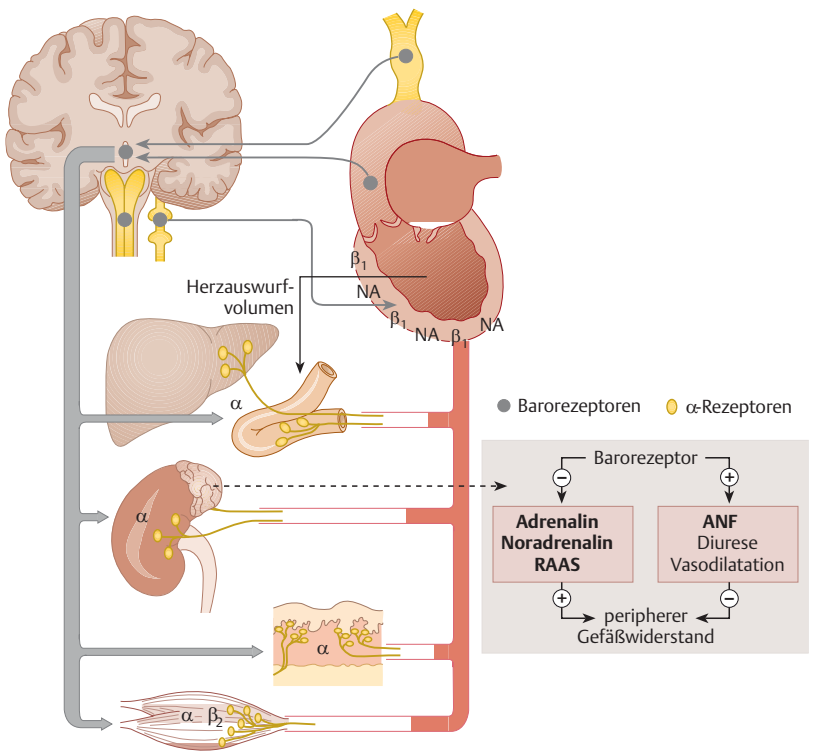
Die **Kontraktilität** des Myokards wird durch **Katecholamine** (S. 37) sowohl auf neuronalem als auch auf humoralem Wege gesteigert. Dies führt zu einer Verschiebung der Frank-Starling-Kurve zu höheren Schlagvolumina. Der neuronale Schenkel besteht aus postganglionären sympathischen Neuronen, die von den Halsganglien mit peripheren sympathischen Nerven zum Herzen ziehen und dort positiv inotrop wirkendes Noradrenalin an die Myozyten abgeben. Über eine Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin durch das Nebennierenmark wird die Kontraktilität auch auf humoralem Wege beeinflusst, wobei die durch α-Rezeptoren vermittelte vasokonstriktorische Wirkung des Noradrenalins dominiert, während das Adrenalin α- und β-Rezeptoren gleichsam stimuliert und auf diese Weise sowohl zu einer **Kontraktilitätssteigerung** als auch zu einer **peripheren Vasokonstriktion** und somit **Nachlaststeigerung** führt (Tab. **A-6.3**, Abb. **A-6.2**).

A-6.3 Neurohumorale Regulation

Transmitter	Rezeptor		Wirkung
Noradrenalin	▪ α (++)		▪ periphere Vasokonstriktion
	▪ β_1 (+)		▪ positiv inotrope Wirkung
Adrenalin	▪ β_1 (++)		▪ positiv inotrope Wirkung
	▪ β_2 (+)	in niedriger Dosierung	▪ periphere Vasodilatation
	▪ α (+)	in hoher Dosierung	▪ periphere Vasokonstriktion

++ = Hauptwirkung, + = untergeordneter Effekt

A-6.2 Pathophysiologische Zusammenhänge bei chronischer Herzinsuffizienz mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems



Die Reduktion des Herzzeitvolumens führt zu einer **lokalen und systemischen neuroendokrinen Aktivierung** mit vermehrter Freisetzung von **Katecholaminen** sowie Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (RAAS). Folge sind eine Steigerung der Myokardkontraktilität und des peripheren Gefäßwiderstands sowie eine vermehrte Flüssigkeitsretention.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Myokardiale Hypertrophie

Hypertrophie bedeutet eine Zunahme der Anzahl an Myofibrillen und Mitochondrien in den Myozyten und somit eine Steigerung der myokardialen Masse. Bezüglich der ventrikulären Geometrie lässt sich die **exzentrische** Hypertrophie bei **Volumenbelastung** mit **Dilatation des Ventrikels** und nur mäßiger Wanddickenzunahme von der **konzentrischen** Hypertrophie bei **Druckbelastung** mit **deutlicher Wanddickenzunahme** und relativer Verkleinerung des Ventrikelkavums abgrenzen. Ergebnis ist eine trotz erhöhter Belastung konstant gehaltene ventrikuläre Wandspannung (S. 36), die Voraussetzung für eine regelrechte Überlappung der Myofilamente und somit eine optimale Kraftentwicklung ist. Allerdings nimmt gleichzeitig die Kapillardichte nicht adäquat zu, sodass die intramyokardialen Diffusionsstrecken länger und die Versorgung der Myozyten schlechter werden, was einen limitierenden Faktor für die Hypertrophie darstellt.

6.4.2 Sekundäre Kompensationsmechanismen

Der entscheidende sekundäre Kompensationsmechanismus bei akut reduziertem Herzzeitvolumen besteht in einer kurzfristig verminderten Perfusion nicht lebenswichtiger Organsysteme wie Magen-Darm-Trakt, Niere, Haut und Skelettmuskulatur durch Vasokonstriktion der zugehörigen Arteriolen. Dieser Vorgang wird als **Zentralisation** bezeichnet und hat den Sinn, in lebenswichtigen Organen wie Gehirn, Herz und Lunge ein zwar reduziertes, aber ausreichendes Perfusionsvolumen aufrechtzuerhalten. Vermittelt wird die periphere Vasokonstriktion durch Aktivierung des autonomen Nervensystems mit Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (Kontraktilität des Myokards ↑, peripherer arterieller Gefäßwiderstand ↑, s. o.).
Zusätzlich erfolgt die Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (RAAS), welches einerseits über die Retention von Natrium und Wasser das intravasale Volumen steigert und andererseits das sympathische Nervensystem weiter aktiviert.
Bei der milden Form der Herzinsuffizienz, in der sogenannten **ersten Phase** mit nur geringfügiger Abnahme des Herzzeitvolumens in Ruhe, werden diese Veränderungen durch die Barorezeptoren registriert und eine weitere Ausschüttung von Noradrenalin verhindert. Gleichzeitig kommt es zu einer Ausschüttung von natriuretischen Peptiden (**ANP, BNP, CNP**) aus der Muskulatur der Herzvorhöfe, -kammern sowie ZNS, welche durch diuretische und gefäßdilatierende Effekte antagonistisch zum Noradrenalin und auch dem RAS wirken und somit im Sinne eines negativen Feedbacks eine überschießende Steigerung des peripheren Widerstandes und Flüssigkeitsretention verhindern und darüber hinaus noch antiproliverativ wirken.

6.4.3 Versagen der primären und sekundären Kompensationsmechanismen

In fortgeschrittenem Stadium kommt es zu einer **zunehmenden Störung** der **Kreislaufreflexe:** Die Empfindlichkeit der atrialen Dehnungsrezeptoren nimmt aufgrund der chronischen Überstimulation ab; es resultieren eine verminderte Hemmung der über sympathische Neurone vermittelten peripheren Vasokonstriktion sowie eine unangemessen hohe ADH-Sekretion. Letztere bewirkt eine Retention von freiem Wasser mit konsekutiver Hyponatriämie und steigert ihrerseits ebenfalls den peripheren Widerstand. Auch die Freisetzung der natriuretischen Peptide nimmt ab und kann die vasokonstriktorischen Einflüsse von sympathischem Nervensystem und Renin-Angiotensin-System nicht mehr kompensieren. Mit zunehmender Herzinsuffizienz stellt sich schließlich eine Störung der Nierenperfusion ein, wodurch das renale Renin-Angiotensin-System weiter stimuliert wird. Der periphere Gefäßwiderstand ist maximal erhöht, zumal die intrarenale Freisetzung von Prostaglandinen das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System weiter stimuliert. Das Ergebnis ist ein inadäquat gesteigerter peripherer Widerstand, der die Nachlast des Herzens unnötig erhöht und dadurch zu einer weiteren Abnahme des Schlagvolumens führt. Dies wird auch als „Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz“ bezeichnet.

Myokardiale Hypertrophie

Hypertrophie bedeutet Steigerung der myokardialen Masse. Man unterscheidet die **exzentrische** Hypertrophie bei **Volumenbelastung** von der **konzentrischen** Hypertrophie bei **Druckbelastung**. Im Ergebnis kann die ventrikuläre Wandspannung (S. 36) trotz erhöhter Belastung konstant bleiben. Allerdings kommt es zu keiner adäquaten Zunahme der Kapillaren mit Folge einer schlechteren Versorgung der Myozyten.

6.4.2 Sekundäre Kompensationsmechanismen

Bei akut reduziertem Herzzeitvolumen erfolgt eine **Zentralisation** mit kurzfristig verminderter Perfusion nicht lebenswichtiger Organe (Gastrointestinaltrakt, Niere, Haut, Skelettmuskeln) und verbessertem Perfusionsvolumen für Herz, Hirn und Lunge. Hierbei steigern Adrenalin und Noradrenalin die myokardiale Kontraktilität und den arteriellen Gefäßwiderstand.

Über das aktivierte **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** werden Natrium und Wasser retiniert und das sympathische Nervensystem stimuliert.

In der **ersten Phase der Herzinsuffizienz** (geringe Abnahme des HZV) erfolgt keine (weitere) Ausschüttung von **Noradrenalin**, aber Ausschüttung von **natriuretischen Peptiden**, welche dilatierend und diuretisch wirken.

6.4.3 Versagen der primären und sekundären Kompensationsmechanismen

In fortgeschrittenem Stadium kommt es zu einer **zunehmenden Störung** der **Kreislaufreflexe**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

In der **Endphase der Herzinsuffizienz** findet sich ein **massiv erhöhter Noradrenalinspiegel**, welcher mit einer drastisch erhöhten Mortalität assoziiert ist. Bei länger dauernder hoher Noradrenalin-Plasmakonzentration kommt es zu einer Verminderung der β_1-Rezeptor-Dichte im Herzmuskel (**Down-Regulation**). Sie dient beim gesunden Myokard als Schutzmechanismus. Beim insuffizienten Myokard führt sie zur weiteren Abnahme der Herzleistung.

Erniedrigte Serum-Na^+-Spiegel gehen auf das aktivierte RAAS (**ADH** ↑) zurück und mit einer schlechteren Prognose einher.

6.5 Klinik

In der **Frühphase** und beim unbehandelten Patienten ist der linksventrikuläre Füllungsdruck (LVEDP) erhöht, es entstehen pulmonale **Rückstauerscheinungen**.

Im **Spätstadium** kommt es zum **Low-Output-Syndrom** oder **Vorwärtsversagen** durch das eingeschränkte HZV: **periphere Zyanose**, **kalte Haut** und **zunehmende Schwäche** sind dann die Symptome (Tab. **A-6.4**).

In der **Endphase der Herzinsuffizienz** findet sich somit als Ausdruck der maximalen Aktivierung des sympathischen Nervensystems ein **massiv erhöhter Noradrenalinspiegel** im Plasma. Dieser hat auch prognostische Bedeutung: Die 2-Jahres-Überlebensrate bei herzinsuffizienten Patienten mit normalem Noradrenalin-Plasmaspiegel (200 pg/ml) liegt bei 50 %, bei deutlich erhöhten Noradrenalinkonzentrationen (1200 pg/ml) dagegen nur bei 20 %. Bei länger dauernder hoher Plasmakonzentration von Noradrenalin wird eine Verminderung der β_1-Rezeptor-Dichte im Herzmuskelgewebe beobachtet (**Down-Regulation**), die als Schutzmechanismus für das gesunde Myokard zu verstehen ist, aber beim insuffizienten Myokard zu einer weiteren Abnahme der Herzleistung führt. Auch die Funktion der G-Proteine, die kardiale β-Rezeptoren mit der cAMP-produzierenden Adenylatzyklase koppeln, ist in dieser Situation gestört.
Als Ausdruck der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems findet man **erhöhte ADH-Spiegel** und eine entsprechend erniedrigte Serum-Natriumkonzentration, der ebenfalls prognostische Bedeutung zukommt.

6.5 Klinik

Die Klinik der Herzinsuffizienz (Tab. **A-6.4**) wird insbesondere in der **Frühphase** und beim unbehandelten Patienten durch die vom **erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck** (LVEDP) bedingten pulmonalen **Rückstauerscheinungen** bestimmt, die auch mit dem Begriff **Rückwärtsversagen** beschrieben werden.
Erst in **Spätstadien** wird das klinische Bild durch die Zeichen des eingeschränkten Herzzeitvolumens – das **Low-Output-Syndrom** oder **Vorwärtsversagen** – bestimmt. Die Patienten zeigen eine **periphere Zyanose** und **Kälte der Haut** und leiden unter **progredienter Schwäche**. Dieser Symptomenkomplex findet sich vorwiegend bei ausbehandelten Patienten, da sich durch entwässernde Medikation die Stauungserscheinungen oft weitgehend beheben lassen, während eine Steigerung des Herzzeitvolumens nur in sehr engen Grenzen möglich ist.

A-6.4 Klinik und Diagnostik der Linksherzinsuffizienz

	Anamnese	klinische Befunde	Untersuchungen
Allgemeinbefinden	▪ Müdigkeit ▪ eingeschränkte Belastbarkeit	▪ Leistungsknick (NYHA-Stadien, Tab. **A-6.5**)	▪ detailliertes Anamnesegespräch
Herz	▪ Herzrasen ▪ Palpitationen	▪ Tachykardie ▪ arterielle Hypotonie ▪ Herzvergrößerung ▪ Herzgeräusche ▪ 3. + 4. Herzton	▪ Auskultation ▪ Blutdruckmessung ▪ EKG ▪ Röntgen-Thorax ▪ Echokardiografie ▪ Labor (BNP, NTproBNP)
Lunge	▪ Dyspnoe, v. a. im Liegen ▪ (nächtlicher) Husten ▪ ggf. schaumiger Auswurf	▪ Tachypnoe ▪ pulmonale Stauung mit basalen RGs ▪ Lungenödem ▪ Pleuraergüsse	▪ Perkussion ▪ Auskultation ▪ Röntgen-Thorax
Hals		▪ Jugularvenenstauung	▪ Inspektion der Halsvenen im Sitzen
Abdomen	▪ abdominale Beschwerden ▪ Dyspepsie	▪ Leber- und Milzvergrößerung ▪ Stauungsgastritis ▪ Aszites ▪ Anasarka	▪ Inspektion ▪ Palpation ▪ Perkussion ▪ hepatojugulärer Reflux ▪ Sonografie ▪ Labor (Leberfunktion)
Urogenitaltrakt	▪ Nykturie		
Haut		▪ Blässe ▪ Zyanose	▪ Inspektion
Extremitäten	▪ Gewichtszunahme ▪ Beinschwellung	▪ periphere Ödeme	▪ Inspektion ▪ Palpation ▪ Umfangsmessung ▪ Körpergewicht

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.6 Diagnostik

Ziel aller diagnostischen Maßnahmen ist es, zum einen das **Ausmaß** der Herzinsuffizienz zu erfassen und zum anderen deren **Ursache** abzuklären, um eine effiziente und zielgerichtete Behandlung zu ermöglichen (Tab. **A-6.4**).

6.6.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung erfasst zunächst die Rückstauphänomene.

Linksherzinsuffizienz

Das Kardinalsymptom der Linksherzinsuffizienz ist die **Luftnot**, bedingt durch einen Rückstau des Blutes in die Lungengefäße (pulmonalvenöse Hypertonie). Die Luftnot tritt zunächst bei körperlicher Belastung auf, im fortgeschrittenen Stadium bereits in Ruhe. Da der Pulmonalisdruck im Sitzen niedriger ist als im Liegen, können die Patienten oft nur mit mehreren Kissen unter dem Kopf oder im Sitzen schlafen und leiden dennoch nicht selten unter nächtlichen Attacken von Luftnot (Abb. **A-6.3a**). Tritt Blutplasma in die Alveolen über, sind in der Auskultation **feinblasige Rasselgeräusche** (RG) über beiden Lungenunterfeldern zu hören. Das Frequenzspektrum dieser Geräusche weist weniger hochfrequente Anteile auf als beim pneumonischen Infiltrat, was durch die Bezeichnung „ohrfern" zum Ausdruck gebracht werden soll.
Überschreitet der Pulmonalkapillardruck eine kritische Grenze von ca. 20–25 mmHg, entsteht das sogenannte **Lungenödem**. Es ist verbunden mit **extremer Luftnot, grobblasigen Rasselgeräuschen** über allen Lungenfeldern und **Abhusten** von **blutig tingiertem, schaumigem Sekret**. Bei einem Teil der Patienten kann es aufgrund eines Ödems der Bronchialschleimhaut zu einer Bronchialobstruktion mit dem typischen Geräuschbefund des Giemens kommen. Man bezeichnet dieses Phänomen daher auch als **„Asthma cardiale"**.
Als Folge der im Verlauf zunehmenden Linksherzvergrößerung kommt es durch ein Auseinanderweichen der Klappensegel (Klappenringdilatation) zu einer **relativen Mitralinsuffizienz** mit entsprechendem Auskultationsbefund.
Bei der Herzauskultation lässt sich gelegentlich ein dritter und vierter Herzton nachweisen.
Die klinische **Klassifizierung der Linksherzinsuffizienz** erfolgt nach den Richtlinien der New York Heart Association in vier Stadien (**NYHA I–IV**, Tab. **A-6.5**).

6.6 Diagnostik

Ziel ist es, das **Ausmaß** der Herzinsuffizienz zu erfassen und ihre **Ursache** abzuklären.

6.6.1 Körperliche Untersuchung

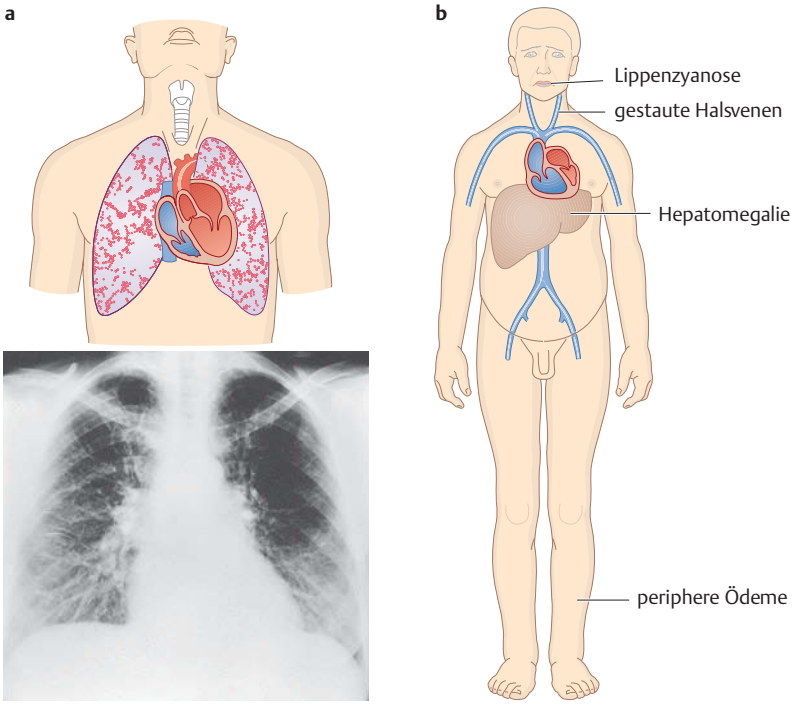
Die körperliche Untersuchung erfasst die Rückstauphänomene.

Linksherzinsuffizienz

Luftnot bei Belastung, evtl. schon in Ruhe (Abb. **A-6.3a**).
Bei Linksherzinsuffizienz können **feinblasige Rasselgeräusche** über den Lungenfeldern auskultiert werden.
Überschreitet der Pulmonalkapillardruck ca. 20–25 mmHg, kommt es zum **Lungenödem**. Dies ist mit **extremer Luftnot, grobblasigen Rasselgeräuschen** und **blutig-schaumigem Sekret** beim Husten verbunden. Auch kann es aufgrund eines Bronchialschleimhautödems zu einer Bronchialobstruktion kommen (**Giemen bei Asthma cardiale**). Eine zunehmende Linksherzdilatation kann eine **relative Mitralinsuffizienz** bedingen.

Die **Klassifizierung der Linksherzinsuffizienz** erfolgt nach den **NYHA-Stadien I–IV** (Tab. **A-6.5**).

A-6.3 Symptome der Herzinsuffizienz



a **Luftnot in Ruhe als Zeichen der Linksherzinsuffizienz** (oben): Röntgenbild (unten) in anterioposteriorer Projektion bei akutem Lungenödem. In den unteren und mittleren Abschnitten der Lunge liegt beidseits eine akute Lungenstauung mit Austritt von Flüssigkeit in die Alveolen vor.
b **Patient mit klinischen Symptomen der Rechtsherzinsuffizienz:** Im Vordergrund stehen die gestauten Halsvenen, die peripheren Ödeme und die Lippenzyanose. Schematisch erkennbar ist auch eine vergrößerte Leber infolge eines Blutrückstaus vor dem rechten Herzen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-6.5 Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA und Roskamm

NYHA-Stadium	Belastbarkeit nach NYHA	Funktionsbeeinträchtigung nach Roskamm
I	trotz objektiver kardialer Dysfunktion uneingeschränkte Belastbarkeit, keine Symptome	PAP** und PCP*** bei Belastung erhöht HMV*, PAP und PCP in Ruhe normal
II	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung	PAP und PCP in Ruhe erhöht HMV in Ruhe und bei Belastung normal
III	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung	HMV bei Belastung inadäquat niedrig, PAP und PCP ständig erhöht
IV	Symptome der Herzinsuffizienz in Ruhe, Verschlechterung bei geringster Belastung	HMV schon in Ruhe eingeschränkt, PAP und PCP ständig erhöht

* HMV = Herzminutenvolumen, ** PAP = Pulmonalarteriendruck, *** PCP = Pulmonalkapillardruck

Rechtsherzinsuffizienz

Stauungserscheinungen im venösen System, überwiegend in den unteren Extremitäten und im Abdomen. Obligat sind Schwellungen an Knöcheln und Unterschenkeln. Im Extremfall können **Anasarka** und **Halsvenenstauung** auftreten (Abb. **A-6.3b**). Ein häufiger Zusatzbefund ist ein **Pleuraerguss**.

In späteren Stadien entwickeln sich **Hepatosplenomegalie**, **Aszites**, Inappetenz, Kachexie und selten eine Leberzirrhose (cirrhose cardiaque). Laborchemisch ist eine **Leberfunktionsstörung** nachweisbar (Tab. **A-6.4**). Ein Blutrückstau in die Niere kann zu einer **prärenalen Proteinurie** führen.

6.6.2 Apparative Diagnostik

Die nichtinvasive Diagnostik fußt überwiegend auf der **Echokardiografie** und **Dopplerechokardiografie** (Abb. **A-6.4**).

Rechtsherzinsuffizienz

Die Symptome der Rechtsherzinsuffizienz (Abb. **A-6.3b**) erklären sich aus den **Stauungserscheinungen im venösen System**. Aufgrund der hydrostatischen Druckverhältnisse finden sie sich überwiegend in den unteren Extremitäten sowie im Abdomen. Für die klinische Diagnose der Rechtsherzinsuffizienz sind **Knöchel- und Unterschenkelödeme** obligat, die im Verlauf des Tages entstehen und über Nacht resorbiert werden (Nykturie). Im Extremfall kann sich das Ödem bis in die Sakralregion, den Unterbauch und in den Rücken ausdehnen; dieser Befund wird als **„Anasarka"** bezeichnet. Von venösen und lymphatischen Abflussstörungen lassen sich diese Ödeme meist aufgrund der Seitengleichheit sowie der Anamnese abgrenzen; im Einzelfall kann die Unterscheidung jedoch schwierig sein. Zusätzlich lassen sich oft eine **Halsvenenstauung** sowie ein hepatojugulärer Reflux nachweisen. Ein häufiger Zusatzbefund ist ein **Pleuraerguss**.

In fortgeschrittenen Stadien kommt es zu **Hepatosplenomegalie**, **Aszites**, Inappetenz (infolge Stauungsgastritis) und Kachexie (aufgrund ungenügender Resorption der Nährstoffe durch die ödematöse Darmschleimhaut).

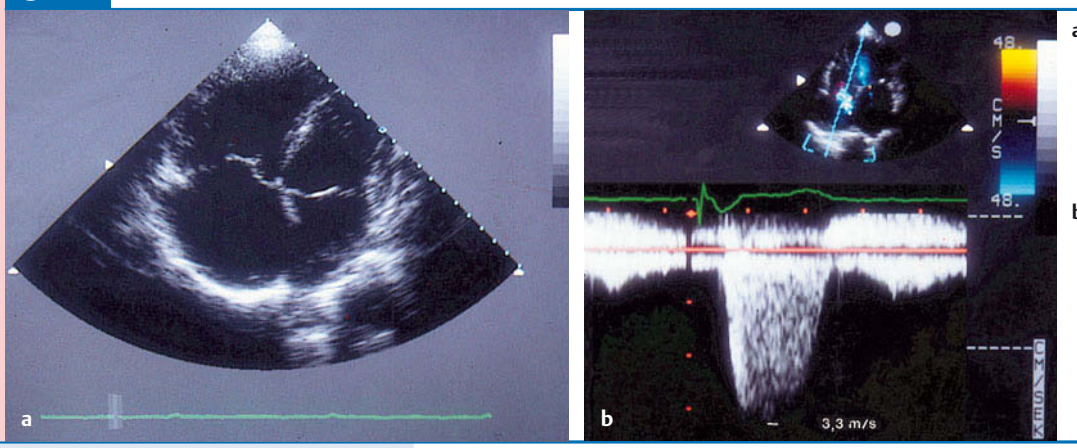
Eine **prärenale Proteinurie** (~0,8 g/d) ist Ausdruck der sog. Stauungsniere.

Die kardial bedingte Leberzirrhose („cirrhose cardiaque") stellt ein seltenes Endstadium dar. Die reversible oder irreversible **Leberfunktionsstörung** kann laborchemisch nachgewiesen werden (Tab. **A-6.4**).

6.6.2 Apparative Diagnostik

Hauptmethode der nichtinvasiven apparativen Diagnostik ist die **Echokardiografie**. Im 2-dimensionalen Bild lassen sich Durchmesser (Abb. **A-6.4a**), Wanddicke und Kontraktionsverhalten der Ventrikel untersuchen. Auch Herzklappenfehler lassen sich auf diesem Wege qualitativ erfassen. Die **Dopplerechokardiografie** ermöglicht die Untersuchung der Blutflussgeschwindigkeit in allen Regionen des Herzens und somit eine quantitative oder semiquantitative Vermessung von Stenosen, Insuffizienzen und Shunt-Volumina. Die Schätzung des Pulmonalisdruckes ist routinemäßig über den Rückstrom einer Trikuspidalklappeninsuffizienz möglich (Abb. **A-6.4b**).

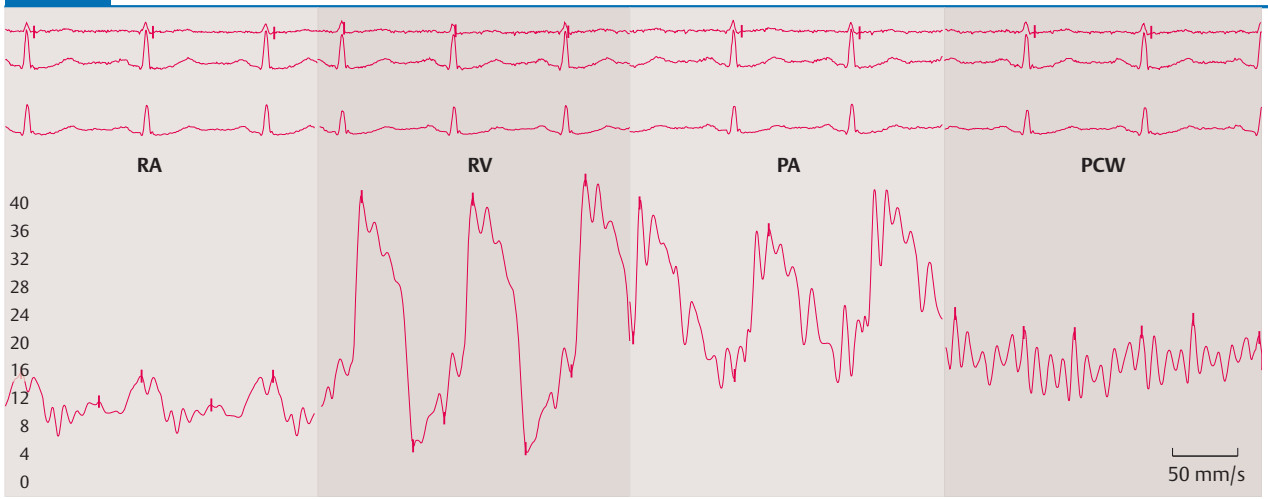
A-6.4 Rechtsherzinsuffizienz



a 2-dimensionales echokardiografisches Bild bei **Rechtsherzinsuffizienz mit vergrößerten rechtsventrikulären Durchmessern.**
b Dopplersonografischer Nachweis des **erhöhten pulmonalarteriellen Druckes.**

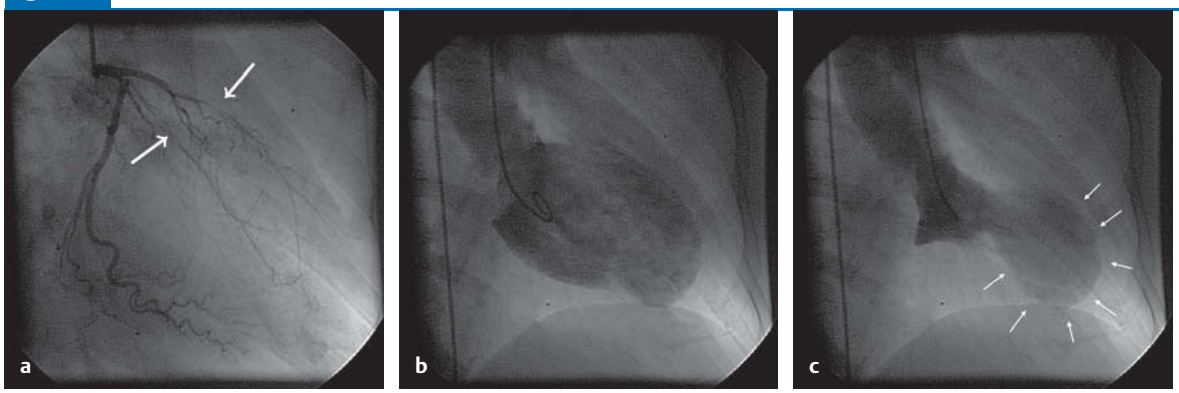
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-6.5 Typische Druckkurve in den verschiedenen Kompartimenten des rechten Herzens



Rechter Vorhof (RA), rechter Ventrikel (RV), Pulmonalarterie (PA) und pulmonaler Kapillardruck (PCW). Der mittlere pulmonalarterielle Druck ist mit 30 mmHg erhöht. Der PC-Mitteldruck ist mit 22 mmHg ebenfalls mäßig erhöht. Diese Druckverhältnisse sind typisch für eine Linksherzinsuffizienz.

A-6.6 Angiografie bei Linksherzinsuffizienz



a Linke Koronararterie: Verschluss der LAD und des RIM (Pfeile).
b Linker Ventrikel: Diastole,
c Systole mit großem Vorderwandspitzenaneurysma (Pfeile).

Die **direkte Messung** von Drücken in Herz, System- und Lungenkreislauf sowie die Bestimmung der Herzzeitvolumina über den **Herzkatheter** hat seit dem Einzug der Echokardiografie an Bedeutung verloren, ist wegen ihrer Genauigkeit jedoch weiterhin Teil der Stufendiagnostik und auch unter Belastung durchführbar (Abb. **A-6.5**). Auch die linksventrikuläre Angiografie wird heute überwiegend durch die Echokardiografie ersetzt.

Für die Ursachenklärung einer Herzinsuffizienz ist eine **Koronarangiografie** jedoch weiterhin unverzichtbar, insbesondere, weil die koronare Herzerkrankung in den Industrieländern die häufigste Ursache einer Linksherzinsuffizienz darstellt (Abb. **A-6.6**).

Die **Röntgenaufnahme des Thorax** (vgl. Abb. **A-6.3**) erlaubt zusätzlich zur Auskultation der Lunge eine schnelle Beurteilung und **Dokumentation der pulmonalen Stauung** bei Linksherzinsuffizienz und eine **grobe Beurteilung der Herzgröße**. Sie gehört daher zur **obligatorischen Basisdiagnostik**.

Laborchemische Untersuchungen sind notwendig, um Ursachen und Komplikationen der Herzinsuffizienz wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder eine Elektrolytstörung sowie mögliche Therapienebenwirkungen zu erkennen. Mit der Bestimmung der Plasmakonzentration des **Brain natriuretic Peptide** (**BNP** bzw. NTproBNP) kann auch in der Alltagsroutine zuverlässig eine Herzinsuffizienz differenzialdiagnostisch gesichert werden. Beide Parameter besitzen darüber hinaus prognostische Bedeutung. Je nach Ausmaß der Herzinsuffizienz sind die Werte mä-

Mittels **Herzkatheter** können Drücke und Herzzeitvolumina direkt, mit hoher Genauigkeit und wenn nötig unter Belastung bestimmt werden (Abb. **A-6.5**).
Für die **Ursachenklärung** einer Herzinsuffizienz ist die **Koronarangiografie** unverzichtbar (Abb. **A-6.6**).

Die **Thorax-Röntgenaufnahme** (vgl. Abb. **A-6.3**) gehört zur **Basisdiagnostik**; es werden **pulmonale Stauung** und **Herzgröße** beurteilt.

Die **laborchemische** Bestimmung des **BNP** bzw. NTproBNP sichert differenzialdiagnostisch eine Herzinsuffizienz und besitzt prognostische Bedeutung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

ßig bis stark erhöht, während normale BNP- oder NTproBNP-Spiegel bei einem unbehandelten Patienten eine Herzinsuffizienz weitgehend ausschließen. Der Normbereich ist von Alter und Geschlecht abhängig.

Ein weiteres diagnostisches Verfahren stellt die histologische Untersuchung des Myokardgewebes zum Nachweis einer Myokarditis oder einer Speichererkrankung dar. Die Probenentnahme **(Myokardbiopsie)** sollte jedoch nur nach strenger Indikationsstellung und bei zu erwartenden therapeutischen Konsequenzen Anwendung finden.

Eine **Myokardbiopsie** zum histologischen Nachweis einer Myokarditis oder Speichererkrankung sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Das kardiale MRT erwirbt eine zunehmende diagnostische Bedeutung, kann kardiale und extrakardiale Strukturen sowie Funktionalitäten (Pumpfunktion, Vitien) mit hoher Genauigkeit darstellen, hilft Gewebe zu charakterisieren (z. B. Speichererkrankungen) und Narben darzustellen (Late enhancement).

► Merke.

► Merke. Bei jedem Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Ursache, soweit möglich, abgeklärt werden. Nur die Kenntnis der Ursache ermöglicht eine kausale Therapie, die in der Regel effizienter ist als eine alleinige supportive oder symptomatische Behandlung.

6.7 Therapie

6.7 Therapie

Eine **Behandlungsindikation** liegt bei jeder **symptomatischen Herzinsuffizienz**, aber auch jeder kardialen Pumpfunktionsstörung mit einer reduzierten **Auswurffraktion (EF)** ohne Symptomatik, vor.

Die **Behandlungsindikationen** sind **symptomatische Herzinsuffizienz** und kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer reduzierten **Auswurffraktion**.

Die Therapie der Herzinsuffizienz erfolgt sowohl **symptomatisch** sowie **kausal** mittels Kombination von **Allgemeinmaßnahmen** mit **pharmakologischen** und im Einzelfall **interventionell-kardiologischen** bzw. **kardiochirurgischen Maßnahmen**.

Die Therapie der Herzinsuffizienz verfügt über zwei Ansatzpunkte:

- Die **kausale Therapie** vorhandener **Grunderkrankungen** (arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Vitien usw.) wird angestrebt; dies beinhaltet auch eine Reduktion der Risikofaktoren.
- Die **symptomatische Behandlung** mit dem Ziel der Reduktion des erhöhten **intravasalen Volumens (Vorlast)** und des gesteigerten **peripheren Widerstandes (Nachlast)**.

Insgesamt ist hierzu eine Kombination von **Allgemeinmaßnahmen** mit **pharmakologischen** und im Einzelfall auch **kardiologisch-interventionellen** und **kardiochirurgischen Maßnahmen** erforderlich.

6.7.1 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

6.7.1 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Allgemeinmaßnahmen

Allgemeinmaßnahmen

Körperliche Schonung senkt den kardialen Sauerstoffbedarf, die **Hochlagerung** des **Oberkörpers (unblutiger Aderlass)** senkt den Pulmonalkapillardruck und schafft Erleichterung.

Bei **akuter Herzinsuffizienz** wird durch **körperliche Schonung** der Sauerstoffbedarf des Gesamtorganismus und damit die Herzarbeit gesenkt. Eine **Hochlagerung** des **Oberkörpers (unblutiger Aderlass)** senkt sofort den Pulmonalkapillardruck und schafft subjektiv und objektiv Erleichterung. Eine laufende Infusionstherapie ist im Regelfall zu unterbrechen (Vermeidung einer zusätzlichen Volumenbelastung).

Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapie

Intravenöse Gabe von Diuretika (s. u.), Vasodilatatoren sowie positiv inotropen Substanzen (Tab. **A-6.6**).

Die intravenöse Gabe von Diuretika (s. u.), Vasodilatatoren sowie positiv inotropen Substanzen erfolgt überwiegend bei **akuter Herzinsuffizienz** (Tab. **A-6.6**). In der Praxis wird man zunächst ein Diuretikum (bevorzugt das Schleifendiuretikum Furosemid) als Bolusgabe und bei einem systolischen Blutdruck von über 100 mmHg zusätzlich Nitrat sublingual oder als intravenöse Dauerinfusion verabreichen. Bei ausgeprägter Hypotonie kann der Einsatz von Katecholaminen erforderlich werden. Diese erhöhen jedoch den myokardialen Sauerstoffverbrauch, daher ist ihr Einsatz auf das nötige Minimum zu begrenzen. Als Alternativen zu den Katecholaminen können Phosphodiesterasehemmer oder der Kalziumsensitizer Levosimendan verabreicht werden. Zur symptomatischen Therapie kommen zusätzlich starke Analgetika (z. B. Morphin) bei starken Schmerzen und Unruhe oder Sedativa (z. B. Diazepam, Midazolam) bei alleinigem Unruhezustand zum Einsatz.

Bei respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer kardialen Dekompensation können Beatmungstechniken (druckunterstützte Spontanatmung/nichtinvasive Maskenbeatmung oder eine invasive Überdruckbeatmung nach endotrachealer Intubation) notwendig werden. Zur Unterstützung der Pumpleistung des Herzens dienen ggf. notwendige kardiale Assistsysteme (Pumpen).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.7.2 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Allgemeinmaßnahmen

Nach Stabilisierung einer akuten Herzinsuffizienz können mit einem angepassten **körperlichen Training** eine Leistungssteigerung um 15–25 % und eine Verbesserung der Prognose erreicht werden. Zur Kontrolle des Wasserhaushaltes erfolgt eine **Salzrestriktion**, die **Flüssigkeitszufuhr** sollte bei schweren Fällen auf < 2,0 l beschränkt werden. Weiterhin sind eine Gewichtsreduktion bei BMI > 30, Nikotinkarenz sowie Alkoholkarenz bei ethyltoxischer Kardiomyopathie indiziert.

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Mit reduzierter EF (HFrEF)

Die medikamentöse Standardtherapie der chronischen Linksherzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF) beinhaltet einen Stufen-Algorithmus einer in die jeweilig maximal verträglich und evidente Dosis auftitrierten **Kombinationstherapie**, basierend auf ACE-Hemmern und β-Rezeptoren-Blockern, sowie Diuretika bei Stauung. Bei ungenügendem therapeutischem Effekt kommen in 2. Stufe zusätzlich Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, in 3. Stufe wahlweise ARNI, ein CRT oder Ivabradine zum Einsatz. AT_1-Rezeptor-Blocker kommen überwiegend bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, Digitalispräparate überwiegend bei Tachyarrhythmie sowie als symptomatische Reservemedikation in den NYHA-Stadien III und IV zum Einsatz. Die wichtigsten Substanzgruppen und ihr stufenweiser Einsatz sind in den Tab. **A-6.6** und Abb. **A-6.7** zusammengestellt.

6.7.2 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz
Allgemeinmaßnahmen

Durch **körperliches Training** wird eine Leistungssteigerung und Verbesserung der Prognose erreicht. **Salz- und Flüssigkeitsrestriktion** dienen der Kontrolle des Wasserhaushaltes.

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz
Mit reduzierter EF (HFrEF)

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter EF ist in aller Regel eine vom NYHA-Stadium abhängige **Kombinationstherapie** (Tab. **A-6.6**, Abb. **A-6.7**).

A-6.6 Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz

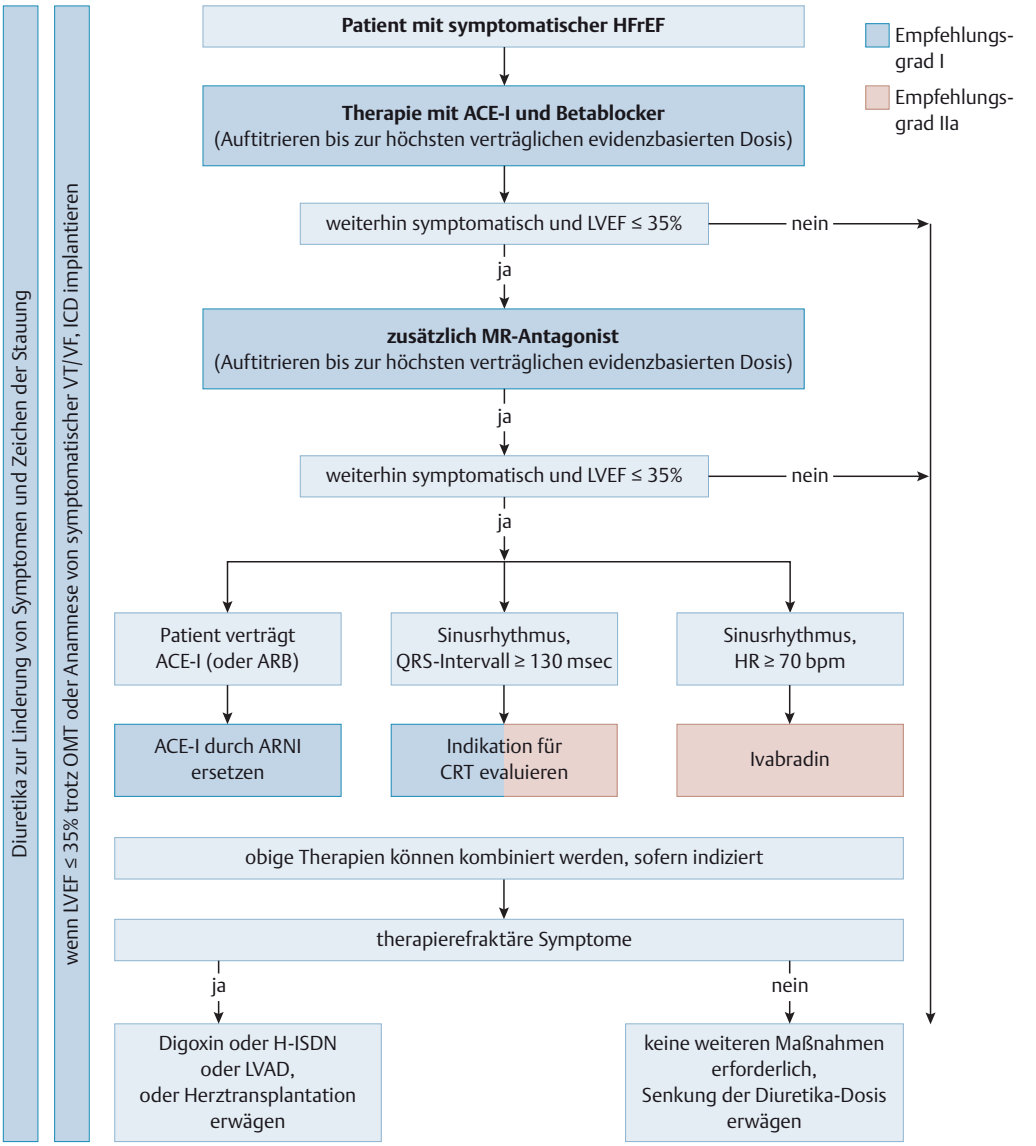
Gruppe	Anwendung akute/chronische HI	Beispiel	Hauptwirkung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
ACE-Hemmer	akut, chronisch	Captopril, Ramipril, Enalapril	Vasodilatation (Nachlastsenkung)	Hypotonie, Reizhusten bei ACE-Hemmer-Intoleranz	beidseitige Nierenarterienstenose, HOCM (S. 181), Schwangerschaft, Angioödem in der Anamnese
AT_1-Blocker	akut, chronisch	Valsartan, Candesartan, Losartan	Vasodilatation (Nachlastsenkung)	Hypotonie	wie ACE-Hemmer
ARNI (AT_1- und Neprilysin-Inhibitor)	chronische HI	Sacubitril/Valsartan	Vasodilatation, Hemmung Abbau natriuretischer Peptide	Hypotonie	Kombinationstherapie mit ACE-I oder AT_1-Blocker, anamnestisch Angioödem, K > 5,4 mmol/l, GFR < 30 ml/min
β-Blocker	chronisch, akut bei tachykarden Herzrhythmusstörungen	Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol	Vasodilatation, Protektion vor β-Überstimulation	Hypotonie, Bradykardie, Potenzstörungen	Asthma bronchiale, AV-Block II. und III. Grades, symptomatische Hypotonie, Sinusknoten-Syndrom
Diuretika		Schleifendiuretika (Furosemid)	Diurese, Volumenreduktion (Vorlastsenkung)	Hypotonie, Hypokaliämie	schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hyperkalzämie [nicht bei Schleifendiuretika])
i. v.	akut	Thiazide (Hydrochlorothiazid)			
oral	chronisch	Aldosteronantagonisten (Spironolacton, Eplerenon)		Hyperkaliämie	
Glykoside	akut, chronisch	Digoxin, Digitoxin	negativ chronotrop: HF-Reduktion bei Tachyarrhythmie	Intoxikation (Übelkeit, Farbsehen, Rhythmusstörungen AV-Block I.–III. Grades)	▪ Digitoxin: Leberinsuffizienz ▪ Digoxin: Niereninsuffizienz ▪ beide: AV-Block, Hypokaliämie, Cor pulmonale
Katecholamine	akut	Adrenalin, Dopamin, Dobutamin	positiv inotrop: Erhöhung des intrazellulären cAMP	Tachykardie, Rhythmusstörungen	tachykarde HRS
Nitrate	akut	Isosorbidmono- und -dinitrat, Nitroprussid-Natrium	venöses Pooling, (Vorlastsenkung)	Hypotonie, Kopfschmerzen, Cyanidintoxikation	schwere Hypotonie

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-6.6 Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz (Fortsetzung)

Gruppe	Anwendung akute/chronische HI	Beispiel	Hauptwirkung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Phosphodiesterase-hemmer	akut	Amrinon, Enoximon, Milrinon	positiv inotrop: Hemmung des intrazellulären cAMP-Abbaus	Leberschädigung, Thrombozytopenie, Cholestase	Aortenklappenstenose, HOCM, chron. Anwendung
Kalziumsensitizer	akut	Levosimendan	positiv inotrop und vasodilatatorisch: Erhöhung der Empfindlichkeit der Myofilamente für Kalzium	Kopfschmerz, Hypotonie	schwere Hypotonie, Leber- u. Nierenschäden, Aortenklappenstenose, HOCM

A-6.7 Behandlungsalgorithmus für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)



LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MR-Antagonist = Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker (AT_1-Blocker), ACE-I = ACE-Inhibitor, HR = Herzfrequenz (Heart Rate), ARNI = Angiotensinrezeptor-/Neprilysin-Inhibitor, CRT = kardiale Resynchronisationstherapie, H-ISDN = Hydralazin-Isosorbiddinitrat, LVAD = linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (left ventricular assist Device), OMT = optimale medikamentöse Therapie, VT = ventrikuläre Tachykardie, VF = ventrikuläre Fibrillation (Kammerflimmern), ICD = implantierbarer Kardioverter Defibrillator.

(Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016; Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der „ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure" European Heart Journal 2016 – doi: 10. 1093/eurheartj/ehw128)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder nur gering eingeschränkter systolischer Funktion (HFmrEF)

In Studien konnte bisher noch für keine Therapie bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF ein prognostischer Vorteil belegt werden. Einigkeit besteht hingegen darin, die jeweiligen Grunderkrankungen konsequent zu diagnostizieren und zu therapieren (z. B. arterielle Hypertonie). Hier kommen zum Beispiel ACE-Inhibitoren oder AT_1-Blocker zum Einsatz. Diuretika haben sich bei Stauung und zur Verbesserung der Symptomatik bewährt.

Vasodilatatoren

Die Vasodilatatorentherapie verfolgt zwei Ziele: Zum Ersten soll durch Umverteilung des intravasalen Blutvolumens in die **Kapazitätsgefäße** eine **Senkung** der **Vorlast** erreicht werden. Dies vermindert in erster Linie Stauungssymptome. Zum Zweiten soll der **periphere Widerstand gesenkt** werden, was im Gegensatz zum gesunden beim insuffizienten Herzen in der Regel eine **Steigerung** des **Herzzeitvolumens** bewirkt:

- **Nitrate** haben überwiegend venodilatierende Eigenschaften und wirken daher vorlastsenkend.
- **Nitroprussid-Natrium** und die ACE-Hemmer/AT 1-Blocker sind typische Substanzen mit kombinierter Wirkung auf Kapazitäts- und Widerstandsgefäße.

Während Nitrate überwiegend in der Akutphase der Herzinsuffizienz und zur symptomatischen Therapie bei koronarer Herzerkrankung verabreicht werden, sind ACE-Hemmer und AT 1-Blocker in der Akutphase erst nach Stabilisierung des Blutdrucks und der renalen Funktion einzusetzen. Ihre Domäne liegt in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Die Dosierung erfolgt einschleichend bis zur maximal verträglichen bzw. empfohlenen Dosis. Es ist sowohl eine Senkung der Morbidität als auch der Mortalität durch eine breite Datenbasis belegt. Die positive Wirkung von ACE-Hemmern ist bereits bei asymptomatischer Herzinsuffizienz nachweisbar. Ebenso wie AT 1-Blocker wirken sie zusätzlich nephroprotektiv, antidiabetisch und herzrhythmusstabilisierend.

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)

ARNI wurde als neues Therapieprinzip in die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingeführt und vereint die etablierte protektive Wirkung des AT_1-Rezeptor-Blockers mit der zusätzlichen Hemmung von Neprilysin, einem Enzym, welches für den Abbau der natriuretischen Peptide verantwortlich ist. Hierdurch werden deren kardioprotektiven, diuretischen, vasodilatatorischen und antiproliferativen Effekte erhalten. ARNI wirken mortalitätssenkend.

β-Rezeptoren-Blocker

Die β-Rezeptoren-Blocker Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol konnten in großen Studien (> 15 000 Patienten) sowohl eine **Reduktion** der **Morbidität** als auch der **Mortalität** bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisen. Die prognostisch günstige Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Zunahme der β-Rezeptoren-Dichte am Myokard, die unter der bestehenden maximalen Noradrenalinstimulation herabreguliert war, sowie auf einer Reduktion der Reflextachykardie. Die Behandlung muss allerdings einschleichend mit sehr niedrigen Dosen beginnen, da bei zu hoher Anfangsdosierung eine akute Linksherzdekompensation droht. β-Rezeptoren-Blocker mit sogenannter intrinsischer (partiell agonistischer) Aktivität sollten nicht eingesetzt werden.

Diuretika und Aldosteron-Antagonisten

Die Diuretikatherapie hat zum Ziel, Stauungssymptome durch **Reduktion des intravasalen Volumens (Vorlastsenkung)** zu beseitigen. Sie bewirken jedoch keine Steigerung des Herzzeitvolumens. Am **wirksamsten** sind die sogenannten **Schleifendiuretika** wie Furosemid, Torasemid, Xipamid und Ethacrynsäure. Für die Dauertherapie werden zur Vermeidung von Kaliumverlusten bevorzugt Diuretika vom **Thiazid-Typ** oder **kaliumsparende Substanzen** wie Triamteren oder Amilorid eingesetzt, deren Wirkung allerdings wesentlich schwächer ist. Die **Aldosteron-Antagonisten** Spironolacton und Epleneron haben neben ihrem kaliumretenierenden Effekt in Herzinsuffizienz-Studien eine Mortalitätsreduktion belegt. Bei therapier

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder nur gering eingeschränkter systolischer Funktion (HFmrEF)
In Studien konnte bisher noch für keine Therapie bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF ein prognostischer Vorteil belegt werden.

Vasodilatatoren

Sie haben 2 Ansatzpunkte:

- Das intravasale Blutvolumen wird in die **Kapazitätsgefäße** umverteilt = **Senkung** der **Vorlast (z. B. Nitrate).**
- Der **periphere Widerstand** wird gesenkt = bei Herzinsuffizienz steigt das **HZV**!

Nitrate werden überwiegend in der Akutphase der Herzinsuffizienz und zur symptomatischen Therapie bei koronarer Herzerkrankung verabreicht. Die Domäne der ACE-Hemmer und AT 1-Blocker liegt in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)

ARNI sind ein neues Therapieprinzip in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Es kombiniert die Wirkung der AT_1-Rezeptor-Blocker mit einer Hemmung von Neprilysin, und verhindert somit den Abbau der natriuretischen Peptide. ARNI wirken mortalitätssenkend.

β-Rezeptoren-Blocker

β-Rezeptoren-Blocker **reduzieren** die **Morbidität** und **Mortalität** bei Herzinsuffizienz, wenn sie einschleichend in sehr niedrigen Dosen gegeben werden. Bei zu hoher Anfangsdosis droht eine Linksherzdekompensation.

Diuretika und Aldosteron-Antagonisten

Die Diuretikatherapie beseitigt die Stauungssymptome durch **Reduktion des intravasalen Volumens**. Am **wirksamsten** sind **Schleifendiuretika**. Für die Dauertherapie werden zur Vermeidung einer Hypokaliämie **kaliumsparende Diuretika** eingesetzt. Therapieresistente Ödeme bedürfen einer Kombination mehrerer Diuretika (selektive Nephronblockade). Aldosteron-Antagonisten haben eine prognostisch-

men empfiehlt sich eine Kombination zweier oder mehrerer Diuretika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen (selektive Nephronblockade).

Positiv inotrope Pharmaka

Glykoside haben ihre Rolle als positiv inotrope Medikation weitestgehend verloren und werden in der Regel lediglich noch bei **therapierefraktärer Tachyarrhythmie** aufgrund ihrer negativ-chronotropen Wirkung eingesetzt.

Die i. v. Gabe positiv inotroper Substanzen dient der Akuttherapie einer schweren Herzinsuffizienz:

- **Katecholamine** Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin wirken direkt β-adrenerg-agonistisch (s. Tab. **A-6.3**).
- **Phosphodiestereasehemmer** erzielen mittels Hemmung der Phosphodiesterase eine Steigerung des intrazellulären cAMP- und Kalziumspiegels.
- **Kalziumsensitizer** verbessern die Kontraktilität der Herzmuskelzelle über eine Bindung an Troponin C.

6.7.3 Interventionelle kardiologische und kardiochirurgische Therapie

Herzchirurgie und perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Bei zugrunde liegender **KHK** dienen PTCA und chirurgische Myokardrevaskularisation als kausale Therapie.

Resynchronisationstherapie (RCT)

Mittels **biventrikulärem Schrittmacher** erfolgt bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion ≤ 35 %) und Linksschenkelblock (QRS ≥ 130 ms) eine Resynchronisation der schenkelblockbedingten desynchronisierten Kontraktion der einzelnen Myokardabschnitte.

Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD)

Indikation zur ICD-Implantation:

- primärprophylaktisch: Kardiomyopathie (EF ≤ 35 %)
- sekundärprophylaktisch: anhaltende Kammertachykardie, Z. n. überlebtem plötzlichem Herztod

Positiv inotrope Pharmaka

Glykoside (= Digitalispräparate) haben heute ihre Rolle als positiv inotrope Medikation weitestgehend verloren. Sie werden traditionell noch im deutschsprachigen Raum verwendet, sind jedoch sowohl bei der akuten Herzinsuffizienz (wegen der Steigerung des Sauerstoffbedarfs) als auch bei der chronischen Herzinsuffizienz (wegen fehlender prognostischen Verbesserung) verzichtbar. Sie haben aber einen symptomatischen Effekt in den NYHA-Stadien III und IV. Indiziert sind Digitalisglykoside infolge ihrer negativen chronotropen Wirkung bei **therapierefraktärer Tachyarrhythmie**.
Die i. v. Gabe von positiv inotropen Substanzen kann zur Überbrückung von Episoden mit schwerer Herzinsuffizienz oder zur Transplantation eingesetzt werden:

- Die **Katecholamine** Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin gehören zu den direkt β-adrenerg-agonistisch wirkenden Substanzen. Zu ihren differenten Wirkungen auf α-, β_1- und β_2-Rezeptoren s. Tab. **A-6.3**.
- Die **Phosphodiesterasehemmer** (Enoximon, Milrinon) erzielen mittels Hemmung der Phosphodiesterase eine Steigerung des intrazellulären cAMP- und Kalziumspiegels und der Kontraktilität. Jedoch führt die wiederholte oder dauerhafte Gabe von Substanzen, die über einen cAMP-Anstieg wirken, zu einer Übersterblichkeit und ist zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz nicht zu empfehlen.
- Der **Kalziumsensitizer** Levosimendan erzielt mittels Bindung an Troponin C eine Erhöhung der Ca^{2+}-Sensivität und Kontraktilität der Herzmuskelzelle, ohne jedoch den intrazellulären Ca^{2+}-Spiegel zu beeinflussen. Er ist, wie die Phosphodiesterasehemmer, zur kurzzeitigen Therapie der akuten Herzinsuffizienz zugelassen.

6.7.3 Interventionelle kardiologische und kardiochirurgische Therapie

Herzchirurgie und perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Beruht die Herzinsuffizienz auf einer **koronaren Herzerkrankung,** ist eine interventionelle (S. 80) oder operative Myokardrevaskularisation als kausale Therapie anzustreben. Bei chirurgischer Myokardrevaskularisation besteht zusätzlich die Möglichkeit, ggf. eine Aneurysmaplastik des linken Ventrikels vorzunehmen und Herzklappenfehler zu korrigieren. Bei inoperablen Patienten ist eine interventionelle Korrektur von Klappenfehlern möglich (z. B. TAVI bei Aortenklappenstenose, MitraClip™ bei Mitralinsuffizienz).

Resynchronisationstherapie (RCT)

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion ≤ 35 %) und Linksschenkelblock zeigt der linke Ventrikel zusätzlich zur vorbestehenden systolischen Schädigung eine durch den geänderten Erregungs- und Kontraktionsablauf bedingte zeitlich versetzte (desynchronisierte) Kontraktion der einzelnen Myokardabschnitte. Hieraus resultiert eine zusätzliche Reduktion des Herzminutenvolumens. Durch die Implantation eines **biventrikulären Schrittmachers** mit Sonden im linken Vorhof, rechten und linken Ventrikel (posterolateraler Koronarvenensinus) ist bei diesen Patienten (ca. 15 % der Patienten mit Linksherzinsuffizienz) eine Resynchronisation mit wiederhergestellter einheitlicher Kontraktion aller Myokardabschnitte möglich. Nach neuesten Studien profitieren hiervon bereits Patienten im NYHA-Stadium I/II mit einem QRS-Komplex ≥ 130 ms.

Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD)

Eine Indikation zur ICD-Implantation bei Herzinsuffizienz ist gegeben:

- primärprophylaktisch, wenn bei Kardiomyopathie unter optimaler medikamentöser Therapie die Ejektionsfraktion unter 35 % liegt
- sekundärprophylaktisch, wenn anhaltende Kammertachykardien nachweisbar sind oder ein Zustand nach überlebtem plötzlichem Herztod (Kammerflattern oder -flimmern) vorliegt
- und in beiden Fällen eine Lebenserwartung von > 1 Jahr existiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Stammzelltherapie

Die Stammzelltherapie der Herzinsuffizienz beruht auf der Annahme, ausgefallenes Herzmuskelgewebe durch neues Gewebe aus **autologen Stammzellen** ersetzen zu können. Obwohl es sich derzeit noch um ein überwiegend experimentelles Verfahren handelt, sind erste Ergebnisse mit Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Herzinsuffizienzsymptomatik hoffnungsvoll.

6.7.4 Herztransplantation

Unter der heute üblichen modernen immunsupressiven Begleittherapie haben Patienten mit Herztransplantation eine gute **Prognose**. Die Überlebensrate beträgt nach 1 Jahr 90 %, nach 5 Jahren 70–80 %. Ca. 90 % der lebenden Patienten sind in der Lage, wieder ein aktives Leben zu führen. Infolge eines Mangels an Spenderorganen sind die Transplantationszahlen allerdings weltweit rückläufig.

Die **Indikation** zur Herztransplantation (Tab. **A-6.7**) ist allgemein gegeben, wenn trotz maximaler medikamentöser Therapie die Symptome der Herzinsuffizienz oder das Risiko des Todes aus kardialer Ursache unakzeptabel sind. Zudem darf keine andere operative bzw. interventionelle Alternative mehr bestehen.

Als **Kontraindikation** für eine Herztransplantation (Tab. **A-6.7**) müssen Erkrankungen ausgeschlossen werden, die entweder die Lebensdauer des Transplantates oder die des Empfängers nach erfolgreicher Transplantation unverhältnismäßig einschränken. Bei deutlich erhöhtem und fixiertem Pulmonalgefäßwiderstand muss eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation erwogen werden.

Als **Spender** werden allgemein hirntote Patienten akzeptiert. Eine früher übliche Altersbegrenzung bis zum 55. Lebensjahr wird nicht mehr so streng gehandhabt. Metabolische Systemerkrankungen müssen ausgeschlossen sein, es muss eine AB0-Kompatibilität bestehen und eine zum Empfänger passende Herzgröße vorliegen. Eine spezielle Prüfung der Histokompatibilitätsantigene ist nicht erforderlich.

A-6.7 Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation

Indikationen:
▪ schwere Herzinsuffizienzsymptome NYHA III/IV oder
▪ hohes kardiales Sterberisiko trotz maximaler medikamentöser Therapie in Abwesenheit chirurgischer oder interventioneller Alternativen
▪ motivierter und kooperativer Patient
Kontraindikationen:
▪ Alter > 65 Jahre (umstritten)
▪ schwere irreversible Leber- und Nierenfunktionsstörungen
▪ schwere generalisierte Gefäßerkrankungen
▪ aktive Infektionen
▪ Tumorleiden ohne Nachweis der Heilung
▪ mangelnde Compliance des Patienten, z. B. bei Alkoholismus
▪ fixierte schwergradige pulmonale Hypertonie

Der Empfänger bedarf der lebenslangen immunsuppressiven Therapie. Das derzeit am häufigsten angewandte **immunsuppressive Therapieschema** beinhaltet eine Dreifachkombination aus **Ciclosporin A, Azathioprin** und **Methylprednisolon bzw. Prednisolon**.

Wesentlich für die weitere Betreuung von transplantierten Patienten ist die rechtzeitige Erkennung einer **Abstoßungsreaktion**. Diese erfolgt mittels Echokardiografie, Herzrhythmusanalyse und Myokardbiopsie.

Die **Therapie einer akuten Abstoßungsreaktion** besteht im Wesentlichen in einer **Erhöhung der Steroidmedikation auf bis zu 1000 mg Methylprednisolon i. v.** über 3 Tage als Stoßtherapie. Zusätzlich kommen **Anti-T-Lymphozytenantikörper** wie z. B. OKT 3 oder Tacrolimus zum Einsatz.

Stammzelltherapie

Die Therapie beruht auf der Annahme, ausgefallenes Herzmuskelgewebe durch neues Gewebe aus **autologen Stammzellen** ersetzen zu können und stellt derzeit ein hoffnungsvolles, aber überwiegend noch experimentelles Verfahren dar.

6.7.4 Herztransplantation

Die **Prognose** der Patienten mit Herztransplantation ist gut, die Überlebensraten liegen nach 5 Jahren zwischen 70–80 %. Allerdings besteht ein Mangel an Spenderorganen.

Indikationen (Tab. **A-6.7**): Therapierefraktäre Herzinsuffizienzsymptome oder hohes Risiko eines kardialen Todes im nächsten Jahr.

Kontraindikationen: siehe (Tab. **A-6.7**).

Als **Spender** werden hirntote Patienten akzeptiert. Metabolische Systemerkrankungen müssen ausgeschlossen sein. AB0-Kompatibilität muss bestehen und eine akzeptable Herzgröße vorliegen.

A-6.7

Häufigste **immunsuppressive Therapie:** Dreifachkombination aus **Ciclosporin A, Azathioprin** und **Prednisolon**.

Wesentlich für die Betreuung Transplantierter ist die Erkennung einer **Abstoßungsreaktion**.

Therapie einer akuten Abstoßungsreaktion: Erhöhung der Steroidmedikation als Stoßtherapie; zusätzlich Anti-T-Lymphozytenantikörper oder Tacrolimus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.7.5 Kunstherz (Assist Device)

Ein Kunstherz oder Assist Device dient der **vorübergehenden Übernahme** der **Funktion** eines oder beider **Ventrikel**, überwiegend als „Bridging“ zur Transplantation.

6.7.5 Kunstherz (Assist Device)

Unter dem Kunstherz werden **verschiedene Systeme** mit teilweise unterschiedlicher Arbeitsweise subsummiert, deren Aufgabe übereinstimmend darin besteht, **vorübergehend** die **Pumpfunktion** des **rechten, linken oder beider Ventrikel** zu **übernehmen**.

Sowohl ein „Left ventricular Assist Device“, das über externe Pumpen den linken Ventrikel entlastet, sowie das implantierbare sogenannte Kunstherz können zur Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to transplant), zur Entlastung bei Myokarditis mit schwerer Pumpfunktionsstörung sowie im Einzelfall auch zur dauerhaften hämodynamischen Unterstützung eingesetzt werden (destination therapy). Bei 88–96 % der Patienten kann die Zeit bis zur Transplantation erfolgreich überbrückt werden. Bei einzelnen Patienten mit therapierbarer Grunderkrankung (z. B. akute Myokarditis) können „Assist Devices“ nach hämodynamischer Stabilisierung wieder explantiert werden.

Mögliche Komplikationen bestehen in Blutungen, Infektionen und Thromboembolien.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 66-jähriger Mann klagt seit 3 Monaten über zunehmende Luftnot beim Treppensteigen und schnelleren Gehen. Zusätzlich beobachtet er geschwollene Unterschenkel und 2-maliges nächtliches Wasserlassen. Die stationäre Einweisung erfolgt, nachdem er in der letzten Nacht nur noch im Sitzen schlafen konnte. In der klinischen Untersuchung finden sich Sprechdyspnoe, Rasselgeräusche über den unteren und mittleren Lungenfeldern, Hepatomegalie und Unterschenkelödeme. Röntgenologisch zeigten sich ein links verbreitertes Herz sowie gestaute Lungengefäße (s. Abb. **A-6.3**), echokardiografisch ein massiv dilatierter und global geschädigter linker Ventrikel.

Die Akuttherapie erfolgt mittels i. v. Diurese (Furosemid) und Vorlastsenkung (Nitrate). Anschließend erfolgt die Einstellung auf eine orale Therapie mit: Diuretikum, ACE-Hemmer und β-Rezeptoren-Blocker. Eine KHK wird angiografisch ausgeschlossen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7 Herzrhythmusstörungen

7.1 Allgemeines 115
7.2 Klinik 117
7.3 Diagnostik 118
7.4 Bradykardien 123
7.5 Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen 129
7.6 Supraventrikuläre Arrhythmien 134
7.7 Ventrikuläre Arrhythmien 144
7.8 Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen 151
7.9 Plötzlicher Herztod 156
7.10 Kardiopulmonale Reanimation 157



© Alexander Fischer / Thieme Verlagsgruppe

7.1 Allgemeines

*A. Schuchert, K.-H. Kuck, S. Ernst**

Bei der Evaluation von Patienten mit Herzrhythmusstörungen (HRST) ist die Diagnostik auf den Einzelfall abzustimmen. Wann immer möglich, sollte eine EKG-Dokumentation zum Zeitpunkt der geschilderten Beschwerden (Symptom-EKG-Korrelation) angestrebt werden, um das Vorliegen einer Herzrhythmusstörung zu bestätigen und um die unterschiedlichen Herzrhythmusstörungen voneinander abzugrenzen. Das nachfolgende Kapitel soll die grundsätzlichen, insbesondere die apparativen Möglichkeiten der Rhythmusevaluation aufzeigen.

► Definition. Der Begriff Herzrhythmusstörungen fasst alle kardialen „Erregungsabläufe" zusammen, die vom normalen Sinusrhythmus abweichen. Sie können zu einer zu langsamen (**bradykarden; < 60 Schläge/min**) oder zu schnellen (**tachykarden; 100 Schläge/min**) Herzschlagfolge führen. Treten Pausen von mehr als 3 s auf, werden sie als **Asystolie** bezeichnet. Außerdem wird der **Rhythmus** der Herzaktionen beschrieben, er kann regelmäßig, regelmäßig mit eingestreuten Unregelmäßigkeiten oder völlig unregelmäßig sein.

In Tab. **A-7.1** sind die Herzrhythmusstörungen abhängig von ihrer **Lokalisation** dargestellt.

A-7.1 Einteilung der Herzrhythmusstörungen nach der Lokalisation

bradykarde Störungen	tachykarde Störungen
A: auf das Vorhofmyokard beschränkt	
Sinusknoten-Syndrom: ▪ Sinusbradykardie (S. 123) ▪ Sinusarrest (S. 123) ▪ sinuatrialer Block, sog. SA-Block (S. 123) ▪ Brady-Tachykardie-Syndrom, Abb. **A-7.7**	▪ Sinustachykardie (S. 117) ▪ Vorhofextrasystolie (SVES) oder ektope Vorhoftachykardie (S. 134) ▪ Vorhof-Reentry-Tachykardie (Tab. **A-7.5**, stabile Kreiserregungen, die auf das Vorhofmyokard beschränkt sind) ▪ gewöhnliches (Typ I) und ungewöhnliches (Typ II) Vorhofflattern (S. 135) ▪ Vorhofflimmern (S. 137) (multiple, unregelmäßige Kreiserregungen): im EKG mehr P-Wellen als QRS-Komplexe ▪ (uni-/multi-)fokale atriale Tachykardie (FAT, Tab. **A-7.5**)
B: vorhofassoziiert	
▪ atrioventrikulärer Block, sog. AV-Block (S. 124) ▪ Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern (S. 128)	▪ Herzrhythmusstörungen auf dem Boden akzessorischer Leitungsbahnen (AV-Reentry-Tachykardien, AVRT) am Beispiel einer orthodromen AVRT: antegrade Aktivierung der Kammern über das Reizleitungssystem, retrograde Aktivierung der Vorhöfe über die akzessorische Leitungsbahn ▪ AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT): Kreiserregung im Bereich des AV-Knoten-Areals
C: auf das Kammermyokard beschränkt	
▪ intraventrikuläre Blockierung (S. 126)	Eine retrograde Aktivierung der Vorhöfe über das Reizleitungssystem ist möglich, aber keine zwingende Bedingung für die Aufrechterhaltung der Herzrhythmusstörung: ▪ ventrikuläre Extrasystolie (VES) ▪ ventrikuläre Tachykardien (VT) ▪ Torsade de pointes (S. 147), Long-QT-Syndrom, Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom ▪ Kammerflattern/Kammerflimmern (S. 150) im EKG Nachweis von breiten QRS-K

7.1 Allgemeines

Bei der Evaluation von Herzrhythmusstörungen (HRST) ist die Diagnostik auf den Einzelfall abzustimmen. Zunächst sollte zur Bestätigung und weiteren Differenzierung einer HRST ein EKG zum Zeitpunkt der geschilderten Beschwerden (Symptom-EKG-Korrelation) angestrebt werden.

► Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.1.1 Ätiologie

Es werden kardiale und nicht kardiale Ursachen unterschieden.

Kardiale Ursachen

Bei HRST ist die Abklärung ursächlicher Herzerkrankungen essenziell.
Dazu zählen: akuter **Infarkt** oder Infarktnarbe, **Kardiomyopathien** (z. B. HOCM, DCM), chronische Druck- oder Volumenbelastung bei **Vitien** und **strukturelle Myokardveränderungen** (angeboren, funktionell oder genetisch bedingt).

Nicht kardiale Ursachen

Zu den nicht kardialen Ursachen zählen **endokrine Störungen** (z. B. Hypo-/Hyperthyreose), **Toxinwirkungen** (z. B. Diphtherie), Infektionskrankheiten, rheumatische Erkrankungen, Sarkoidose, Amyloidose, Elektrolytstörungen und die Einnahme von Antiarrhythmika.

7.1.2 Pathogenese

Man unterscheidet Erregungs**bildungs**störungen und Erregungs**leitungs**störungen.

Störungen der Erregungsbildung

Zum einen kann unter pathologischen Bedingungen (z. B. Ischämie) die spontane Depolarisation der Myokardzellen beschleunigt sein (**„abnorme Automatie“**).

Zum anderen kann eine Erregungsbildungsstörung durch ektope Bildung elektrischer Reize auftreten (**„getriggerte Aktivität“**).

Störungen der Erregungsleitung

Leitungsblockierungen (z. B. SA- oder AV-Block) werden in drei Grade eingeteilt:
Grad **I:** Leitungsverzögerung
Grad **II:** intermittierende Blockierung (Typ I/Typ II)
Grad **III:** komplette Blockierung

7.1.1 Ätiologie

Es können kardiale und nicht kardiale Ursachen von Herzrhythmusstörungen unterschieden werden.

Kardiale Ursachen

Von entscheidender Bedeutung für die Klärung und Beurteilung einer akuten Herzrhythmusstörung ist, ob der Patient eine zugrunde liegende Herzerkrankung aufweist oder herzgesund ist. Bei Nachweis einer zugrunde liegenden Herzerkrankung ist ferner wichtig, ob die linksventrikuläre Auswurffraktion reduziert (d. h. < 50 %) ist. Beim akuten **Myokardinfarkt** ist der Patient durch Kammerflimmern und schnelle ventrikuläre Tachykardien vital gefährdet. Nach abgelaufenem Infarkt mit reduzierter oder erhaltener Auswurffraktion können sich stabile, kreisende Kammertachykardien (s. u.) um die Infarktnarbe zeigen. Ebenso können bei **Kardiomypopathien**, z. B. HOCM (S. 181), DCM (S. 177), arrhythmogene RV-Dysplasie, um myokardiale Narben herum oder innerhalb verbliebener „Myokardinseln“ Herzrhythmusstörungen entstehen. Durch akute sowie chronische Druck- oder Volumenbelastung kann es bei **Vitien** zur Dilatation der vorgeschalteten Herzabschnitte kommen. Dies kann ebenfalls Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern bei Mitralvitien) verursachen. Des Weiteren gibt es angeborene (z. B. akzessorische Leitungsbahnen), funktionelle (Längsdissoziation des AV-Knotens) oder genetisch bedingte **Veränderungen myokardialer Strukturen** (z. B. Membranionenkanäle bei den QT-Syndromen), die unter bestimmten Bedingungen Herzrhythmusstörungen induzieren.

Nicht kardiale Ursachen

Typische Beispiele nicht kardialer Ursachen von Herzrhythmusstörungen sind **endokrine Störungen** (z. B. Hypo- und Hyperthyreose) oder **Toxinwirkungen** (z. B. Diphtherie), die eine ursächliche Behandlung erlauben. Weitere Erkrankungen, die mit **Herzrhythmusstörungen** einhergehen können, sind: Infektionskrankheiten wie Typhus und Chagas-Krankheit, rheumatische Erkrankungen, Sarkoidose, Amyloidose. Ebenso können Elektrolytstörungen (v. a. Hyper- und Hypokaliämie) Herzrhythmusstörungen auslösen. Schließlich können Antiarrhythmika (S. 151) oder andere Medikamente proarrhythmogene Wirkungen (z. B. über eine QT-Zeit-Verlängerung) entfalten und selbst Herzrhythmusstörungen verursachen.

7.1.2 Pathogenese

Grundsätzlich lassen sich zwei verschiedene Pathomechanismen als Grundlage von Herzrhythmusstörungen beschreiben: die **Störungen** der **Erregungsbildung** und die **Störungen** der **Erregungsleitung**. Zu den physiologischen Grundlagen s. Erregungsbildungs- und -leitungssystem (S. 31) sowie Aktionspotenziale im Herzen (S. 34) und Abb. **A-1.2**.

Störungen der Erregungsbildung

Als **Automatie** bezeichnet man die Eigenschaft von Myokardzellen, spontan zu depolarisieren. Beschleunigt wird sie von einem erhöhten Sympathikotonus (S. 38), dies kann nachfolgend zur Sinustachykardie führen („beschleunigte normale Automatie“). Die **„abnorme Automatie“** tritt unter pathologischen Bedingungen (z. B. bei Ischämie) auf und führt zur raschen Depolarisation von normalerweise „langsam“-depolarisierendem Myokard.
Bei der ektopen oder **„getriggerten Aktivität“** (S. 34) geht dem Impuls ein elektrischer Reiz im Sinne einer Nachdepolarisation innerhalb oder nach der Repolarisationsphase voraus, z. B. Torsade-de-pointes-Tachykardie (S. 147).

Störungen der Erregungsleitung

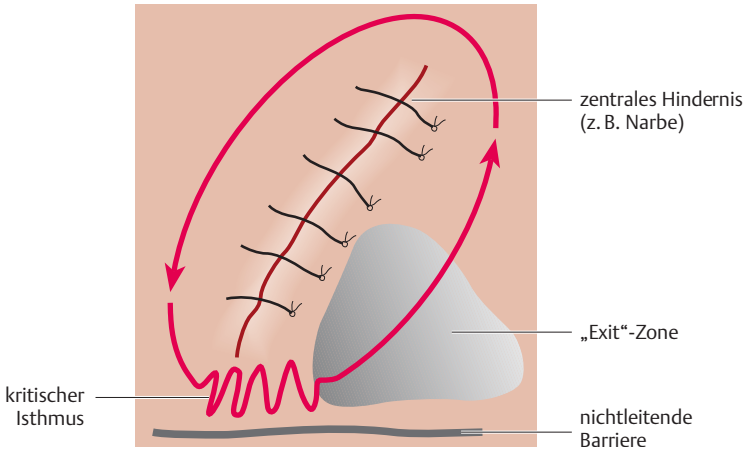
Ein **Leitungsblock** entsteht, wenn ein Impuls das nachfolgende Myokard nicht erregen kann (z. B. SA- oder AV-Block). Das Ausmaß einer Leitungsblockierung wird folgendermaßen eingeteilt:

- Grad **I:** Leitungsverzögerung
- Grad **II:** intermittierende Blockierung; Typ I nach zunehmender Leitungsverzögerung, Typ II ohne Leitungsverzögerung mit plötzlichem Leitungsausfall
- Grad **III:** komplette Blo

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-7.1 Pathomechanismus von Herzrhythmusstörungen: Kreiserregung („Reentry“)



Eine wiederholt denselben Pfad benutzende elektrische Erregungsfront, die ihren eigenen Ausgangspunkt erreicht, beschreibt eine Kreiserregung (Reentry). Typisches Beispiel einer Kreiserregungstachykardie um ein Narbenareal. Der kritische Isthmus der Tachykardie liegt zwischen der Narbe als zentrales Hindernis und einer weiteren nicht leitenden Barriere (z. B. AV-Klappe oder 2. Narbenareal), in welchem vorwiegend die Erregungsausbreitung in nur einer Richtung unterstützt wird (unidirektionale Leitung). Im kritischen Isthmus einer Reentry-Tachykardie ist die Erregungsausbreitung meist verlangsamt (geschlängelter Pfeil).

Kreiserregung (**„Reentry“**,Abb. **A-7.1**)**:** Durch einen funktionellen oder persistierenden Leitungsblock kommt es in einem Abschnitt des Myokards zu einer **unidirektionalen Leitungsrichtung**. Am Ende dieses Abschnitts („Exit“) ist das Myokard bereits wieder erregbar und der elektrische Impuls kann sich erneut bis zum Anfang des Gebietes mit unidirektionaler Leitung („Entry“) ausbreiten. Für die Stabilität der Kreiserregung ist es vorteilhaft, wenn die Leitungseigenschaften innerhalb der Kreiserregung möglichst unterschiedlich sind, damit die kreisende Impulsfront immer auf nicht refraktäres Myokard treffen kann. **Narben**, etwa als Folge von Myokardinfarkten oder durch Operationen, oder akzessorische Leitungsbahnen stellen optimale Bedingungen für Kreiserregungen dar.

Kreiserregung: Ein Leitungsblock bewirkt im betroffenen Gebiet eine **unidirektionale Leitung**. Es kommt zum **„Reentry“** (Abb. **A-7.1**) des Impulses mit Kreiserregung. Diese ist umso stabiler, je unterschiedlicher die Leitungseigenschaften sind.
Häufige Ursachen sind **Myokardnarben** und akzessorische Leitungsbahnen.

► Merke. **Bradykarde** Herzrhythmusstörungen beruhen auf der verzögerten oder fehlenden Erregungsbildung bzw. -leitung.**Tachykarde** Herzrhythmusstörungen gehen entweder auf eine gesteigerte Automatie bzw. zusätzliche Automatiezentren oder Reentry-Mechanismen zurück.

► Merke.

7.2 Klinik

7.2 Klinik

*A. Schuchert, K.-H. Kuck, S. Ernst**

Die individuelle Wahrnehmung einer Herzrhythmusstörung variiert von Patient zu Patient ganz erheblich. Die akuten Beschwerden wie Palpitationen, Schwindel oder eingeschränkte Belastbarkeit führen den Patienten dazu, ärztlichen Rat zu suchen, verbunden mit der Angst vor erneuten Beschwerden.
Typische Beschwerden bei Herzrhythmusstörungen sind **Palpitationen**, d. h. die unangenehme Wahrnehmung eines kräftigeren, unregelmäßigen oder schnellen Herzschlages sowie gelegentlich eines aussetzenden Herzschlages und von Herzrasen, ferner **Schwindel, (Prä-)Synkope** („Schwarzwerden“ vor den Augen), **Dyspnoe** und **verminderte Leistungsfähigkeit**. Häufig sind die Beschwerden durch zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankungen zu erklären. Ohne Beschwerden (**asymptomatisch**) gehen vor allem intermittierende Bradykardien, Vorhofflimmern und nicht anhaltende Tachykardien einher. Andere Patienten bemerken bereits einzelne Extrasystolen. Eine junge Patientin mit supraventrikulären Tachykardien wird diese als schnelles **Herzrasen** bemerken. Der Patient mit kritischer Koronarstenose wird hingegen bei gleicher Herzfrequenz **Anginasymptome** äußern, und bei schlechter linksventrikulärer Funktion vielleicht schnell bis zur Synkope dekompensieren.
Bei Tachykardien kann eine begleitende Polyurie auftreten.
Ein **akuter Herz-Kreislauf-Stillstand** kann sowohl Folge von tachykarden HRST (z. B. Kammertachykardie, -flimmern) als auch bradykarden HRST (z. B. Asystolie bei akut einsetzendem AV-Block III. Grades ohne ausreichenden ventrikulären Ersatzrhythmus) sein.

Herzrhythmusstörungen werden von den Patienten ganz unterschiedlich wahrgenommen.

Typische Symptome bei HRST sind **Palpitationen, Schwindel, Thoraxschmerz, (Prä-)Synkope, Dyspnoe und Schwäche**, v. a. wenn eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegt. Manche Patienten bleiben **asymptomatisch** (v. a. bei intermittierenden Bradykardien). Junge, gesunde Patienten tolerieren akute Herzrhythmusstörungen (z. B. supraventrikuläre Tachykardie) besser als Patienten mit kardialer Grunderkrankung, die u. U. akut dekompensieren und **Anginasymptome** äußern.

Sowohl tachykarde als auch bradykarde HRST können zum **akuten Herzstillstand** führen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

- **paroxysmal** = anfallsartig im Gegensatz zu permanent!
- **idiopathisch** = ohne erkennbare Ursache (gr. idio „eigen, privat, persönlich“, gr. path „Leiden, Schmerz, Krankheit“)!

7.3 Diagnostik

*A. Schuchert, K.-H. Kuck, S. Ernst**

7.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die **anamnestischen** Fragen zur Herzrhythmusstörung beziehen sich auf die **Häufigkeit**, die **Dauer** und die **Umstände** des Auftretens. Dauern **Bradykardien** längere Zeit an, gehen sie häufig auf eine strukturelle Herzerkrankung zurück. Treten sie dagegen kurzfristig auf, handelt es sich oftmals um eine Medikamentennebenwirkung. Beginnt bzw. endet eine **Tachykardie** mit schmalem QRS-Komplex schlagartig, wie beim Einschalten eines elektrischen Gerätes („On-off-Phänomen“) ist dies diagnostisch wegweisend und macht eine AV-Knoten- oder AV-Reentry-Tachykardie sehr wahrscheinlich. Das aktuelle **Alter** und das Alter bei erstmaligen Beschwerden geben ebenfalls Hinweise (bei akzessorischen Leitungsbahnen meist Tachykardien bereits im Kindesalter). Bei **kardiochirurgischen Eingriffen** in der Anamnese ist die Kenntnis des Zugangsweges bzw. der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine von Bedeutung (OP-Bericht).
Der **Untersuchungsbefund** ist bis auf die Pulsveränderung (Bradykardie, Tachykardie, absolute Arrhythmie) häufig unauffällig. Bei paroxysmalen **Herzrhythmusstörungen** ist der Herzrhythmus zwischen zwei Attacken unauffällig. Gelegentlich kann bei permanenter Bradykardie der Blutdruck infolge des höheren Schlagvolumens erhöht sein. Wichtig ist, nach einer kardialen **Grunderkrankung** (KHK, akuter Myokardinfarkt, Aortenvitium, Kardiomyopathie) zu fahnden.

► Merke. Bei der körperlichen Untersuchung sollte nach einer kardialen Grunderkrankung gesucht werden!

7.3.2 Apparative Diagnostik

Die apparative Diagnostik von Herzrhythmusstörung umfasst **nichtinvasive** und **invasive Maßnahmen**, die individuell für den jeweiligen Patienten ausgewählt werden und sich an den klinischen Beschwerden und dem körperlichen Untersuchungsbefund orientieren. Neben der Rhythmusdiagnostik sollten weitergehende Untersuchungen erwogen werden, insbesondere, wenn eine relevante kardiale Grunderkrankung vermutet wird, inkl. transthorakaler und transösophagealer Echokardiografie, [TEE] (S. 55), 3-D-Bildgebung wie Kardio-CT oder Kardio-MRT (s. Abb. **A-4.7**) sowie invasiver Koronardiagnostik (S. 59).

12-Kanal-Elektrokardiografie (EKG)

Das 12-Kanal-EKG (S. 52) während einer akuten HRST ist das **wichtigste diagnostische Werkzeug** zur Beurteilung einer Herzrhythmusstörung. Zuerst wird ein 12-Kanal-EKG in Ruhe durchgeführt. Der Vergleich mit einem EKG, das die Herzrhythmusstörung dokumentiert, führt unter Berücksichtigung der sorgfältig erhobenen Anamnese häufig bereits zur richtigen Diagnose.
Der Ablauf der Erregungsausbreitung im 12-Kanal-EKG lässt sich auf das Herz übertragen und ermöglicht so eine Lokalisationsdiagnostik des Ursprungsortes bzw. der Fortleitung einer Kreiserregung (Abb. **A-7.2**).
Bei permanenten Bradykardien lässt sich deren Art im Ruhe-EKG bestimmen. Bei Patienten mit intermittierenden Bradykardien, vor allem, wenn sie bei der Untersuchung beschwerdefrei sind, kann die Erregungsausbreitung und -rückbildung im Ruhe-EKG unauffällig sein.

7.3 Diagnostik

7.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Wichtig sind Fragen nach **Häufigkeit, Dauer** und **Umständen** der HRST.
Lang anhaltende **Bradykardien** sprechen für strukturelle Herzerkrankungen, kurzfristige für Medikamentennebenwirkungen.
AV-Knoten- oder Reentry-**Tachykardien** beginnen und enden oft schlagartig („On-off-Phänomen“).
Alter und exakte Angaben zu kardialen Grunderkrankungen bzw. zu **kardiochirurgischen Eingriffen** sind diagnostisch wegweisend.

In der **Untersuchung** fallen Pulsanomalien und bei Bradykardie evtl. reaktive Hypertonie auf. Bei paroxysmalen **HRST** ist der Rhythmus zwischen den Attacken unauffällig. Nach kardialen **Grunderkrankungen** sollte gefahndet werden.

► Merke.

7.3.2 Apparative Diagnostik

Die Rhythmusdiagnostik wird bei V. a. eine kardiale Grunderkrankung individuell um **nichtinvasive** und **invasive** apparative **Maßnahmen** erweitert (inkl. TTE, TEE, 3-D-Bildgebung, Koronarangiografie etc.).

12-Kanal-Elektrokardiografie (EKG)

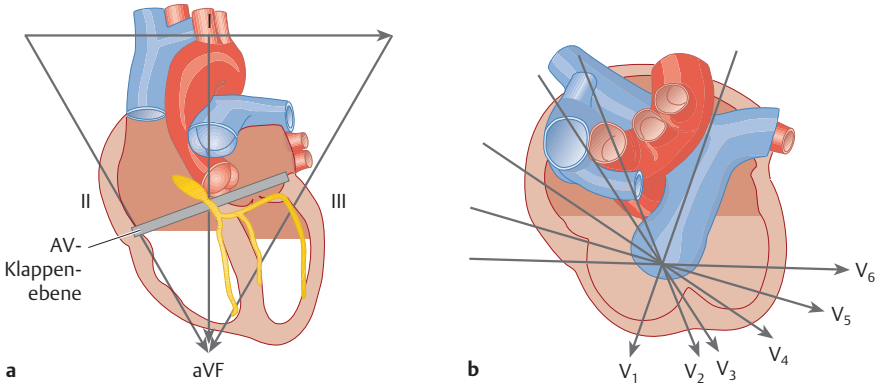
Das 12-Kanal-EKG während einer akuten HRST ist das **wichtigste diagnostische Werkzeug** zur Beurteilung einer Herzrhythmusstörung.

Das EKG ermöglicht die Lokalisation (Abb. **A-7.2**) von Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen, die während der Aufzeichnung auftreten.

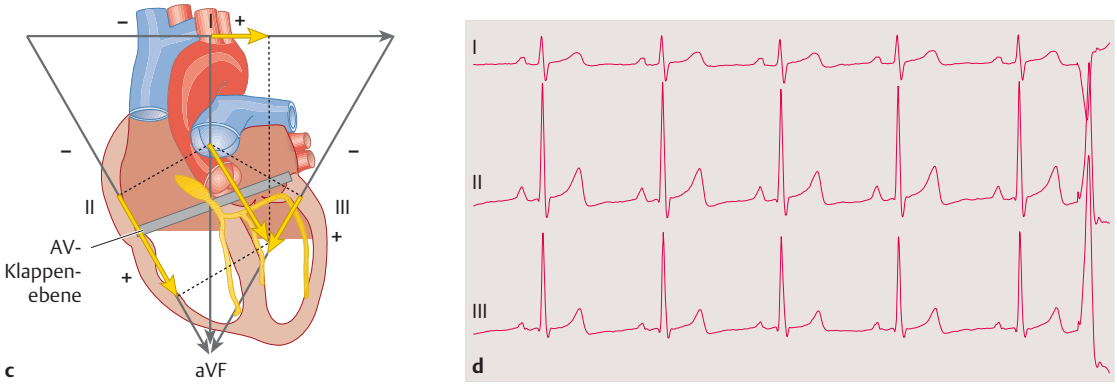
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

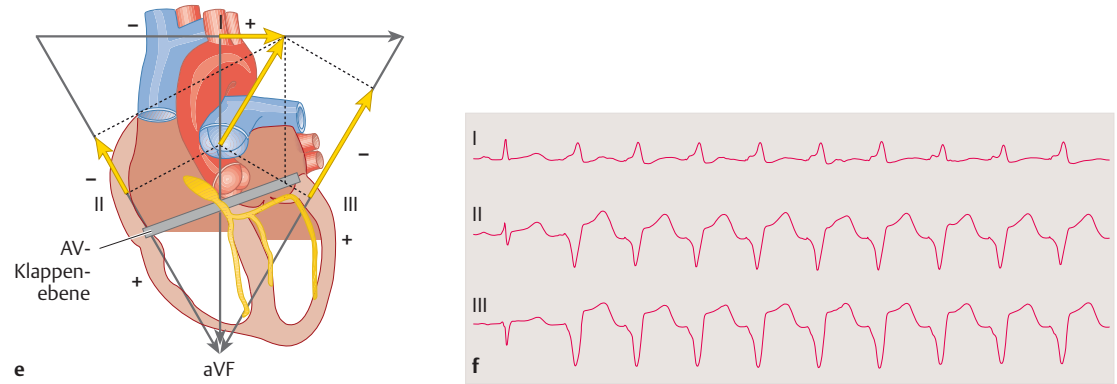
A-7.2 Lokalisationsdiagnostik einer Herzrhythmusstörung im Oberflächen-EKG



a+b A.-p.-Projektion des Herzens mit darauf projiziertem Einthoven-Dreieck (**a**). Für die Horizontalebene kann analog der Vektor der Brustwandableitungen (V_1–V_6) herangezogen werden (**b**). Bei positiver Amplitude im EKG wird der Vektor parallel zur Ableitung in Richtung auf die jeweilige Pfeilspitze aufgetragen. Bei negativer Amplitude ebenfalls parallel, aber entgegen der Vektorenrichtung. Ist in einer Ableitung kein Signal zu sehen (die Amplitude also gleich null), steht der resultierende Vektor senkrecht auf dieser Ableitung.



c+d Beispiel der Sinusknotenaktivierung: Früheste atriale Aktivierung im Sinusknotenareal (am Übergang von oberer Hohlvene und rechtem Vorhof) führt zu einer Vorhofaktivierung von oben nach unten und von rechts nach links (gelber Pfeil). Die Übertragung auf die Einthoven-Ableitung ergeben die Vektoren (**c**) bzw. die Polarität der P-Welle der korrespondierenden EKG-Ableitung: Beispiel SR-EKG mit positivem P in Ableitung I, II und III (**d**).



e + f Beispiel einer ventrikulären Extrasystole aus der Spitze des rechten Ventrikels (z. B. Stimulation durch Ventrikelsonde nach Herzschrittmacher-Implantation):
Elektrische Erregung der Herzkammern von unten nach oben und von rechts nach links (gelber Pfeil in **e**). Resultierende Polarität des QRS-Komplexes in den Ableitungen I, II und III (äußere gelbe Pfeile) (**f**).
Im Umkehrschluss dieser Übertragung der Polarität der einzelnen EKG-Ableitungen, kann so der Ursprungsort einer fokalen Herzrhythmusstörung oder der Austrittspunkt einer Kreiserregung lokalisiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Werden **vital bedrohliche Rhythmusstörungen** vermutet, ist der Patient stationär aufzunehmen, der Herzrhythmus mittels **Monitor** (z. B. auf einer Intensivstation) zu überwachen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Bei den übrigen Patienten kann je nach klinischer Einschätzung die Rhythmusabklärung stationär oder ambulant erfolgen.

Diagnostische Tricks

Bei HRST ist umgehend ein EKG zu schreiben („EKG im Anfall"). Bei einer Schreibgeschwindigkeit von 25 mm/s anstelle von 50 mm/s lassen sich die P-Wellen bei Vorliegen einer Tachykardie besser detektieren.
Die Karotissinusmassage (S. 238) (Abb. **A-7.3**) eignet sich als **vagales Manöver** zur Beendigung von supraventrikulären **Tachykardien**, zur Demaskierung von P-Wellen bei Vorhoftachykardie und zur Diagnostik eines hypersensitiven Karotissinus bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen.

Die **Karotissinusmassage** (Abb. **A-7.3**) sollte unter EKG-Überwachung durchgeführt werden. Zuvor sind Stenosegeräusche über den Karotiden auskultatorisch auszuschließen.

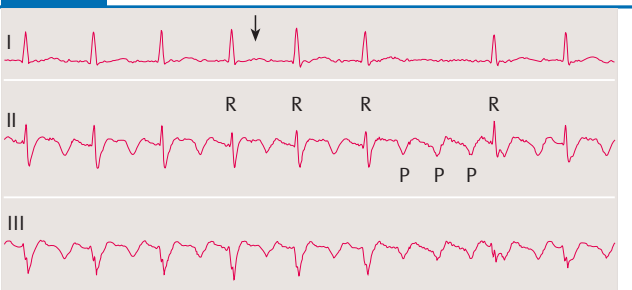
Adenosin (S. 154) i. v. bewirkt einen AV-Block.

Diagnostische Tricks

Bei Vorliegen einer HRST ist sogleich ein 12-Kanal-EKG zu schreiben („EKG im Anfall"), da sich nur anhand der EKG-Dokumentation die Art bestimmen und damit die Therapie sicher festlegen lässt. Bei einer Schreibgeschwindigkeit von 25 mm/s anstelle von 50 mm/s lassen sich die P-Wellen bei Vorliegen einer Tachykardie besser detektieren.
Verschiedene diagnostische Tricks haben sich in der Praxis bei Patienten mit laufenden **Tachykardien** und kontinuierlicher EKG-Überwachung bewährt: Durch **vagale Manöver** (Valsalva-Manöver, Karotissinusdruck etc.) können Sinusknoten-, Vorhof- und AV-Knoten-Erregung beeinflusst werden. Dies führt entweder zur Terminierung der Tachykardie (vor allem bei Sinusknoten-, AV-Knoten- oder AV-Reentry-Tachykardien) oder erlaubt die transiente Verlängerung der AV-Überleitung und damit die Demaskierung von P-Wellen bei Vorhoftachykardie.
Bei der **Karotissinusmassage** (S. 238) sind die Auskultation zum Ausschluss etwaiger Stenosegeräusche und die einseitige, ca. 5-sekündige Massage (nicht Kompression) unter EKG-Überwachung angeraten (Abb. **A-7.3**). Der Test ist auch geeignet, um bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen die Diagnose eines hypersensitiven Karotissinus-Syndroms zu stellen.
Pharmakologisch ist der Effekt der AV-Blockierung durch intravenöse Injektion von Adenosin (S. 154) zu erzielen.

⊙ A-7.3

⊙ A-7.3 **Karotissinusmassage**



Typisches Vorhofflattern mit 2 : 1-AV-Überleitung und Demaskierung der P-Wellen bei höhergradiger AV-Überleitung (↓ = Zeitpunkt der Massage).

Differenzialdiagnosen

Bei **bradykarden** HRST sind die PP-, RR-Intervalle und das P-R-Verhältnis zu beachten.

Supraventrikuläre versus ventrikuläre Tachykardie: Bei QRS-Dauer > 120 ms muss eine ventrikuläre von einer AV-assoziierten oder supraventrikulären Tachykardie abgegrenzt werden (Tab. **A-7.2**).

► Merke.

Vorhoftachykardien: Abb. **A-7.4**.

Differenzialdiagnosen

Bradykardie: Zur Auswertung bradykarder Herzrhythmusstörungen sind besonders die PP-, RR-Intervalle sowie das Verhältnis zwischen P- und R-Welle zu beachten.
Supraventrikuläre versus ventrikuläre Tachykardie: Als einfachster Leitsatz lässt sich die **QRS-Komplex-Dauer**, gemessen in mehreren Ableitungen, anführen. Tachykardien mit **schmalem** QRS-Komplex sind supraventrikuläre Tachykardien, während bei Tachykardien mit **breitem** QRS-Komplex (QRS-Dauer mehr als 120 ms; Breitkomplextachykardie) differenzialdiagnostisch eine Kammertachykardie (Tab. **A-7.2**) von einer AV-assoziierten oder einer supraventrikulären Tachykardie mit aberranter AV-Überleitung unterschieden werden muss. Bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (z. B. KHK) ist von einer Kammertachykardie auszugehen.

► Merke. Lässt sich keine sichere Diagnose stellen, ist im Zweifel von einer **ventrikulären Herzrhythmusstörung** auszugehen, um so das Gefährdungspotenzial des Patienten eher zu über- denn zu unterschätzen.

Vorhoftachykardien: s. Abb. **A-7.4**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

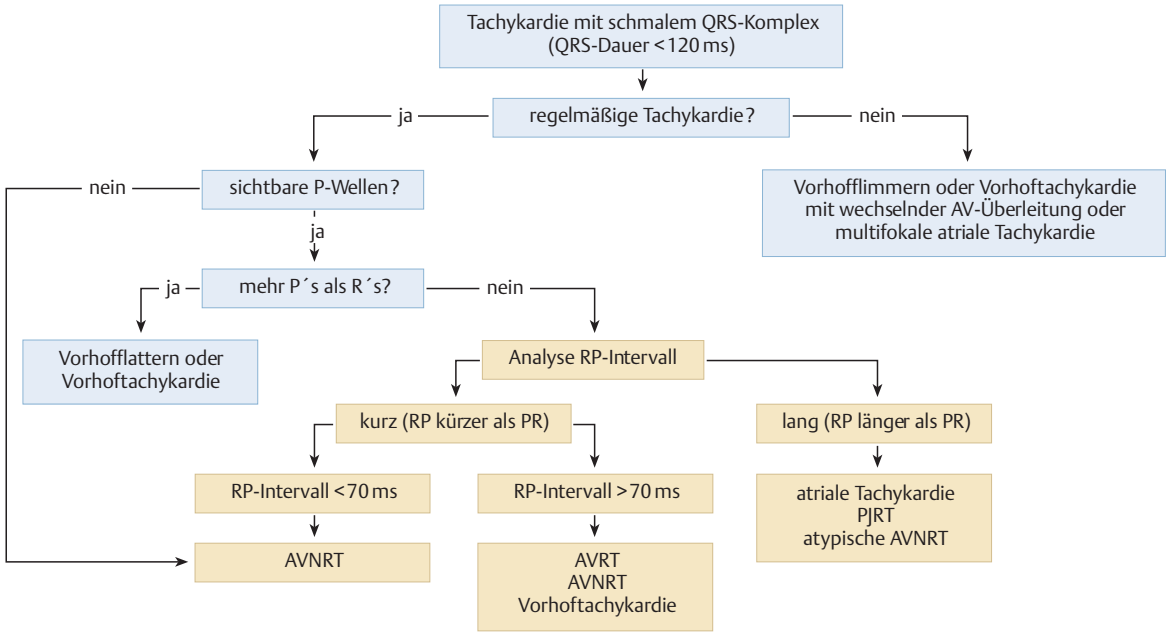
A-7.2 Differenzialdiagnose tachykarder Herzrhythmusstörungen

Typische Zeichen im 12-Kanal-EKG während einer Tachykardie, die für einen ventrikulären Ursprung sprechen, sind:

- QRS-Komplex-Dauer von mehr als 140 ms (ohne antiarrhythmische Therapie)
- AV-Dissoziation (PP-Intervall unabhängig vom RR-Intervall) oder wechselnde retrograde Überleitung auf die Vorhöfe
- stark überdrehter Lagetyp
- Konkordanz der QRS-Ausschläge in den Brustwandableitungen (entweder alle QRS-Komplexe negativ oder alle positiv)
- R zu S-Nadir (Tiefpunkt der R-Zacke zum Beginn von S) in V_1–V_2 > 70 ms
- verbreiterte QRS-Komplexe, die jedoch nicht dem typischen Bild eines Links- oder Rechtsschenkelblockes entsprechen (z. B. monophasischer QRS-Komplex in V_1, QS in V_6, QR in V_4–V_6).

Beweisend für das Vorliegen einer ventrikulären Tachykardie ist das vereinzelte Auftreten von QRS-Komplexen, die um einige Millisekunden vorzeitig mit schmalem QRS-Komplex (**„capture beats“**) auftreten. Diese Schläge werden erklärt durch Fusion bzw. komplette Erregung der Kammern durch Vorhofaktionen mit AV-Knoten-Überleitung, die zu einem Zeitpunkt das Kammermyokard erregen, zu dem die Kammern nicht refraktär sind.

A-7.4 Differenzialdiagnose supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen



AVNRT = AV-Knoten-Reentry-Tachykardien
AVRT = AV-Reentry-Tachykardie
PJRT = permanent junctional reciprocating tachycardia

Belastungs-EKG

Bei dem seltenen Verdacht auf belastungsabhängige Brady- oder Tachykardien ist ein symptomlimitiertes Belastungs-EKG durchzuführen.

Langzeit-EKG

Die Langzeit-EKG-Registrierung erlaubt eine Schlag-für-Schlag-Dokumentation des Herzrhythmus und eignet sich vor allem bei häufigen Herzrhythmusstörungen, insbesondere **Bradykardien**. Der Vorteil der Methode ist, dass alle, auch asymptomatische Herzrhythmusstörungen, erfasst werden. Die Aufzeichnung wird typischerweise über 24 h durchgeführt. Eine 12-Kanal-Ableitung ist technisch möglich, für die meisten rhythmologischen Fragestellungen ist eine 3-Kanal-Registrierung ausreichend. Wichtig ist die simultane Tagebuchaufzeichnung des Patienten bezüglich körperlicher Betätigung, Symptomatik und Medikation, um retrospektiv dokumentierte Herzrhythmusstörungen den Beschwerden zuordnen zu können. Die automatisierte Analyse erlaubt u. a. die Erfassung des **Frequenzspektrums** und der **Tag-Nacht-Variabilität**. Insbesondere bei artefaktreichen Aufzeichnungen und einer Au-

Belastungs-EKG

Bei V. a. belastungsabhängige Brady- oder Tachykardien.

Langzeit-EKG

Das 24-h-LZ-EKG zeichnet kontinuierlich den Herzrhythmus auf und erfasst auch asymptomatische Herzrhythmusstörungen. Bei der Interpretation helfen Tagebuchnotizen des Patienten bzgl. körperlicher Aktivität, Symptomen, Medikamenten etc.
Frequenzspektrum und **Tag-Nacht-Variabilität** können automatisch berechnet werden, der Befund sollte jedoch überprüft werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

todetektion von Bradykardie- oder Tachykardie-Episoden ist die nachträgliche Befundüberprüfung unverzichtbar.
Deutlich schlechter geeignet ist das Langzeit-EKG zur Detektion vereinzelter paroxysmaler Ereignisse.

Ereignisrekorder (event recorder)

Der **externe** Ereignisrekorder dient der Erfassung selten auftretender HRST.
Bei Symptomen legt der Patient den Rekorder auf seine Brust. Das EKG kann telefonisch an ein Auswertungszentrum weitergeleitet werden, das ggf. das Notarztsystem aktiviert.
Dieses Vorgehen ist nur bei **hämodynamisch zu tolerierenden HRST** sinnvoll.
Bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen kann ein Ereignisrekorder **implantiert** werden, der Ereignisse über mehrere Jahre aufzeichnet und wie ein Herzschrittmacher abgefragt wird.

Ereignisrekorder (event recorder)

Zur Dokumentation seltener Herzrhythmusstörungen haben sich Ereignisrekorder bewährt. Ein **externer** Ereignisrekorder kann kontinuierlich das EKG Schlag für Schlag aufzeichnen oder den Patienten nur permanent überwachen und nur diskontinuierlich, meist symptomgesteuert, ein EKG während einer Attacke von Herzrhythmusstörungen aufzeichnen. Bei paroxysmalen Herzrhythmusstörungen legt sich der Patient den meist scheckkartengroßen Rekorder auf die Brust und überträgt das EKG telefonisch an ein Auswertungszentrum. Dieses Vorgehen ist nur bei **hämodynamisch zu tolerierenden Herzrhythmusstörungen** sinnvoll, da der Patient die telefonische Übertragung aktivieren muss. Bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen kann die rhythmogene Genese mithilfe eines **implantierbaren** Ereignisrekorders (= implantable loop recorder = ILR) geklärt werden. Dieses Gerät wird subkutan durch einen Hautschnitt linkspektoral implantiert. Es erfasst kontinuierlich die Herzerregung (Endlosschleife, sog. Loop-Rekoder) und speichert Episoden anhand vorher programmierter Kriterien ab. Der Vorteil der Ereignisrekorder liegt in der bis zu mehreren Jahren betragenden Aufnahmezeit. Der implantierbare Ereignisrekorder wird wie ein Herzschrittmacher abgefragt.

Kipptisch

Siehe Kipptischtest (S. 239).

Kipptisch

Siehe Kipptischtest (S. 239).

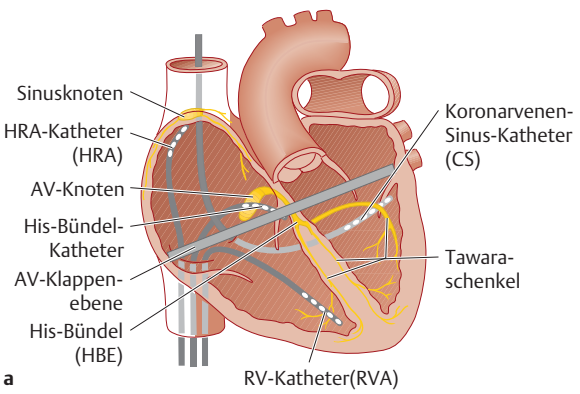
Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

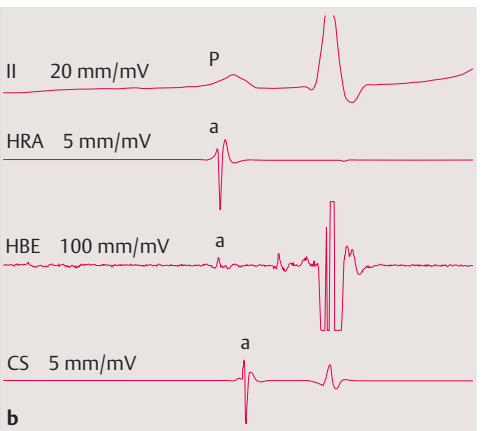
Die invasive EPU wird v. a. in der **Tachykardiediagnostik** eingesetzt. Mittels steuerbaren Elektrodenkathetern und programmierter Stimulation werden **Ursprungsort und Ablauf der Herzerregung** im Sinusrhythmus sowie in der Arrhythmie untersucht (Abb. **A-7.5**). So können z. B. akzessorische Leitungsbahnen dargestellt werden.

Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

Im Rahmen einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) ist es möglich, den **Mechanismus** einer Arrhythmie und deren **Ursprungsort** festzustellen. Bei **Bradykardien** ist eine EPU in seltenen Fällen indiziert. Es werden insbesondere die Sinusknotenerholungszeit und die AV-Leitungszeiten bestimmt (Abb. **A-7.5**). Bei dokumentierten oder vermuteten **Tachykardien** werden mithilfe von steuerbaren Elektrodenkathetern der Ablauf der Herzerregung während Sinusrhythmus und Arrhythmie untersucht und durch programmierte Stimulation die Leitungseigenschaften zwischen Vorhöfen und Ventrikeln (z. B. akzessorische Leitungsbahnen) identifiziert.

A-7.5 Invasive elektrophysiologische Untersuchung (EPU)





a Bei einer EPU werden solide Elektrodenkatheter zu strategisch wichtigen Positionen innerhalb des Herzens über venöse Punktionen (meist von femoral) vorgebracht. Typische Positionen sind das Areal des His-Bündels (HBE), innerhalb des Koronarvenensinus (CS, in unmittelbarer Nähe zum linken Vorhof), der Spitze des rechten Ventrikels (RVA) und nahe dem Sinusknoten (HRA). Von den Elektrodenringen der Katheter können intrakardiale Elektrogramme abgeleitet werden, die eine genaue Analyse des Erregungsablaufes gestatten.
b Ableitung von intrakardialen Elektrogrammen während Sinusrhythmus: Beachte das früheste atriale Signal (a) im Vergleich zur P-Welle im Oberflächen-EKG im HRA-Katheter. Der elektrische Impuls aktiviert den rechten Vorhof mit dem interatrialen Septum (a in HBE) und etwas später den linken Vorhof (a in CS). Zusätzlich können durch Elektrostimulation von den verschiedenen Kathetern die individuellen Leitungseigenschaften untersucht werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei besonders komplexen Tachykardien, deren Mechanismus und Lokalisation mithilfe der konventionellen Technik nur schwer oder gar nicht geklärt werden kann, werden mittlerweile **3-dimensionale Mapping-Systeme** (u. U. in Kombination mit 3-D-MRT- oder -CT-Bildgebung) eingesetzt. Sie ermöglichen eine farbcodierte Rekonstruktion des Ablaufes der Herzerregung während der Tachykardie.

Bei komplizierten Tachykardien werden **3-dimensionale Mapping-Systeme** eingesetzt.

7.4 Bradykardien

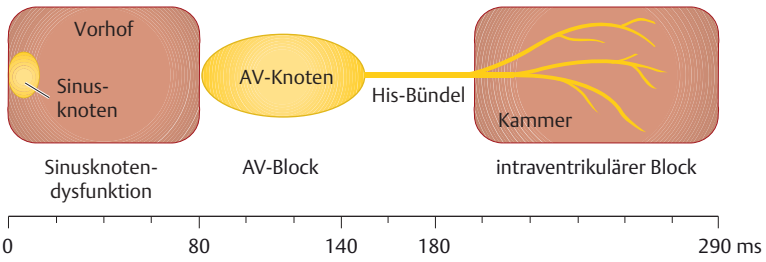
7.4 Bradykardien

A. Schuchert

Eine Übersicht gibt Abb. **A-7.6**.

Abb. **A-7.6**.

A-7.6 Einteilung der Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen



Bradykardien, deren Ursache im Sinusknoten und Vorhof liegen, werden als Sinusknoten-Syndrom zusammengefasst. AV-Blockierungen sind Leitungsstörungen des AV-Knotens. Leitungsstörungen der Tawara-Schenkel führen zu Schenkelblöcken.

7.4.1 Sinusknoten-Syndrom

7.4.1 Sinusknoten-Syndrom

▶ **Synonym.** Syndrom des kranken Sinusknotens (SKS), Sick Sinus Syndrome (SSS)

▶ Synonym.

▶ **Definition.** Unter dem Begriff Sinusknoten-Syndrom werden alle Störungen der Erregungsbildung und -leitung im Sinusknoten zusammengefasst: **Sinusbradykardie, sinuatrialer Block, Sinusarrest** und **Bradykardie-Tachykardie-Syndrom**. Eine enger gefasste Definition besagt, dass klinische Beschwerden wie verminderte Belastbarkeit, Schwindel, Synkope o. Ä. auftreten.

▶ Definition.

Ätiologie: Das Sinusknoten-Syndrom ist überwiegend eine Erkrankung älterer Patienten. Sinuatriale Störungen können Folge einer vasovagalen Reaktion oder einer Digitalis- oder Antiarrhythmikaüberdosierung (insbesondere β-Rezeptoren-Blocker) sein sowie ischämiebedingt beim akuten (Hinterwand-)Infarkt auftreten. Asymptomatische Sinusbradykardien und SA-Blockierungen finden sich auch bei Herzgesunden, insbesondere Jugendlichen und Sportlern.

Ätiologie: Meist sind ältere Patienten betroffen. Sinuatriale Störungen können bei vasovagaler Reaktion, Antiarrhythmikaüberdosierung oder akutem Infarkt auftreten, asymptomatische Sinusbradykardien oder SA-Blöcke auch bei Herzgesunden.

Klinik: Bei persistierender Bradykardie sind die Patienten oft symptomatisch. Häufige Beschwerden sind schnelle Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit und Zeichen der Herzinsuffizienz. Weitere Beschwerden können vermehrte Reizbarkeit, Mattigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Apathie, Vergesslichkeit und Schwindel sein. Präsynkope und Synkope oder sogar der plötzliche Herztod sind hingegen eher typische Symptome bei Patienten mit einem intermittierenden Auftreten der Bradykardie. Die Patienten mit persistierender bzw. intermittierender Bradykardie können auch asymptomatisch sein.

Klinik: Bei persistierender Bradykardie sind die Patienten oft symptomatisch. Häufige Beschwerden sind u. a.: schnelle Erschöpfung, reduzierte Leistungsfähigkeit, Zeichen der Herzinsuffizienz.

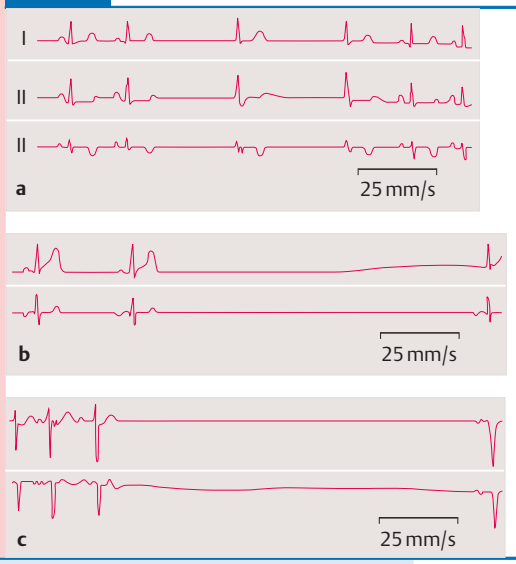
Diagnostik: Im (Langzeit-)**EKG** lassen sich bei den einzelnen Erscheinungsformen voneinander unterscheiden:
Bei **Sinusbradykardie** ist die Sinusfrequenz auf weniger als 60 Schläge/min, im engeren Sinne < 40/min erniedrigt. Nach neuerer Auffassung werden keine Grenzwerte für die Herzfrequenz mehr angegeben, da die Sinusbradykardie in Abhängigkeit vom Alter, vom Trainingszustand und von der Komorbidität eine unterschiedliche Bedeutung besitzt.
Sinuatriale (SA) **Blockierungen** sind Reizleitungsstörungen des Sinusknotens und Vorhofs (Abb. **A-7.7a**, Abb. **A-7.7b**). Entsprechend den höhergradigen AV-Blockierungen werden sie in 3 Grade unterteilt. Wenn beim Vorliegen der Bradykardie Beschwerden auftreten, ist dies die Indikation zu einer Schrittmacherversorgung.

Diagnostik: Die Diagnostik der Bradykardieformen erfolgt mit dem EKG:
Sinusbradykardie = HF < 60 Schläge/min.

Sinuatriale (SA) **Blockierungen** sind Reizleitungsstörungen des Sinusknotens und Vorhofs (Abb. **A-7.7a**, Abb. **A-7.7b**), die entsprechend den höhergradigen AV-Blockierungen in 3 Grade unterteilt werden können.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-7.7 Sinusknoten-Syndrom



a Sinuatrialer Block: EKG eines 80-jährigen Patienten mit rezidivierendem Schwindel. Nach dem 2. Sinusschlag fehlt die weitere Sinusknotenerregung. Es setzt ein AV-Knoten-Ersatzrhythmus ein. Wegen des schmalen QRS-Komplexes ist es in der Nähe des AV-Knotens lokalisiert.

b Vorhofstillstand: Langzeit-EKG-Registrierung eines 50-jährigen Patienten mit Synkopen. Nach dem 2. Komplex fallen P-Wellen und QRS-Komplexe aus. Die nach 4,9 Sekunden wieder einsetzende Vorhoferregung hat keine Beziehung zu den vorausgegangenen PP-Intervallen.

c Bradykardie-Tachykardie-Syndrom: Langzeit-EKG-Registrierung eines 79-jährigen Patienten, der gestürzt ist. Die linke Seite des EKGs zeigt eine schnelle unregelmäßige Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern. Das Vorhofflimmern endet spontan. Es folgt eine Pause von 5,8 Sekunden, bis die erste Sinusaktion einsetzt.

Beim **Bradykardie-Tachykardie-Syndrom** folgt der spontanen Terminierung paroxysmal auftretender tachykarder Vorhofarrhythmien (meistens Vorhofflimmern) eine Sinuspause oder eine Sinusbradykardie (Abb. **A-7.7c**). Beim SKS kann der Frequenzanstieg im **Belastungs-EKG** vermindert sein (**chronotrope Inkompetenz**).

Therapie: Bei einem klaren Zusammenhang zwischen Symptomatik und persistierender Bradykardie ist die **Herzschrittmacher-Implantation** (S. 129) angezeigt. Dies gilt auch für dokumentierte intermittierende Bradykardien.
Da der Schrittmacher beim SKS nicht die Lebenserwartung verbessert, ist er nur bei Patienten mit bradykardiebedingten Beschwerden indiziert.

▶ Klinischer Fall.

Bradykardie-Tachykardie-Syndrom: Wechsel zwischen tachykarden und bradykarden Vorhofrhythmen; insbesondere folgt der spontanen Terminierung paroxysmal auftretender tachykarder Vorhofarrhythmien (meistens Vorhofflimmern) eine Sinuspause über 3 Sekunden oder eine Sinusbradykardie (Abb. **A-7.7c**).
Bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom kann im **Belastungs-EKG** die maximale Herzfrequenz unzureichend ansteigen (< 80 % der altersentsprechenden Herzfrequenz oder < 90 Schläge/min) **(= chronotrope Inkompetenz)**. Ebenso lässt sich die Herzfrequenz nach i. v. Gabe von Atropin ungenügend anheben (Normwerte: Herzfrequenzanstieg > 25 % bzw. 25 Schläge/min).

Therapie: Intermittierende oder persistierende Sinusbradykardien, Sinusknotenstillstände und/oder sinuatriale Leitungsstörungen, die zu **klinischen Beschwerden** wie Leistungsminderung, Herzinsuffizienz, Schwindel und Synkope führen, machen eine **Schrittmacherversorgung** (S. 129) unbedingt notwendig. Eine klare Indikation besteht bei einer symptomatischen Bradykardie, die durch eine nicht absetzbare Medikation verursacht wird. Eine **relative Indikation** liegt bei den oben aufgeführten Rhythmusstörungen vor, wenn sie in fraglicher Beziehung zu den klinischen Beschwerden stehen und wenn intermittierende asymptomatische Pausen > 6 s nachgewiesen wurden. Keine Indikation ist eine Bradykardie (auch < 40/min) ohne Beschwerden. Die Implantation eines Schrittmachers verbessert bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom die Beschwerden, nicht aber die Lebenserwartung.

▶ Klinischer Fall. Ein 69-jähriger Patient klagt seit 6 Monaten über rezidivierenden Schwindel. Die beim Hausarzt mehrfach durchgeführten Ruhe-EKGs sind unauffällig. Weder die internistische noch die neurologische Untersuchung ergeben einen hinweisenden Befund. Ebenso zeigt das erste Langzeit-EKG nur einen normofrequenten Sinusrhythmus. Während der zweiten Langzeit-EKG-Registrierung verspürt der Patient erneut kurzfristig Schwindel. Der Ausschrieb zu diesem Zeitpunkt belegt einen intermittierenden Sinusknotenstillstand für 9 Sekunden. Nach Versorgung mit einem Schrittmacher (S. 129) ist der Patient beschwerdefrei.

7.4.2 Atrioventrikuläre (AV-) Blockierungen

▶ Definition.

7.4.2 Atrioventrikuläre (AV-)Blockierungen

▶ Definition. Atrioventrikuläre Blockierungen sind Leitungsstörungen des AV-Knotens. Nach dem EKG-Befund werden sie in 3 Grade eingeteilt.

Ätiologie: Häufige Ursachen sind eine **Fibrose** des Reizleitungssystems oder ein akuter Herzinfarkt. Seltenere Ursachen sind Antiarrhythmika, Herzglykoside, Elektrolytverschiebungen, strukturelle Herzerkrankungen wie Aortenklappenstenose, Herzoperationen, u. a.

Ätiologie: Meist liegt der AV-Blockierung eine **Fibrose** des AV-Knotens bzw. Reizleitungssystems zugrunde. Ischämisch bedingte AV-Blockierungen finden sich vor allem beim akuten Hinterwandinfarkt. Seltenere Ursachen sind Behandlung mit Antiarrhythmika und Herzglykosiden, Elektrolytverschiebungen (z. B. Hyperkaliämie), Aortenklappenstenose, Kardiomyopathie, rheumatische oder virale Myokarditis, der angeborene AV-Block und AV-Blockierungen nach herzchirurgischen Eingriffen, der transarterielle Aortenkla

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. AV-Blockierungen I. Grades und II. Grades Typ I (s. u.) werden auch bei Jugendlichen und Sportlern beobachtet. Höhergradige AV-Blockierungen sind Erkrankungen des älteren Menschen.

Klinik: Siehe Klinik Herzrhythmusstörungen (S. 117).

Diagnostik: Nach den **EKG-Befunden** werden unterschieden:
AV-Block I. Grades: Jeder P-Welle folgt ein QRS-Komplex; die **PQ-Zeit** ist **länger als 0,2 Sekunden** (= 200 ms).
AV-Block II. Grades Typ I (Wenckebach oder Mobitz I): Die **PQ-Zeit verlängert sich mit jeder Herzaktion** bis zu einem Maximalwert, nach dem die AV-Überleitung ausfällt (**Wenckebach-Periodik**). Der folgende, wieder übergeleitete erste Schlag hat die kürzeste PQ-Zeit (Abb. **A-7.8**).
AV-Block II. Grades Typ II (Mobitz II): Die Blockierung einer oder selten auch mehrerer P-Wellen folgt **ohne Verlängerung der PQ-Zeit**. Eine Verhältniszahl gibt den Blockierungsgrad an (Zahl der P-Wellen: Zahl der übergeleiteten QRS-Komplexe; z. B. 3 : 2-Blockierung heißt, von 3 P-Wellen werden 2 Aktionen auf die Kammer übergeleitet, Abb. **A-7.9**).
AV-Block III. Grades (**totaler AV-Block**): Die Überleitung vom Vorhof auf die Kammer ist **komplett unterbrochen**. Es besteht eine Asystolie, bis ein ventrikuläres Ersatzzentrum das Herz depolarisiert (Frequenz etwa 40 Schläge/min). Vorhof und Kammer schlagen nun unabhängig voneinander (**AV-Dissoziation**,Abb. **A-7.10a**). Liegt das Ersatzzentrum (S. 35) im Bereich des His-Bündels, beträgt die Herzfrequenz 50–60 Schläge/min (Abb. **A-7.10b**).

► Merke.

Klinik: Siehe Klinik Herzrhythmusstörungen (S. 117).
Diagnostik: Beim **AV-Block I. Grades** ist die **PQ-Zeit über 0,2 Sekunden** (= 200 ms) verlängert.
Beim **AV-Block II. Grades Typ I** verlängert sich die **PQ-Zeit mit jeder Herzaktion**, bis eine AV-Überleitung ausfällt (Abb. **A-7.8**).

Beim **AV-Block II. Grades Typ II** liegt eine intermittierende Blockierung der AV-Überleitung vor, die **PQ-Zeit verlängert sich** dabei **nicht** (Abb. **A-7.9**).

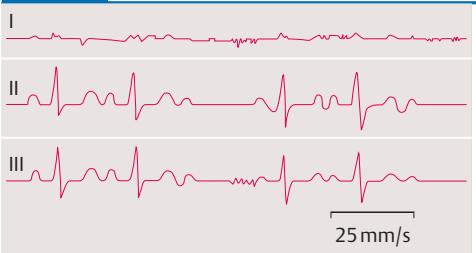
Ein **AV-Block III. Grades** bedeutet die **komplette** Blockierung der AV-Knoten-Leitung. Es besteht eine Asystolie, bis ein ventrikuläres Ersatzzentrum das Herz erregt (Abb. **A-7.10b**). Vorhof und Kammer schlagen unabhängig voneinander (**AV-Dissoziation**, Abb. **A-7.10a**).

A-7.8 AV-Block II. Grades Typ I



Regelmäßige PP-Intervalle (I). Nach der 1. P-Welle ist die PQ-Zeit am kürzesten. Sie nimmt bei den folgenden Aktionen kontinuierlich zu, bis die Überleitung nach der 3. P-Welle ausfällt. Die folgende Aktion hat wieder die gleiche kurze PQ-Zeit wie die erste. Die 3. P-Welle wird von der T-Welle überdeckt und ist schwer zu erkennen. Die Periodik wiederholt sich von der 4. bis zur 6. und von der 7. bis 9. P-Welle.

A-7.9 AV-Block II. Grades Typ II mit 3 : 2-Überleitung



Ruhe-EKG einer 76-jährigen Patientin mit Synkope. Regelmäßige PP-Intervalle. Der 1. und 2. P-Welle folgt ein QRS-Komplex mit einer PQ-Zeit von 0,2 ms. Ohne Verlängerung der PQ-Zeit fehlt der QRS-Komplex nach der 3. P-Welle. Es werden von 3 P-Wellen 2 übergeleitet, somit liegt eine 3 : 2-Überleitung vor.

A-7.9

A-7.10 AV-Block III. Grades



a Ruhe-EKG eines 55-jährigen Patienten, der seit 2 Monaten über Leistungsschwäche vor allem bei Belastung klagt. Regelmäßige PP-Intervalle. Regelmäßige RR-Intervalle mit einem schmalen QRS-Komplex. Vorhof und Kammer schlagen unabhängig voneinander (= **AV-Dissoziation**). Dies ist typisch für den AV-Block III. Grades, bei dem die Leitung über den AV-Knoten völlig unterbrochen ist.
b Ruhe-EKG einer 87-jährigen Patientin mit bekannter Aortenstenose. Das EKG wurde zur Abklärung neu aufgetretenen Schwindels geschrieben und zeigt einen AV-Block III. Grades. Der ventrikuläre Ersatzrhythmus hat eine Frequenz von 49/min und einen breiten QRS-Komplex.

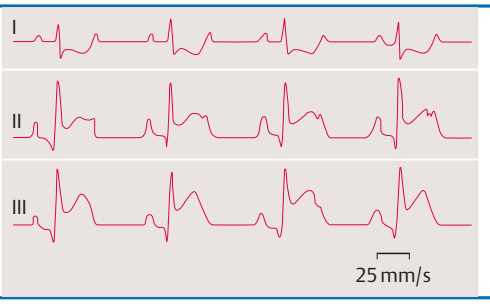
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 62-jähriger Patient ruft 30 Minuten nach Beginn heftigster thorakaler Schmerzen den Notarzt. Bei dessen Ankunft ist der Patient kaltschweißig mit einer Herzfrequenz von 40 Schlägen/min und einem Blutdruck von 100/70 mmHg. Atropin i. v. (1 mg) hebt die Herzfrequenz nicht an. Erst nach Orciprenalin-Gabe (0,5 mg i. v.) steigt die Herzfrequenz auf 50 Schläge/min. Das Aufnahme-EKG in der Klinik zeigt einen akuten Hinterwandinfarkt und einen AV-Block II. Grades Typ II mit 2 : 1-Überleitung (Abb. **A-7.11**). Eine Stunde nach Schmerzbeginn wird eine Herzkatheter-Intervention durchgeführt. Daraufhin bilden sich die ST-Hebungen und der AV-Block in den nächsten 45 Minuten zurück. Es treten im Verlauf keine weiteren AV-Blockierungen mehr auf. Ursache der AV-Blockierung war die unzureichende arterielle Blutversorgung des AV-Knotens aus der rechten Koronararterie.

⊙ A-7.11

⊙ A-7.11 **AV-Block II. Grades Typ II mit 2 : 1-Überleitung bei akutem Hinterwandinfarkt**



Regelmäßige PP-Intervalle. Ein QRS-Komplex folgt nur jeder 2. P-Welle. ST-Hebungen in den Ableitungen II und III entsprechend einem akuten Hinterwandinfarkt.

Therapie: Beim **AV-Block III. Grades** ist die **Schrittmachertherapie** (S. 129) **immer** indiziert, da sie die Prognose verbessert.

Therapie: Bei Patienten mit erworbenem AV-Block III. Grades ist zu prüfen, ob der Block auf Medikamente (β-Blocker) oder eine Hyperkaliämie zurückgeht. Bei anhaltendem AV-Block haben die Patienten ohne Schrittmacherversorgung eine schlechte Prognose. Die **Schrittmacherversorgung** (S. 129) verbessert bei diesen Patienten nicht nur die Beschwerden, sondern auch die Prognose. Bei persistierenden AV-Blockierungen ist die Schrittmacherindikation bei höhergradigen AV-Blockierungen (III. Grades, II. Grades Typ Mobitz) sowohl bei symptomatischen als auch beschwerdefreien Patienten empfohlen, für Letztere aus prognostischer Indikation. Ein persistierender AV-Block II. Grades Typ Wenckebach stellt nur eine Indikation dar, wenn er symptomatisch ist.

Asymptomatische Patienten mit AV-Block II. Grades Typ I oder AV-Block I. Grades benötigen **keinen Schrittmacher**.

Keine Indikation für einen Schrittmacher haben **asymptomatische** Patienten mit AV-Block II. Grades Typ I oder AV-Block I. Grades.

7.4.3 Intraventrikuläre Blockierungen

▶ Definition.

▶ Definition. Unterbrechung oder Verlangsamung der Erregungsleitung in den Tawara-Schenkeln. Liegt die Störung im rechten bzw. linken Tawara-Schenkel, spricht man von**Rechts- bzw. Linksschenkelblock** (RSB, LSB). Leitungsstörungen des linksanterioren Faszikels werden als **linksanteriorer Hemiblock** (LAH) und des linksposterioren Faszikels als **linksposteriorer Hemiblock** (LPH) bezeichnet.

Ätiologie: Der **Rechtsschenkelblock** findet sich bei Herzgesunden oder Rechtsherzbelastung, der **linksanteriore** Hemiblock häufig bei älteren Patienten.

Ätiologie: Ein **kompletter Rechtsschenkelblock** kann bei Herzgesunden bestehen, er kann auch Zeichen einer Rechtsherzbelastung sein. Der **linksanteriore** Hemiblock ist ein häufiger Befund bei älteren Patienten; ein **linksposteriorer** Hemiblock ist selten.

▶ Merke.

▶ Merke. Ein **kompletter Linksschenkelblock** weist häufig auf schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen wie Kardiomyopathie, KHK oder Aortenvitium hin. Der **linksanteriore Hemiblock** führt zu einem überdrehten Linkstyp.

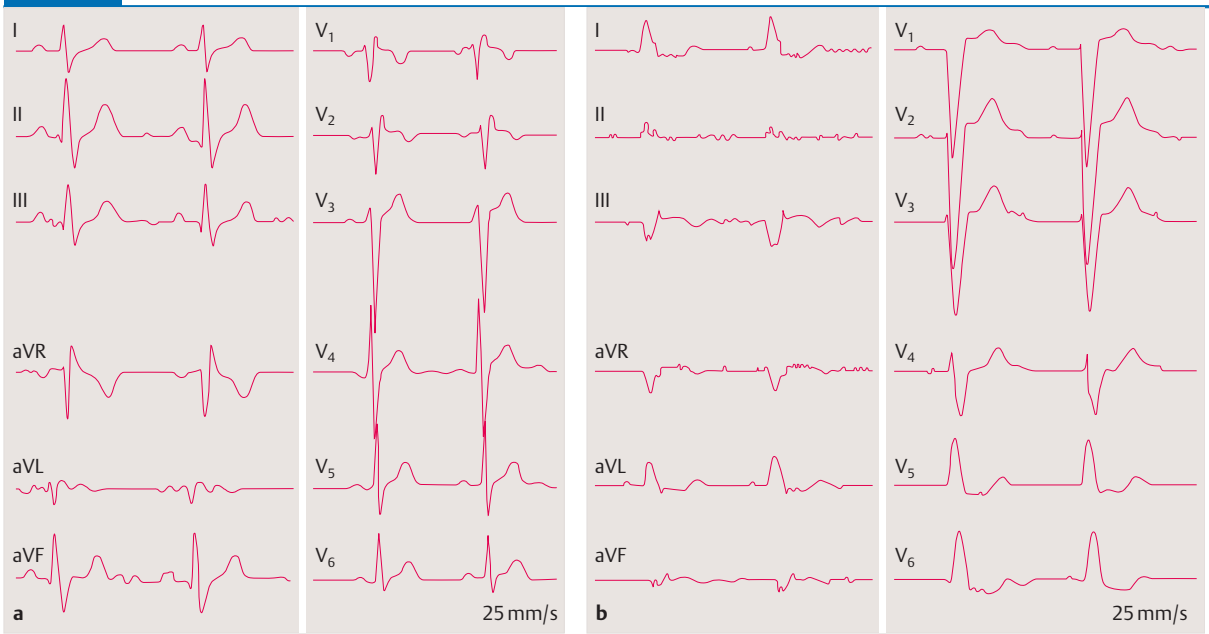
Diagnostik: Im **EKG** zeigt sich ein verbreiterter QRS-Komplex. Bei **> 0,12 s** liegt ein **kompletter Schenkelblock** vor.

Diagnostik: Aufgrund der Blockierung im Tawara-Schenkel muss das Myokard anstelle des speziellen Reizleitungssystems über die Myokardzellen erregt werden. Da die Myokardzellen im Vergleich zum spezifischen Reizleitungssystem langsamer leiten, verzögert sich die Erregungsausbreitung. Im **EKG** ist deshalb der QRS-Komplex verbreitert, bei **> 0,12 s** liegt ein **kompletter Schenkelblock** vor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-7.12 Intraventrikuläre Blockierungen



a **Rechtsschenkelblock:** Ruhe-EKG eines 46-jährigen Patienten mit chronischer Bronchitis. Wegen der Blockierung des rechten Tawara-Schenkels ist die Erregung der rechten Kammer verzögert. Im EKG ist der QRS-Komplex in V_1 M-förmig verbreitert (> 0,12 s) und die größte Negativitätsbewegung in V_1 mit > 0,05 s verspätet. Ein tiefes S zeigen die Ableitungen I und V_6. ST-Strecken-Senkung und T-Negativierungen in den Ableitungen V_1 bis V_3.

b **Linksschenkelblock:** Beim Linksschenkelblock ist die Erregung des linken Ventrikels verzögert. Der QRS-Komplex ist vor allem in den Ableitungen I, aVL und $V_{5–6}$ über 0,12 s plump verbreitert. In den Ableitungen $V_{1–3}$ ist meistens R klein sowie S ungewöhnlich tief und verbreitert. Der Beginn der größten Negativitätsbewegung ist mit > 0,06 s in den Ableitungen $V_{5–6}$ verspätet. ST-Strecke und T-Welle sind den Hauptschwankungen entgegengesetzt.

Rechtsschenkelblock: bedeutet eine verspätete Depolarisation der rechten Herzkammer. Das EKG hat in V_1 einen breiten, gesplitteten QRS-Komplex in M-Form und eine verspätete größte Negativitätsbewegung (> 0,05 s, Abb. **A-7.12a**).
Beim **Linksschenkelblock** sind die QRS-Komplexe der zur linken Kammer gerichteten Ableitungen I, aVL, $V_{5–6}$ positiv und entsprechend in den Ableitungen III, aVF, $V_{1–3}$ negativ. Die QRS-Komplexe in $V_{5–6}$ zeigen meist eine Verplumpung und deszendierende ST-Strecken-Senkungen (Abb. **A-7.12b**).

Therapie: Bei Synkope und Schenkelblock ist bei einer LV-Auswurffraktion < 35 % ein ICD/CRT-D-System angezeigt. Bei einer Auswurffraktion > 35 % sollte eine Karotissinusmassage bzw. eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Ein positiver Befund liegt vor, wenn das HV-Intervall > 70 ms beträgt oder bei inkrementaler Vorhofstimulation ein His-Purkinje-Block 2. bzw. 3. Grades auftritt. Eine Schrittmacherindikation haben auch die Patienten mit alternierendem Schenkelblock. Bei rezidivienden Synkopen sollte vor der Schrittmacherimplantation mit einem implantierbaren Ereignisrekorder eine Symptom-EKG-Korrelation aufgezeichnet werden.

▶ Klinischer Fall. Ein 83-jähriger Patient stürzt aufgrund rezidivierenden Schwindels. Mit dem Krankenwagen wird er in die Notaufnahme gebracht. Der initiale internistische und neurologische Befund ist unauffällig, ebenso die laborchemische Untersuchung. Das Ruhe-EKG zeigt einen AV-Block I. Grades und einen kompletten Rechtsschenkelblock plus linksanterioren Hemiblock (Abb. **A-7.13**). Der Patient erhält einen Schrittmacher.

Beim **RSB** ist der breite QRS-Komplex in V_1 M-förmig gesplittet und die größte Negativitätsbewegung verspätet (Abb. **A-7.12a**).

Beim **LSB** sind die Ableitungen I, aVL, $V_{5–6}$ positiv und III, aVF, $V_{1–3}$ negativ. In $V_{5–6}$ zeigen sich plumpe QRS-Komplexe und deszendierende ST-Senkungen (Abb. **A-7.12b**).

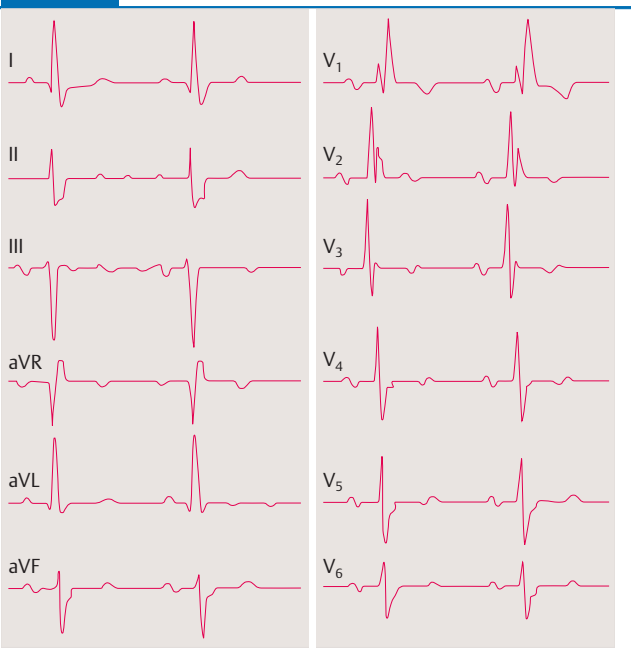
Therapie: Bei Synkope und Schenkelblock ist bei einer LV-Auswurffraktion < 35 % ein ICD/CRT-D-System indiziert. Bei einer Auswurffraktion > 35 % sollte eine Karotissinusmassage bzw. eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Bei Patienten mit alternierendem Schenkelblock besteht ebenfalls eine Schrittmacherindikation.

▶ Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-7.13

A-7.13 Bifaszikulärer Block plus AV-Block I. Grades



Verlängerte AV-Zeit mit 0,24 s (= AV-Block I. Grades). Die elektrische Herzachse ist ein überdrehter Linkstyp.

7.4.4 Karotissinus-Syndrom

7.4.4 Karotissinus-Syndrom

▶ Synonym.

▶ **Synonym.** Syndrom des hypersensitiven Karotissinus

▶ Definition.

▶ **Definition.** Das Karotissinus-Syndrom bedeutet eine **zerebrale Minderdurchblutung** mit Schwindel oder Synkope infolge eines hyperreagiblen Karotissinusreflexes mit Bradykardie (kardioinhibitorischer Typ), Blutdruckabfall (vasodepressorischer Typ) oder beidem (gemischter Typ).

Ätiologie: Arteriosklerotische Veränderungen des Karotissinus führen zu einer Sensibilitätszunahme der Barorezeptoren.

Ätiologie: Kausalfaktoren des Karotissinus-Syndroms sind in erster Linie **arteriosklerotische Veränderungen** der Gefäßwand des Karotissinus, die zu einer Sensibilitätszunahme der Barorezeptoren führen. Betroffen sind vor allem ältere Patienten.

Diagnostik: Das **EKG** zeigt nach Karotissinusmassage oder Kopfwendemanöver einen Sinusarrest, SA-Blöcke oder AV-Blockierungen mit Pausen > 3 s (s. Abb. **A-7.3**).
Therapie: Indiziert ist eine **Schrittmachertherapie** bei durch ein **Karotissinus-Syndrom** ausgelösten rezidivierenden Synkopen.
Eine **relative Indikation** besteht bei unklaren Synkopen mit asymptomatischer Asystolie bei Karotissinusmassage.
Nicht indiziert ist ein Schrittmacher bei asymptomatischen Patienten.

Diagnostik: Im **EKG** treten nach einseitiger Karotissinusmassage über 10 Sekunden oder Kopfwendemanöver ein Sinusknotenstillstand, sinuatriale Blockierungen oder höhergradige AV-Blockierungen mit Pausen von über 3 Sekunden auf (s. Abb. **A-7.3**).

Therapie: Eine **gesicherte Indikation** für die **Schrittmachertherapie** sind **rezidivierende Synkopen**, die eindeutig durch **Irritation** des **Karotissinus** – sowohl spontan als auch durch Karotisdruckmassage und Kopfwendemanöver – ausgelöst werden. Eine **relative** Indikation haben Patienten mit unklaren Synkopen oder Schwindelzuständen, bei denen die Massage des Karotissinus eine Asystolie von mehr als 3 Sekunden ohne Auftreten der Beschwerden verursacht. Der **pathologische Karotissinusreflex asymptomatischer Patienten** sowie der rein **vasodepressorische Typ** des Karotissinus-Syndroms mit fehlender Bradykardie sind **keine** Schrittmacherindikationen.

7.4.5 Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern

7.4.5 Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern

▶ Synonym.

▶ **Synonym.** absolute Bradyarrhythmie

▶ Definition.

▶ **Definition.** Permanentes Vorhofflimmern mit Kammerfrequenzen < 60 Schläge/min. Bei vielen Patienten bleibt die Herzfrequenz auch bei maximaler Belastung < 90 Schläge/min.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiologie: Mehr noch als andere Erkrankungen ist die Bradyarrhythmie mit fortgeschrittener **Kardiomyopathie**, **Vitien** oder **KHK**-assoziiert, welche die Prognose der Patienten bestimmen.

Diagnostik: Im EKG zeigt sich Vorhofflimmern mit **absolut arrhythmischen RR-Intervallen** und einer mittleren Herzfrequenz < 60 Schläge/min (Abb. **A-7.14**).

Therapie: Patienten mit langsamer Kammerfrequenz (z. B. < 40/min) oder langen Pausen (z. B. > 3 s tagsüber und > 4 s nachts) und mit **Symptomen** (zerebrale Minderperfusion, Herzinsuffizienz) sollten einen **Schrittmacher** erhalten. Demgegenüber sind asymptomatische Bradyarrhythmien, im Einzelfall auch mit einer Herzfrequenz < 40 Schläge/min, keine Schrittmacherindikation.

Ätiologie: Bradykardes Vorhofflimmern ist besonders häufig mit **Kardiomyopathien**, **Vitien** oder **KHK** assoziiert.

Diagnostik: Vorhofflimmern mit **absolut arrhythmischen RR-Intervallen** (Abb. **A-7.14**).

Therapie: Eine HF < 40/min oder lange Pausen sollten nur bei **symptomatischen** Patienten mit einem **Schrittmacher** therapiert werden.

A-7.14 **Bradyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern**



Ruhe-EKG eines 73-jährigen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Das EKG zeigt Vorhofflimmerwellen und eine irreguläre Überleitung auf die Kammern. Die Kammerfrequenz ist langsamer als 60 Schläge/min.

A-7.14

7.5 Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen

7.5 Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen

A. Schuchert

Die Behandlung akuter symptomatischer Bradykardien erfolgt entweder **medikamentös**, z. B. mit Atropin bei Sinusbradykardien, mit Orciprenalin (S. 133) bei AV-Blockierungen, oder durch Versorgung mit einer passageren transvenösen Schrittmachersonde bzw. transdermalen Plattenelektroden, die an einen externen **Schrittmacher** angeschlossen werden. Bei Indikation zur Langzeitbehandlung erfolgt die Implantation eines Schrittmachers. Ziele der permanenten Schrittmachertherapie sind, Asystolien zu verhindern und die bradykarde Herzfrequenz anzuheben, um die damit verbundenen Beschwerden wie Schwindel, Synkope, Leistungseinschränkung zu beseitigen und die Prognose des Patienten zu verbessern.

Akute symptomatische Bradykardien werden **medikamentös** oder passager mit einem **externen Schrittmacher** therapiert.
Der permanente Schrittmacher soll Asystolien und Bradykardien verhindern, um die Symptome und die Prognose des Patienten zu verbessern.

7.5.1 Herzschrittmacher

7.5.1 Herzschrittmacher

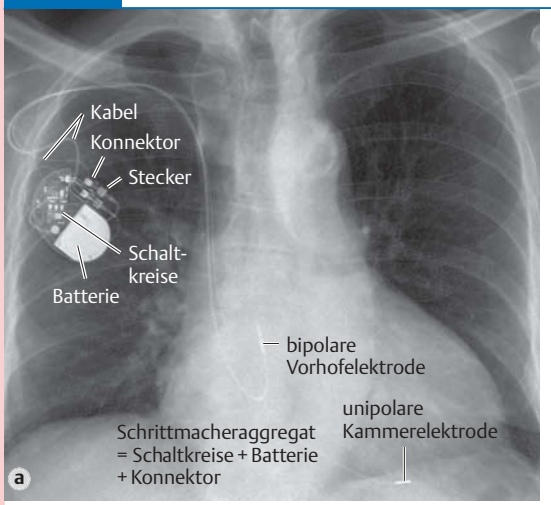
Die Implantation eines Herzschrittmachers ist die effektivste permanente Behandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen. Ein Herzschrittmacher besteht aus elektrischen Schaltkreisen und einer Batterie, beide Komponenten sind von einem Metallgehäuse umgeben. Ferner besitzt der Schrittmacher einen Konnektor, in dem der oder die Stecker der Schrittmachersonden fixiert werden. Schrittmacherelektroden bestehen aus Stecker, Kabel und Elektrodenkopf und verbinden das Herz mit dem Schrittmacheraggregat (Abb. **A-7.15a**).
Heutige Herzschrittmacher sind **Demand-Systeme**, d. h. sie detektieren die intrakardialen Signale und geben nur elektrische Impulse an das Herz ab, wenn die Herzaktionen langsamer als die eingestellte Schrittmacherfrequenz sind.
Die Auflage eines **Magneten** auf den Schrittmacher hebt die Demandfunktion auf; der Schrittmacher stimuliert in dieser Zeit mit starrer Frequenz (Abb. **A-7.15b**). Mit einem **Programmiergerät** lässt sich die aktuelle Einstellung abfragen und die Funktionen heutiger Schrittmacher verändern. Dies erleichtert Überprüfung und Umprogrammierung der Schrittmacher bei den Nachuntersuchungen. Ein implantierter Schrittmacher ist nur so gut wie die individuell vorgenommene Programmierung; die alleinige Überprüfung der Schrittmacherbatterie auf Batterieerschöpfung ist eine unangemessene Nachsorge.
Herzschrittmacher werden üblicherweise rechts- oder linkspektoral in eine Tasche zwischen Muskelfaszie und M. pectoralis (= subfaszial) implantiert; die Schrittmachersonde verläuft über die V. cephalica bzw. V. subclavia zum re

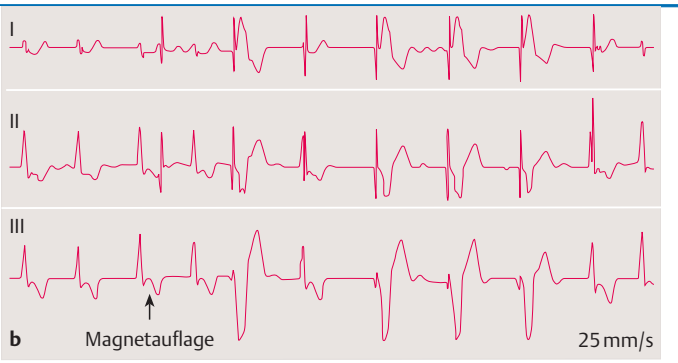
Ein **Magnet** hebt die Demand-Funktion auf; der Schrittmacher stimuliert in dieser Zeit starrfrequent.
Die Funktionen des Schrittmachers lassen sich mit einem **Programmiergerät** abfragen und neu einstellen.

Der Schrittmacher liegt rechts- oder linkspektoral, die Sonde läuft in der V. cephalica oder

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-7.15 Herzschrittmacher





a Bezeichnung der einzelnen Schrittmacherkomponenten.
b VVI-Demand-Schrittmacher: Die Schrittmacherfrequenz ist auf 60 Schläge/min eingestellt. Die Herzfrequenz ist schneller als die Schrittmacherfrequenz, sodass der Schrittmacher keine Impulse abgibt. Die Auflage eines Magneten schaltet die Demand-Funktion aus; der Schrittmacher stimuliert unabhängig von der intrinsischen Herzfrequenz mit seiner Stimulationsfrequenz.

Die Patienten sind im Mittel 73–77 Jahre alt. Sie haben eine weitgehend normale Lebenserwartung.
Die häufigsten SM-Indikationen sind AV-Blockierungen, SKS, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und Bradykardie bei Vorhofflimmern.

Die Patienten haben zum Zeitpunkt der Implantation ein mittleres Alter von 73–77 Jahren, bei weitgehend gleicher Geschlechtsverteilung. Nur 6 % sind bei Erstimplantation jünger als 60 Jahre. Im Durchschnitt überleben die Patienten noch 7–10 Jahre und erreichen eine weitgehend normale Lebenserwartung. Die zur Implantation führenden Rhythmusstörungen sind in 37 % höhergradige AV-Blockierungen, in 34 % ein Sinusknoten-Syndrom bzw. ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und in 21 % Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern.

Schrittmachercode

Ein **Buchstabencode** beschreibt die Arbeitsweise eines Schrittmachers (Tab. **A-7.3**) mit **5 Positionen:**
1 Ort der Stimulation
2 Ort der Detektion
3 Schrittmacherantwort auf ein detektiertes Signal
4 Frequenzadaptation
5 multifokale Stimulation.

Man unterscheidet ventrikuläre **(VVI)**, atriale **(AAI)** und Zweikammerschrittmacher (DDD). Frequenzadaptive Schrittmacher haben ein „R“ in der 4. Position.

Schrittmachercode

Ein **Buchstabencode**, der **5 Positionen** umfasst, beschreibt die möglichen Arbeitsweisen (= Modus) eines Schrittmachers (Tab. **A-7.3**).
Die **1.** Position gibt den Ort der **Stimulation** an, die **2.** Position den Ort der **Detektion**, die **3.** Position die **Schrittmacherantwort** auf ein detektiertes Signal, die **4.** Position das Vorliegen von **Frequenzadaptation** und die **5.** Position, ob der Schrittmacher in Vorhof bzw. Kammer **multifokal stimuliert** (d. h. meistens biventrikulärer Schrittmacher = CRT = kardiale Resynchronisationstherapie). Die Angabe der 4. und 5. Position ist fakultativ. Heute wird der 5. Buchstabe recht selten verwendet und stattdessen von einem CRT-P (Pacemaker) bzw. CRT-D (Defibrillator) gesprochen.
Nach diesem Buchstabencode werden ventrikuläre und atriale Einkammerschrittmacher als **VVI-** bzw. **AAI-Schrittmacher** bezeichnet. Ein **DDD-Schrittmacher** ist ein Zweikammerschrittmacher. Frequenzadaptive Schrittmacher haben ein „R“ in der 4. Position.

A-7.3 Schrittmachercode

1. Position	2. Position	3. Position	4. Position	5. Position
Stimulation	**Detektion**	**Betriebsart**	**Frequenzadaptation**	**multifokale Stimulation**
A = Atrium	A = Atrium	I = Inhibition	R = Rate Modulation	A = Atrium
V = Ventrikel	V = Ventrikel	T = Triggerung	0 = keine Funktion	V = Ventrikel
D = A + V	D = A + V	D = I + T		D = A + V
0 = keine Funktion	0 = keine Funktion	0 = keine Funktion		0 = keine Funktion

Einkammerschrittmacher

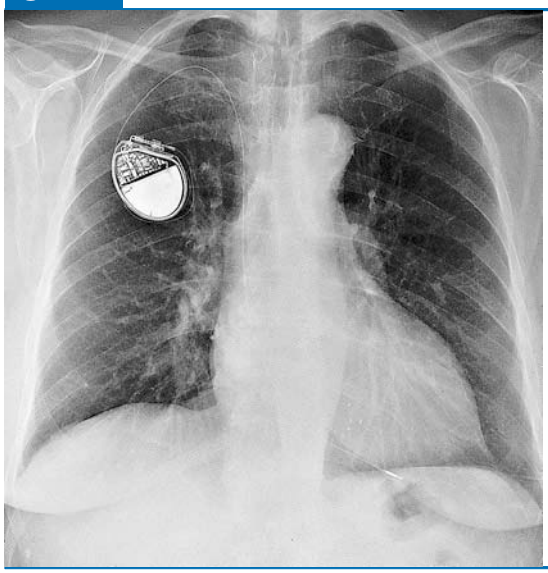
Beim **VVI-System** sind Signaldetektion und Stimulation im **rechten Ventrikel** lokalisiert (Abb. **A-7.16**, Abb. **A-7.17**).

Einkammerschrittmacher

VVI-Systeme sind nur an **eine** Elektrode angeschlossen. Bei VVI-Schrittmachern ist die Sonde am Boden des rechten Ventrikels verankert (Abb. **A-7.16**). Der VVI-Schrittmacher detektiert intrakardiale Ventrikelsignale und stimuliert die **rechte Herzkammer** (Abb. **A-7.17**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

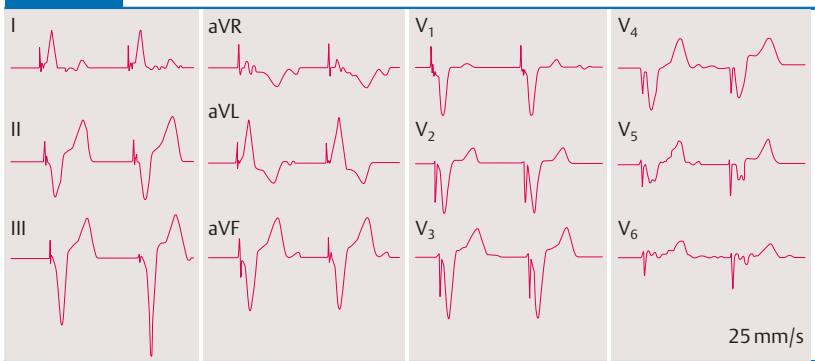
A-7.16 Röntgen-Thorax VVI-Schrittmacher



Das Schrittmacheraggregat projiziert sich auf das rechte Lungenoberfeld. Der Schrittmacher besteht aus einer Batterie und elektrischen Schaltkreisen. Mittels eines Kontaktes ist er mit der Elektrode verbunden. Die Elektrode wurde über die Vena subclavia zum rechten Ventrikel vorgeführt. Die Spitze der Elektrode ist am Boden bzw. in der Spitze des rechten Ventrikels verankert.

A-7.16

A-7.17 EKG VVI-Schrittmacher



Durchgehende Kammerstimulation eines VVI-Schrittmachers. Die Schrittmacherausschläge treten regelmäßig auf. Den Spikes folgt ein linksschenkelblockartig verbreiterter Kammerkomplex mit überdrehtem Linkstyp.

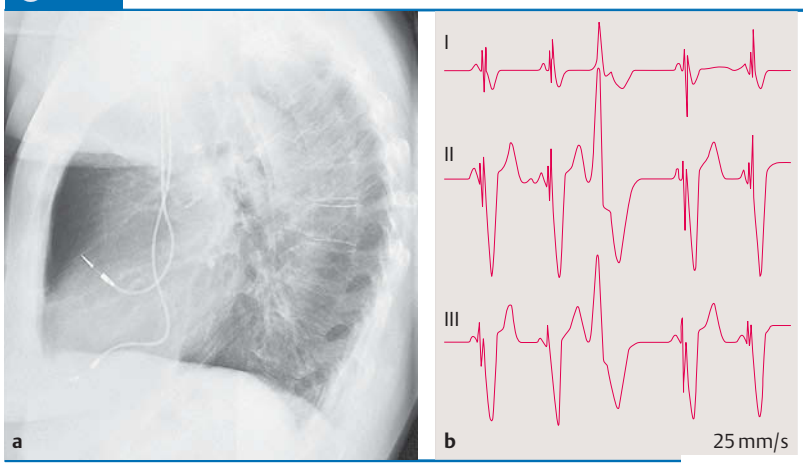
Zweikammerschrittmacher

DDD-Schrittmacher sind an **zwei** Elektroden angeschlossen, von denen sich eine in der rechten Herzkammer und die andere im rechten Vorhof befindet (Abb. **A-7.18a**). DDD-Schrittmacher detektieren und stimulieren sowohl im **Vorhof** als auch in der **Kammer**. Dadurch können die Schrittmacher die Kammer AV-sequenziell mit der detektierten Sinusknotenfrequenz stimulieren (Abb. **A-7.18b**). Die Kammerfrequenz von DDD-Schrittmachern ist somit variabel und liegt zwischen einer festgelegten unteren und oberen Frequenzgrenze. Höhere Kammerfrequenzen bei körperlichen

Zweikammerschrittmacher

DDD-Systeme detektieren und stimulieren mit **zwei** Elektroden sowohl im rechten **Vorhof** als auch in der rechten **Kammer**. So kann die Kammerstimulation auf die Sinusknotenfrequenz abgestimmt werden. Belastbarkeit und Wohlbefinden werden verbessert (Abb. **A-7.18**).

A-7.18 Röntgen-Thorax bei DDD-Schrittmacher



a **Röntgen-Thorax** (seitliche Aufnahme, p.–a. s. Abb. **A-7.15**): Im Unterschied zum Einkammerschrittmacher ist der Zweikammerschrittmacher an zwei Elektroden angeschlossen. Eine Elektrode ist am Boden bzw. in der Spitze des rechten Ventrikels, die andere Elektrode im rechten Vorhof platziert.

b **EKG:** Sinusrhythmus mit regelmäßigen PP-Intervallen. Der Schrittmacher detektiert die Sinusknotenaktion im Vorhof und stimuliert nach einer AV-Zeit-Verzögerung mit dieser Frequenz die Kammer.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

und psychischen Anstrengungen erhöhen die Belastbarkeit und das Wohlbefinden der Patienten, da der Frequenzanstieg der wesentliche Parameter der belastungsinduzierten HZV-Steigerung ist.

Frequenzadaptive Schrittmacher

Frequenzadaptive Schrittmacher (VVIR, DDDR) wandeln **biologische Signale** in elektrische Signale um und heben bei körperlicher Aktivität die Stimulationsfrequenz unabhängig vom Sinusknoten.

Frequenzadaptive Schrittmacher

Frequenzadaptive Schrittmacher (VVIR, DDDR) haben die gleichen Grundfunktionen wie VVI- und DDD-Schrittmacher. Zusätzlich enthalten sie einen Sensor, der **biologische Signale**, wie Körperaktivitäten, aufnimmt und in elektrische Signale umwandelt. Körperliche Anstrengungen erhöhen die biologischen und dadurch die elektrischen Signale. Damit heben frequenzadaptive Schrittmacher unabhängig von der Sinusknotenfrequenz die Vorhof- oder Kammerstimulationsfrequenz an.

Schrittmacherfehlfunktionen

Anamnese und EKG geben Aufschluss über Fehlfunktionen (z. B. fehlende Stimulation, inadäquate Detektion, Schrittmacher-Syndrom).

Schrittmacherfehlfunktionen

Anhaltspunkte für eine Fehlfunktion ergeben sich aus der Anamnese (Palpitationen, Schwindel, Synkope, Dyspnoe), dem Ruhe-EKG oder bei intermittierenden Störungen aus dem Langzeit- oder Belastungs-EKG. Schwerwiegende Fehlfunktionen z. B. aufgrund von Sondendislokation/-bruch sind die fehlende oder ineffektive Schrittmacherstimulation, inadäquate Detektion, das Schrittmacher-Syndrom (retrograde Erregung der Vorhofs von der stimulierten Herzkammer aus; Patienten berichten über Schwindel bis zur Synkope) und lokale Beschwerden vor allem im Bereich der Aggregattasche.

▶ Merke.

▶ Merke. Das beim VVI-Schrittmacher auftretende Schrittmacher-Syndrom kommt beim DDD-Schrittmacher, den heute die meisten Patienten erhalten, sehr selten vor.

7.5.2 Passagere Stimulation

Die passagere Stimulation stellt bei **lebensbedrohlichen Bradykardien** eine ausreichende Herzfrequenz her.

7.5.2 Passagere Stimulation

Die passagere Stimulation soll bei **akut bedrohlichen Bradykardien** rasch die Herzfrequenz wieder anheben (z. B. akuter Herzinfarkt, TAVI). Im Weiteren ist abzuklären, ob nach Behandlung einer Grunderkrankung oder durch Absetzen von Medikamenten die passagere Stimulation weiterhin notwendig ist bzw. die Indikation zur permanenten Schrittmacherversorgung besteht.

Transvenöse Stimulation

Über einen venös eingeführten **Elektrodenkatheter** stimuliert ein externer Herzschrittmacher das Myokard des rechten Ventrikels. Es besteht die Gefahr der Elektrodendislokation, Myokardperforation und Infektion.

Transvenöse Stimulation

Die transvenöse endokardiale Stimulation erfolgt über einen **Elektrodenkatheter**, der über die V. basilica, V. jugularis, V. subclavia oder V. femoralis eingeführt und in der rechten Herzkammer platziert wird. Ein extern angeschlossener Schrittmacher stimuliert darüber das Myokard. Da die Elektroden im Vergleich zu permanent implantierbaren Elektroden keine Ankerhilfen besitzen und steifer sind, können sie leichter dislozieren und in seltenen Fällen auch das Myokard perforieren. Zur Vermeidung von Infektionen sollten passagere Elektroden so kurz wie möglich im Patienten verbleiben.

Transkutane Stimulation

Im **Notfall** kann für kurze Zeit der Strom über zwei Elektrodenplatten auf der Herzspitze und Thoraxhinterwand zum Herzen geleitet werden. Diese transkutane Schrittmachertherapie wird eingesetzt, wenn eine anhaltende Bradykardie medikamentös (wie durch Atropin) nicht therapiert werden kann.

Transkutane Stimulation

Für **Notfallsituationen** eignet sich die transkutane Stimulation wegen ihrer einfachen, raschen Handhabung. Auf Herzspitze und Thoraxhinterwand werden zwei großflächige Elektrodenplatten geklebt, über die ein Stimulationsgerät den Stimulationsstrom zum Herzen leitet. Wegen der häufig gleichzeitigen schmerzhaften Mitstimulation der Thoraxmuskulatur ist eine längere transkutane Stimulation oft nicht möglich. Die transkutane Schrittmachertherapie ist einzusetzen, wenn die Bradykardie durch Atropin nicht therapiert werden kann oder die Wirkung von Atropin wahrscheinlich ineffektiv ist.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 65-jähriger Patient mit bekannter Aortenstenose wird wegen rezidivierender Synkopen in der Notaufnahme aufgenommen. Diagnose: AV-Block III. Grades. Der Patient krampft infolge der Bradykardie, noch bevor er auf der Intensivstation mit einem transvenösen Schrittmacher versorgt wird. Notfallmäßiges Anlegen externer Elektrodenplatten für die transdermale Stimulation. Sobald die transdermale Stimulation einsetzt, kommt der Patient wieder zu Bewusstsein. Die Therapie erzeugt jedoch starke Thoraxschmerzen. Wird die Stimulation beendet, zeigt sich im EKG eine Asystolie, einhergehend mit einem Bewusstseinsverlust des Patienten. Nach Platzierung eines transvenösen Schrittmachers wird die transdermale Stimulation beendet. Am folgenden Tag Implantation eines permanenten Zweikammerschrittmachers.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.5.3 Medikamentöse Therapie

Akut aufgetretene Bradykardien sollten medikamentös behandeln werden. Hierfür eignen sich vor allem **Parasympatholytika** und auch **Sympathomimetika**. Durch eine i. v. Gabe lassen sich Bradykardien in Notfällen rasch beheben. Eine medikamentöse Langzeittherapie ist grundsätzlich nicht angezeigt, bei gegebener Indikation ist ein permanenter Schrittmacher zu implantieren.

Parasympatholytika (Atropin, Ipratropiumbromid)

Die Frequenzsteigerung der Parasympatholytika beruht auf der Hemmung des Parasympathikotonus. In der **Akuttherapie** sind 0,5–1,0 mg **Atropin** i. v. zu geben. Atropindosen unter 0,5 mg können zu einer paradoxen Reaktion mit weiterer Verlangsamung der Herzfrequenz führen. Die Wirkung tritt nach ca. 30 Sekunden ein und hält ca. 1 Stunde an. Wenn bei einer Reanimation bedrohliche Symptome vorliegen, erhält der Patient 0,5 mg Atropin i. v. und, wenn nötig, alle 3–5 min wiederholt bis zu einer Gesamtdosis von 3 mg.
Ipratropiumbromid führt bei gleicher Dosis zu einer größeren und deutlich länger anhaltenden Frequenzsteigerung (ca. 6 Stunden). Bei einer Asystolie oder pulslosen elektrischen Aktivität (PEA) ist der Routineeinsatz von Atropin nicht sinnvoll.

▶ Merke. Da nur Sinusknoten, Vorhof und AV-Knoten parasympathisch innerviert sind, wirken die Parasympatholytika bei sinuatrialen Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen (z. B. vasovagale Reaktionen, akuter Myokardinfarkt), aber nicht bei höhergradigen AV-Blockierungen.

Sympathomimetika (Adrenalin, Isoprenalin, Orciprenalin)

Sympathomimetika beschleunigen die Automatie des Sinusknotens und – im Unterschied zu den Parasympatholytika – auch die ventrikuläre heterotope Automatie. Nebenwirkungen ergeben sich aus der allgemeinen Sympathikusaktivierung (arrhythmogene Effekte, Blutdruckanstieg). In der **Notfalltherapie** (Tab. **A-7.4**) sind Isoprenalin (5 µg/min als Startdosis), Adrenalin (2–10 µg/min) oder Dopamin (2–10 µg/kg KG/min) als Medikamente der 2. Wahl einzusetzen, wenn die Gabe von Atropin erfolglos war.
Cave:
- Bei unspezifischen Symptomen auch an bradykarde Herzrhythmusstörungen denken.
- Im Notfall Palpation des Pulses nicht vergessen.
- Bei Sinusbradykardie bzw. „Pausen" im EKG ist eine Schrittmacherindikation häufig nur bei klinischen Beschwerden gegeben.

A-7.4 Notfall bei Bradykardien

Symptome Schwindel, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Dyspnoe, Synkope, Herz-Kreislauf-Stillstand	**Therapie** Ziel: Wiederherstellung einer ausreichenden Herzfrequenz für die zerebrale Durchblutung ▪ bei Herz-Kreislauf-Stillstand: Herzdruckmassage, Suprareningabe ▪ **medikamentös**: bei atrialen Bradykardien Atropin 0,5–1,0 mg indiziert bei passageren Bradykardien bzw. Überbrückung bis zur elektrischen Therapie; bei AV-Blockierungen Orciprenalin (Alupent) in 0,1-mg-Fraktionen bis zur elektrischen Therapie ▪ **elektrisch**: Elektrostimulation mittels transvenöser Katheterstimulation indiziert bei anhaltenden Bradykardien; zur Überbrückung transdermale Elektrostimulation ▪ Jede behandlungsbedürftige Bradykardie ist im Krankenhaus weiter abzuklären. ▪ **permanente Schrittmacherstimulation**: grundsätzlich indiziert bei allen höhergradigen AV-Blockierungen und bei symptomatischen atrialen Bradykardien
Pathophysiologie unzureichende bis fehlende zerebrale Durchblutung infolge verringertem/fehlendem Herzzeitvolumen	
Ursachen ▪ kardiale Grunderkrankungen (z. B. akuter Herzinfarkt, Aortenstenose) ▪ medikamenteninduziert (z. B. β-Blocker, Ca^{2+}-Antagonisten vom Verapamiltyp) ▪ nach (herz-)chirurgischen Eingriffen ▪ Erstereignis bei „herzgesunden" Patienten	
Diagnostik Puls palpieren, Monitor-EKG (z. B. portabler Defibrillator), Oberflächen-EKG, Langzeit-EKG	

7.5.3 Medikamentöse Therapie

Akute Bradykardien lassen sich mit **Parasympatholytika** und **Sympathomimetika** behandeln. Eine medikamentöse Langzeittherapie ist nicht angezeigt.

Parasympatholytika (Atropin, Ipratropiumbromid)
Für die **Akuttherapie** eignen sich 0,5–1,0 mg **Atropin** i. v. oder **Ipratropiumbromid** i. v.

▶ Merke.

Sympathomimetika (Adrenalin, Isoprenalin, Orciprenalin)
Sympathomimetika beschleunigen die Sinusknotenautomatie und die Ventrikelautomatie. Im **Notfall** sind Isoprenalin, Adrenalin oder Dopamin als Medikamente der 2. Wahl einzusetzen, wenn die Gabe von Atropin erfolglos war.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.6 Supraventrikuläre Arrhythmien

7.6.1 Supraventrikuläre Extrasystolen

7.6 Supraventrikuläre Arrhythmien

*S. Ernst, K.-H. Kuck**

7.6.1 Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES)

▶ Synonym.

▶ Synonym. atriale Extrasystole = AES

▶ Definition.

▶ Definition. Vorzeitig einfallende Erregung der Vorhöfe. Extrasystolen von verschiedenen Zentren werden als **polytop**, von einem Zentrum ausgehend als **monotop** bezeichnet.

Häufigkeit und Ätiologie: SVES sind oft mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert. Häufige Ursachen sind Infektionen, Entzündungen, Ischämien, Bluthochdruck oder Stimulanzien.

Häufigkeit und Ätiologie: Obwohl SVES auch bei Herzgesunden vorkommen, sind sie meist mit strukturellen Herzerkrankungen (koronare Herzkrankheit, Mitralklappenstenose, hypertensive Herzerkrankung) assoziiert und nehmen an Häufigkeit mit dem Alter zu. Häufige Ursachen sind Infektionen, Entzündungen, Myokardischämien, Bluthochdruck sowie akut der Genuss von Nikotin, Alkohol, Koffein oder anderen Stimulanzien.

Pathogenese: Ursächlich ist eine **heterotope Störung** der **Erregungsbildung oder -ausbreitung**. Man unterscheidet **Extrasystolien** (abhängig vom SR) und **Parasystolien** (unabhängig vom SR).

Pathogenese: Die Ursache der Extrasystolie ist eine **heterotope Störung** der **Reizbildung oder** der **Erregungsausbreitung**. Zu unterscheiden sind die **Extrasystolie**, die in einem konstanten zeitlichen Abstand zur vorangehenden Erregung des Herzens auftritt, und die **Parasystolie**, die einen unabhängig vom Sinusrhythmus einfallenden, **ektopen** Rhythmus darstellt.

Klinik: SVES sind asymptomatisch oder rufen **Palpitationen** hervor.

Klinik: Patienten mit SVES können entweder frei von Symptomen sein oder ein Gefühl des aussetzenden Herzschlages verspüren (**Palpitationen**).

Diagnostik: SVES zeigen sich zuverlässig im EKG. Zu beachten sind die **Beziehung** zum **Grundrhythmus** und die **P-Wellen-Morphologie**.
Eine SVES kann innerhalb der vorangehenden T-Welle (**P- auf T-Phänomen**), mit Schenkelblock oder bei fehlender AV-Überleitung als singuläre P-Welle in Erscheinung treten.

Diagnostik: Die Diagnose einer supraventrikulären Extrasystolie lässt sich in der Regel zuverlässig aus dem Standard-12-Kanal-EKG stellen. Eine **Unterscheidung** der Extrasystolie ist anhand der zeitlichen **Beziehung** zum **Grundrhythmus** und der **P-Wellen-Morphologie** möglich:

- Fällt die SVES früh nach der Sinuserregung ein, kann sie innerhalb der vorhergehenden T-Welle auftreten, deren Morphologie verändert wird (**P- auf T-Phänomen**).
- Sind Anteile des Reizleitungssystems noch refraktär, kann die atriale Extrasystole auch schenkelblockartig übergeleitet werden (z. B. Rechtsschenkelblock).
- Ist der AV-Knoten noch total refraktär, wird die SVES gar nicht übergeleitet und es sind nur singuläre P-Wellen nachzuweisen.

Der Ursprungsort wird anhand der Veränderungen des P-Wellen-Vektors lokalisiert. SVES können supraventrikuläre Tachykardien und ventrikuläre Tachyarrhythmien auslösen.

Je nach Ursprungsort der SVES ändert sich der Vektor der P-Welle, wodurch die Lokalisationsdiagnostik im Oberflächen-EKG gelingt.
Supraventrikuläre Extrasystolen können anhaltende supraventrikuläre Tachykardien und in seltenen Fällen auch ventrikuläre Tachyarrhythmien auslösen.

Therapie: SVES werden nur bei ausgeprägten Symptomen mit **β-Rezeptoren-Blocker** oder **Klasse-Ic-Antiarrhythmika** (S. 151) therapiert. Primär sollte kausal behandelt werden.

Therapie: Meist bedürfen supraventrikuläre Extrasystolen keiner Therapie. Bei ausgeprägter klinischer Symptomatik (Herzstolpern, -rasen) kann die medikamentöse Therapie mit einem **β-Rezeptoren-Blocker** oder bei Herzgesunden mit einem **Klasse-Ic-Antiarrhythmikum** (S. 151) versucht werden. Primär gilt es, eine eventuell vorherrschende kardiale Grunderkrankung zu therapieren bzw. eventuell die Extrasystolie auslösende Faktoren (Alkohol, Nikotin etc.) auszuschalten.

7.6.2 Vorhoftachykardien

▶ Definition.

▶ Definition. Die Vorhoftachykardie entsteht ausschließlich im Vorhofmyokard und wird unabhängig von Reizleitungssystem oder Ventrikelmyokard aufrechterhalten. Zu unterscheiden sind die gewöhnliche **unifokale** Vorhoftachykardie (syn. ektope atriale Tachykardie = EAT) mit einem **singulären** atrialen Entstehungsort, sogenannte **multifokale** oder **chaotische** Vorhoftachykardie mit **multiplen** Entstehungsorten und Kreiserregungstachykardien (z. B. Vorhofflattern, Tab. **A-7.5**).

▶ Merke.

▶ Merke. Werden die physiologischen antegraden Leitungsverhältnisse im **AV-Knoten** mittels **Karotissinusdruck-Manöver** oder i. v. Bolusgabe von **Adenosin** passager **verlangsamt** und/oder vollständig **blockiert**, kann die Vorhoftachykardie von Leitungsbahn- oder AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (S. 154) unterschieden werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-7.5 Vorhoftachykardien

	fokale Tachykardien	Reentry-Tachykardien
Ätiologie	▪ bei ⅓ der Patienten keine strukturelle Herzerkrankung ▪ häufigste Ursachen: Myokardinfarkt, chronische Lungenerkrankung, akuter Alkoholkonsum, metabolische Veränderungen, Digitalisintoxikation bei Patienten mit fortgeschrittener organischer Herzerkrankung	häufig bei struktureller Herzerkrankung, bei Patienten mit vorangegangener Herzoperation und resultierenden Narbenarealen (z. B. Atriotomienarbe etc.), Hybridtherapie von Vorhofflimmer-Patienten mit Klasse Ic oder III Antiarrhythmika
Pathogenese	meist verstärkte Automatie, selten kreisende Erregungen oder getriggerter Aktivität	Kreiserregungstachykardie (S. 134) um zentrale Hindernisse
Klinik	▪ relativ langsame Frequenz von Herzgesunden meist gut toleriert ▪ selten Embolien und plötzlicher Herztod ▪ unaufhörliche Form: (Kinder und Jugendliche) Kardiomyopathie	in Abhängigkeit zur AV-Knoten-Überleitungseigenschaft: ▪ bei 1 : 1-Überleitung ist kardiale Dekompensation möglich ▪ unaufhörliche Tachykardien können zur Tachymyopathie führen
Diagnostik	**EKG:** veränderte P-Wellen-Morphologie **EPU:** klärt Mechanismus und Ursprungsort vor Katheterablation	**EKG:** veränderte, aber monomorphe P-Wellen-Morphologie, ggf. vagale Manöver zur Verlängerung der AV-Knoten-Überleitung **EPU:** klärt die Kreiserregungsaktivierung und identifiziert das zugrunde liegende Tachykardiesubstrat
Differenzialdiagnose	Sinustachykardie, atrioventrikuläre Tachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn mit langsamen Leitungseigenschaften, atypische AV-Knoten-Reentry-Tachykardie	Vorhofflimmern (mit nicht monomorpher P-Wellen-Morphologie!), fokale Tachykardien
Therapie		
▪ **Indikation**	schwere Symptomatik	symptomatische Tachykardien und bei Entwicklung von Herzinsuffizienzzeichen (Tachymyopathie)
▪ **akut**	bei intolerabel **erhöhter Kammerfrequenz Digitalis** (Digoxin 0,5–1,0 mg i. v. über 5–10 min) oder **Verapamil** (5–10 mg i. v.) **Beendigung** der Tachykardie mit **Klasse-Ia-** (Ajmalin 1–1,5 mg/kg) oder **Klasse-Ic-Antiarrhythmikum** (S. 151), z. B. Flecainid 1,0–1,5 mg/kg, Propafenon 1,0–1,5 mg/kg oder Sotalol (1,5 mg/kg)	Frequenzkontrolle mit Digitalis (wie fokal) oder Verapamil. Beendigung der Tachykardie mit Klasse-Ic- (z. B. Flecainid 1,0–1,5 mg/kg, Propafenon 1,0–1,5 mg/kg) oder Klasse-III-Antiarrhythmikum
▪ **Langzeittherapie**	nur dann **medikamentös**, wenn Anfallshäufigkeit und -dauer sowie Symptomatik intolerabel sind **unaufhörliche** Vorhoftachykardie Mittel der ersten Wahl die **Hochfrequenzstromablation** (S. 155)	bei rezidivierenden Tachykardien, frühzeitig Katheterablation erwägen

7.6.3 Vorhofflattern

7.6.3 Vorhofflattern

▶ Definition. Das Vorhofflattern ist durch eine Vorhoffrequenz von 250–350/min gekennzeichnet. Unterschieden werden das **„typische“** (isthmusabhängige) und **„atypische“** (nicht isthmusabhängige) Vorhofflattern. Typ I (Kreiserregung gegen den Uhrzeigersinn, Abb. **A-7.19a**) und Typ II (im Uhrzeigersinn, Abb. **A-7.19b**) betreffen beide das typische Vorhofflattern im rechten Vorhof.

▶ Definition.

Häufigkeit und Ätiologie: Paroxysmales Vorhofflattern kann bei Herzgesunden auftreten, begünstigt durch emotionalen Stress und exzessiven Alkohol- oder Kaffeekonsum. Häufig liegt bei chronischem paroxysmalem Vorhofflattern eine **organische Herzerkrankung** vor (z. B. rheumatische Klappenerkrankung [Mitralstenose], KHK, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathie). Seltenere Ursachen sind Thyreotoxikose, pulmonale Embolie, Thoraxtrauma, Perikarditis, Myokarditis, kongenitale Herzerkrankung und Diphtherie. In seltenen Fällen liegt dem Vorhofflattern eine Digitalisintoxikation zugrunde.
Bei Vorhofflimmern unter antiarrhythmischer Therapie mit Klasse-Ic- oder -III-Antiarrhythmika wird häufig ein Übergang in typisches Vorhofflattern beobachtet.

Häufigkeit und Ätiologie: Ursachen des paroxysmalen Vorhofflatterns sind Stress, Alkohol- und Kaffeekonsum, **organische Herzerkrankungen**, seltener Thyreotoxikose, Lungenembolie, Thoraxtrauma, Peri-/Myokarditis, kongenitale Herzerkrankungen, Diphtherie oder Digitalisintoxikation.

Vorhofflimmern kann unter Antiarrhythmika (Klasse Ic oder III) in Vorhofflattern übergehen.

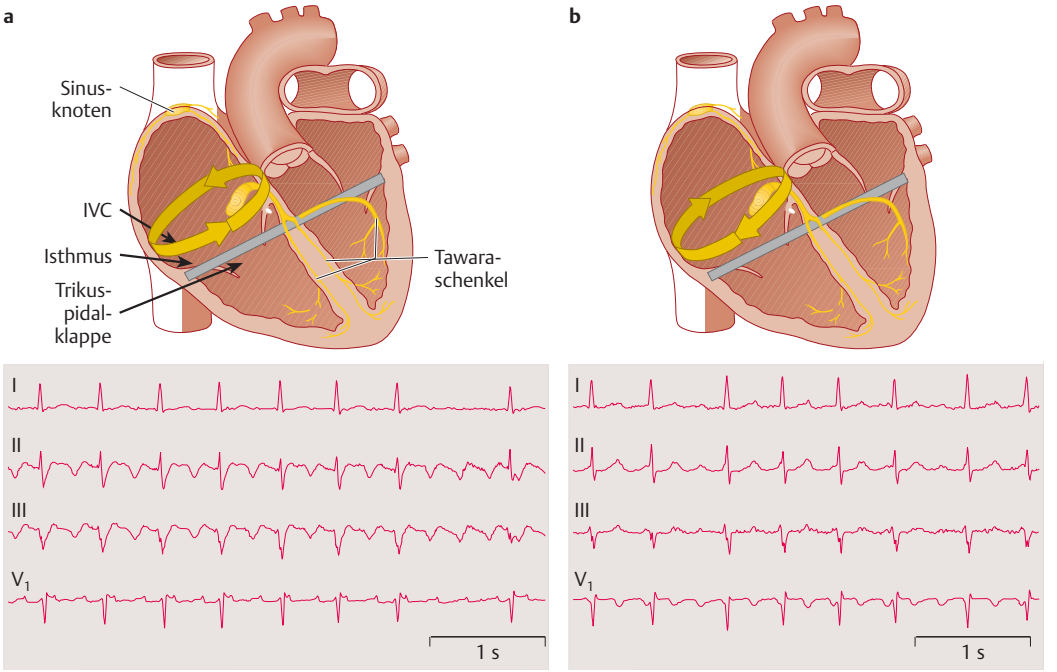
Pathogenese: Dem Vorhofflattern liegt eine ausschließlich im Vorhofmyokard kreisende Erregung zugrunde. Die kritische, d. h. zur Aufrechterhaltung der Tachykardie notwendige Zone ist im Bereich des Isthmus zwischen dem inferioren Aspekt der Trikuspidalklappe und der Öffnung der unteren Hohlvene (rechtsartriales **„typisches“** Vorhofflattern) oder im linksatrialen Isthmus zwischen Mitralklappe und linker unterer Pulmonalvene (linksatriales **„atypisches“** Vorhofflattern) lokalisiert.

Pathogenese: Die kritische Zone liegt im posterioren Isthmus zwischen Trikuspidalklappe und V. cava inferior (rechtsartriales „typisches“ Vorhofflattern) oder im linksatrialen Isthmus (linksatriales „atypisches“ Vorhofflattern) zwischen Mitralklappe und linker unterer

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-7.19 Vorhofflattern



a **Vorhofflattern Typ I:** Das kritische Areal liegt zwischen der Mündung der unteren Hohlvene, dem Trikuspidalklappenanulus und dem Koronarvenensinus (posteriorer Isthmus). Üblicherweise nimmt die kreisende Erregung ihren Lauf gegen den Uhrzeigersinn durch den posterioren Isthmus, dann kaudokranial entlang des interatrialen Septums, kraniokaudal entlang der freien rechtsatrialen Wand, Wiedereintritt in den posterioren Isthmus. Im EKG kann das typische Sägezahnmuster bei höhergradiger AV-Überleitung nachgewiesen werden.

b **Vorhofflattern Typ II:** In eher seltenen Fällen kann jedoch die Erregungsausbreitung in exakt umgekehrter Richtung mit entsprechend dem Uhrzeigersinn folgender Aktivierung entlang des posterioren Isthmus verlaufen. Beachte die P-Wellen-Polarität im Vergleich zum Vorhofflattern im Gegenuhrzeigersinn!

Pulmonalvene. Beim typischen Vorhofflattern unterscheidet man Typ I (im Gegenuhrzeigersinn, Abb. **A-7.19a**) und Typ II (im Uhrzeigersinn, Abb. **A-7.19b**).
Klinik: 2 : 1- oder 3 : 1-AV-Überleitungen sind meist gut tolerabel. Atriale Zykluslängen > 300 ms (z. B. unter Klasse-I-Antiarrhythmika) können zur 1 : 1-Überleitung und Dekompensation führen.

Diagnostik: Im **EKG** zeigt **Typ I** sägezahnartige P-Wellen. Der QRS-Komplex kann schmal oder schenkelblockartig verändert sein.

Typ II zeigt kein Sägezahnmuster.

In der **EPU** wird die kritische Zone lokalisiert.

Therapie:

► Merke.

Beim typischen Vorhofflattern unterscheidet man zwei Erscheinungsformen:
- Typ I: Aktivierung im Gegenuhrzeigersinn (Abb. **A-7.19a**)
- Typ II: Aktivierung im Uhrzeigersinn (Abb. **A-7.19b**).

Klinik: Je nach AV-Überleitung (z. B. 2 : 1 oder 3 : 1) ist die Kammerfrequenz vom Patienten meist gut zu tolerieren und beeinträchtigt die Hämodynamik nicht. Bei atrialen Zykluslängen > 300 ms kann es jedoch (häufig als Effekt einer antiarrhythmischen Therapie z. B. mit Klasse-I-Antiarrhythmika) zu einer 1 : 1-AV-Überleitung mit anschließender Dekompensation kommen. Ebenso können Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion schon bei niedrigeren Kammerfrequenzen dekompensieren.

Diagnostik: Charakteristika im **12-Kanal-EKG** bei **Typ I:** „Sägezahnartige" P-Wellen mit negativer Polarität in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) und positive P-Wellen in V_1 (s. Abb. **A-7.19**). Der QRS-Komplex ist typischerweise schmal (wie im Sinusrhythmus), kann aber auch schenkelblockartig verändert sein (aufgrund der schnellen AV-Knoten-Überleitung).
Beim **Typ II** fehlt das Sägezahnmuster, eine typische P-Wellen-Polarität kann nicht angegeben werden.
Durch eine invasive **EPU** kann bei beiden Typen die kritische Zone nachgewiesen werden.

Therapie:

► Merke. Grundsätzlich muss bei allen Vorhoftachykardien berücksichtigt werden, ob zusätzlich eine **akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahn** vorliegt, die eine schnelle (quasi ungebremste) Impulsausbreitung auf die Kammern erlaubt. In diesem Fall könnte die bevorzugt auf den AV-Knoten gerichtete negativ chronotrope Wirkung eines Antiarrhythmikums die schnelle Überleitung der Vorhoftachykardie über die akzessorische Leitungsbahn auf die Ventrikel begünstigen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Akuttherapie bei stark symptomatischen Patienten: In Kurznarkose erfolgt mittels externer **Kardioversion** (2–4 J/kg) die Überführung in Sinusrhythmus. Bei resultierendem Vorhofflimmern kann dies, in Abhängigkeit von der Symptomatik, zunächst belassen (häufig spontaner Übergang in Sinusrhythmus) oder mit einem zweiten Schock höherer Energie beendet werden. Die **Überstimulation** (wiederholte Vorhofstimulation mit ca. 70–90 % der Zykluslänge des Vorhofflatterns) mittels invasivem Stimulationskatheter ist ebenfalls geeignet, das Vorhofflattern zu beenden. Bei 30 % der Patienten kommt es sofort zum Sinusrhythmus, bei ca. 60 % zum Vorhofflimmern, das innerhalb von Stunden in den Sinusrhythmus konvertiert.

Stark symptomatische Patienten werden elektrisch kardiovertiert. Resultierendes Vorhofflimmern wird belassen oder mit einem zweiten Schock beendet. Durch **Überstimulation** wird das Vorhofflattern beendet. 90 % der Patienten wechseln sofort oder innerhalb von Stunden zum Sinusrhythmus.

Akuttherapie bei wenig symptomatischen Patienten: Zur Absenkung der Kammerfrequenz wird zunächst ein i. v. Bolus Verapamil (5–10 mg) verabreicht, dann permanente Infusion (5 mg/kg/min). Alternativ kann Digitalis gegeben werden. Zusätzlich können β-Rezeptoren-Blocker verabreicht werden; diese verändern jedoch die Flatterzykluslänge in der Regel nicht. Bei fortbestehendem Vorhofflattern kann zur Konversion in den Sinusrhythmus bei langsamer Überleitung (sonst Gefahr des paradoxen Herzfrequenzanstiegs bei 1:1 AV-Knoten-Überleitung) Flecainid gegeben werden.

Bei **wenig symptomatischen Patienten** erfolgt eine medikamentöse Frequenzkontrolle z. B. mit Verapamil. Alternativ können Digitalis oder β-Rezeptoren-Blocker appliziert werden.

Nach der Konversion sollte abhängig von Häufigkeit und Symptomatik des Vorhofflatterns eine Erhaltungsdosis Sotalol, Klasse-Ic-Antiarrhythmika (nur bei Herzgesunden) oder Amiodaron (low dose) gegeben werden. Klasse-Ic-Antiarrhythmika sollten nicht ohne ausreichende Kontrolle der Kammerfrequenz durch Digitalis, Verapamil oder β-Rezeptoren-Blocker eingesetzt werden.

Konvertierte Patienten erhalten Sotalol, Klasse-Ic-Antiarrhythmika (bei Herzgesunden) oder Amiodaron (low dose).

Langzeittherapie: Hierzu werden dieselben **Medikamente** wie zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Konversion eingesetzt. Bei nicht ausreichend zu stabilisierendem Sinusrhythmus wird die Kammerfrequenz mit einer Kombination von Digitalis mit β-Rezeptoren-Blockern oder Verapamil kontrolliert. Außerdem wird die kardiale Grunderkrankung behandelt.

Diese Medikamente eignen sich auch zur **Langzeittherapie**. Zusätzlich kann Digitalis mit β-Rezeptoren-Blockern oder mit Verapamil eingesetzt werden.

Aufgrund der hohen Erfolgsrate (> 95 %) bei der bidirektionalen Blockierung des inferioren Isthmus ist die **Katheterablation** inzwischen die Langzeittherapie der Wahl.

Beim Vorhofflattern ist die **Katheterablation** die Langzeittherapie der Wahl.

7.6.4 Vorhofflimmern

7.6.4 Vorhofflimmern

▶ **Definition.** Unorganisierte Vorhofdepolarisationen ohne effektive Vorhofkontraktion mit unregelmäßiger AV-Überleitung.

▶ **Definition.**

Häufigkeit und Ätiologie: Vorhofflimmern ist mit einer Inzidenz von mehr als 5 % die häufigste Herzrhythmusstörung. Ca. 6 % des Vorhofflimmerns tritt bei Herzgesunden auf (idiopathisches Vorhofflimmern) und wird durch verstärkten Nikotin-, Alkohol-, Kaffee- oder Teegenuss oder bei plötzlicher emotionaler Erregung ausgelöst (Holiday Heart Syndrome/Lone atrial Fibrillation). In den meisten Fällen jedoch liegt eine **organische Herzerkrankung** zugrunde. Besonders häufig ist Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Es kommt aber auch oft vor bei rheumatischen Herzerkrankungen, KHK, Kardiomyopathien, hypertensiver Herzerkrankung, Hyperthyreoidismus, Perikarditis, Lungenembolie, WPW-Syndrom, Sick-Sinus-Syndrom oder nach Herzoperationen.

Häufigkeit und Ätiologie: Vorhofflimmern ist die häufigste HRST (Inzidenz 5 %). Es kann bei Herzgesunden vorkommen, meistens liegt jedoch eine **organische Herzerkrankung** zugrunde.

Bei Kindern ist Vorhofflimmern sehr selten und dann häufig mit strukturellen Veränderungen (z. B. Vorhofseptumdefekt, Ebstein-Anomalie, Transposition der großen Arterien oder andere angeborene Herzfehler) verbunden.

Das seltene kindliche Vorhofflimmern ist i. d. R. mit angeborenen Herzfehlern verbunden.

Pathogenese: Als Mechanismen des Vorhofflimmerns wurden sowohl unifokale als auch multifokale **ektope atriale Impulsbildungen** innerhalb der Lungenvenen („atriale Trigger“) zur Induktion sowie **multiple kreisende Erregungen** („multiple Reentrys“) zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns nachgewiesen. Vermutlich liegt häufig eine Kombination dieser Mechanismen vor.

Pathogenese: Es wurden **ektope atriale Impulsbildungen** in den Lungenvenen und **multiple kreisende Erregungen** nachgewiesen.

Klinik: Vorhofflimmern tritt paroxysmal oder permanent auf. Die Symptome (Herzstolpern, Schwindel, Luftnot) hängen vom Vorhandensein struktureller Herzerkrankungen sowie von der Art der Überleitung und der resultierenden Kammerfrequenz ab. Die Symptomatik reicht von Beschwerdefreiheit bis zur Präsynkope.

Klinik: Das klinische Bild reicht von Beschwerdefreiheit bis zur Präsynkope.

▶ **Merke.** Das Risiko einer aus dem linken Vorhof generierten **arteriellen Embolie** (Gehirn) ist besonders am Ende des Vorhofflimmerns deutlich erhöht.

▶ **Merke.**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Der $CHADS_2$-VASc-Score erlaubt eine Abschätzung des Schlaganfallrisikos.

Der $CHADS_2$-VASc-Score erlaubt eine Abschätzung des Schlaganfallrisikos und empfiehlt bei einem Score von 1 bei Frauen oder 0 bei Männern keine Therapie. Bei 1 oder höherem Score empfiehlt sich die orale Antikoagulation (Tab. **A-7.6**).

A-7.6 Jährliches Schlaganfallrisiko

CHA_2DS_2-VASc-Score*	Stroke-Risk (%)[a]	Stroke-Risk (%)[b]
0	0	0,38
1	1,3	0,78
2	2,2	1,92
3	3,2	2,84
4	4,0	3,70
5	6,7	5,08
6	9,8	7,09
7	9,6[c]	8,98
8	6,7[c]	9,01
9	15,2	15,49

* CHA_2DS_2-VASc-Score (je 1 Punkt falls vorhanden): C = congestive heart failure, H = hypertension, A = age > 75 Jahre (2 Punkte), D = Diabetes mellitus, S = stroke or TIA (2 Punkte), V = vascular disease, A = age > 65–74 Jahre, Sc = sex category (female).

[a] adaptiert von Lip et al., Chest 2010 Feb; 137 (2): 263–272

[b] adaptiert von Van den Ham et al., J Am Coll Cardiol. 2015; 66(17): 1851–1859

[c] Das scheinbar verringerte Risiko erklärt sich aus der geringeren Anzahl von Ereignissen in einer kleineren Patientengruppe.

Diagnostik: Das Oberflächen-EKG sollte durch ein **Langzeit-EKG** ergänzt werden. Charakteristisch sind fehlende P-Wellen und irreguläre atriale Oszillationen (Abb. **A-7.20**). Meist besteht eine **absolute Arrhythmie** mit Pulsdefizit.

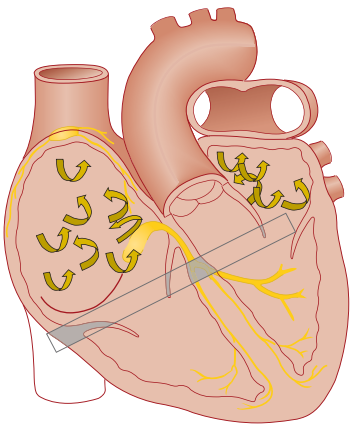
Diagnostik: Die Diagnose des Vorhofflimmerns wird fast immer im **Oberflächen-EKG** gestellt. Um die maximale Kammerfrequenz zu bestimmen sowie intermittierendes Vorhofflimmern zu entdecken, sollte das **Langzeit-EKG** eingesetzt werden. Charakteristisch sind fehlende P-Wellen und irreguläre atriale Oszillationswellen (Abb. **A-7.20**). Die Vorhoffrequenz ist nicht bestimmbar. Der Kammerrhythmus ist typischerweise irregulär **(absolute Arrhythmie)**, das R-R-Intervall ist komplett unregelmäßig, zu palpieren ist ein Pulsdefizit (S. 50). Ursächlich hierfür ist die irreguläre und schnelle Leitung über das spezifische Leitungssystem, bei der aberrierende ventrikuläre Leitungen unterschiedlichen Grades auftreten können.

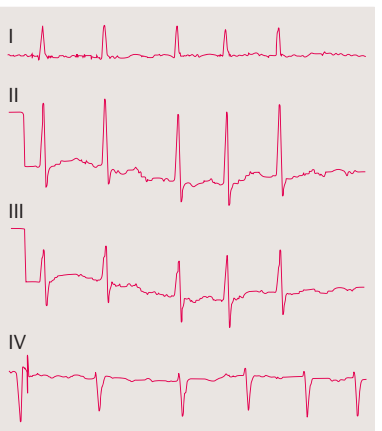
Differenzialdiagnose: Supraventrikuläre Tachykardien zeigen monomorphe P-Wellen. Regelmäßige RR-Intervalle mit Bezug zur Vorhofaktivierung schließen Vorhofflimmern aus.

Bei V. a. Kammertachykardie ist eine intrakardiale Ableitung indiziert.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch können regelmäßige supraventrikuläre Tachykardien mit wechselnder AV-Überleitung durch das **Fehlen einer monomorphen P-Welle** (v. a. in Ableitung V_1) ausgeschlossen werden. Regelmäßige (z. B. 2 : 1- oder höhergradige AV-Überleitung) RR-Intervalle als ein Vielfaches der Vorhofaktivierung schließen Vorhofflimmern ebenfalls sicher aus.
Häufig ist bei aufeinanderfolgend aberrierend geleiteten Schlägen die Unterscheidung gegenüber einer Kammertachykardie schwierig. In diesem Fall ist eine intrakardiale EKG-Ableitung zur Klärung der Diagnose indiziert.

A-7.20 Vorhofflimmern





Typisches Vorhofflimmer-EKG ohne identifizierbare P-Welle (als Ausdruck der unregelmäßigen und quasi chaotischen Vorhofaktivierung) mit unregelmäßigem RR-Intervall (als Ausdruck der unregelmäßigen Aktivierung des AV-Knotens).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. DD Vorhofflimmern versus Vorhofflattern:
Vorhofflimmern (Abb. **A-7.20**):
- keine monomorphe P-Welle erkennbar oder fehlende P-Welle
- komplette irreguläre RR-Intervalle („absolute Arrhythmie“)

Vorhofflattern (Abb. **A-7.19**):
- immer gleiche P-Welle (evtl. „Sägezahn“)
- RR-Intervalle sind Vielfaches des PP-Intervalls

► Merke.

Therapie: Beim erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern steht die Suche nach der Ursache im Vordergrund, die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Symptomatik und der zugrunde liegenden Herzerkrankung.

Therapie: Die Therapie ist abhängig von Symptomatik und zugrunde liegender Herzerkrankung.

► Merke. Bei allen Patienten mit Vorhofflimmern erfolgt eine Antikoagulation. Je nach Grunderkrankung werden dabei unterschiedliche INR-Werte angestrebt.

► Merke.

Akuttherapie: Die elektrische **Kardioversion** ist die Behandlung der ersten Wahl bei kardiovaskulärer Dekompensation infolge hoher Kammerfrequenz. Vor diesem Eingriff ist eine transösophageale Echokardiografie zum Ausschluss intrakardialer Thromben zu fordern, da bei positivem Befund ein hohes Embolierisiko besteht. Bei einer akuten Erfolgsrate von 90 % bleibt der Sinusrhythmus jedoch nur bei 30–50 % der Patienten während der nächsten 12 Monate bestehen.

Akuttherapie: Bei akuter Dekompensation ist die elektrische **Kardioversion** Behandlung der Wahl. Zuvor sind kardiale Thromben mittels TEE auszuschließen.

Durch die intravenöse Gabe von Digitalis kann die Kammerfrequenz verlangsamt werden. Diese Wirkung kann durch die Kombination mit β-Rezeptoren-Blockern oder Verapamil verstärkt werden. Kurz dauerndes Vorhofflimmern konvertiert meist durch oral verabreichtes Chinidin in Kombination mit Digitalis oder durch die intravenöse Gabe von Flecainid.

Medikamentös kann mit Digitalis therapiert werden, evtl. in Kombination mit β-Rezeptoren-Blockern, Verapamil oder Chinidin. Auch Flecainid i. v. kommt zum Einsatz.

► Merke. Bei verbreitertem QRS-Komplex sollten weder Digitalis noch Verapamil gegeben werden, wenn das Vorliegen eines WPW-Syndroms nicht sicher ausgeschlossen ist.

► Merke.

Langzeittherapie: Die medikamentöse Therapie ist ähnlich der des Vorhofflatterns. Man unterscheidet eine **frequenzkontrollierende** Medikation (z. B. Verapamil, Herzglykoside, β-Rezeptoren-Blocker), mit dem Ziel der verlangsamten AV-Überleitung bei fortbestehendem Vorhofflimmern (was eine permanente Antikoagulation notwendig macht) von der **Rezidivprophylaxe** mit Klasse-Ic- oder -III-Antiarrhythmika.

Langzeittherapie: Man unterscheidet die **Frequenzkontrolle** (z. B. Verapamil, Herzglykoside, β-Rezeptoren-Blocker) unter Antikoagulation von der **Rezidivprophylaxe** (Klasse-Ic- oder -III-Antiarrhythmika).

Bei nicht beherrschbarem Vorhofflimmern kann bei älteren Patienten palliativ die **katheterinduzierte Ablation** des AV-Knoten-His-Bündel-Systems mit nachfolgender **Schrittmacherimplantation** erfolgen.

Palliativ kann die **Katheterablation** des AV-Knoten-His-Bündel-Systems mit **Schrittmacherimplantation** erfolgen.

Eine kurative Option bei medikamentös-therapierefraktärem Vorhofflimmern ist die **primäre Katheterablation**. Verschiedene Ablationsstrategien sind im klinischen Einsatz. Sie alle haben zum Ziel, die schnellen zusätzlichen Impulsgeber („Trigger“), die in der Regel in den Lungenvenen lokalisiert sind, zu eliminieren. Dies wird durch meist linksatriale Katheterablation erreicht. Die Erfolgsrate liegt bei ca. 60–95 %, abhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns und den Dimensionen des linken Vorhofes.

Kurativ wird bei therapierefraktärem Vorhofflimmern die **primäre Katheterablation** mit Elimination der Trigger eingesetzt. Diese liegen meist in den Lungenvenen.

7.6.5 AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (AVNRT)

7.6.5 AV-Knoten-Reentry-Tachykardien

► Definition. Ort des Ursprungs und des Fortbestehens dieser Tachykardie ist der AV-Knoten. Vorhof- und Ventrikelmyokard sind nicht notwendige Bestandteile des Tachykardiekreislaufs. Beginn und Ende der **paroxysmalen** AV-Knoten-Reentry-Tachykardie sind plötzlich (On-off-Phänomen), die Frequenz liegt typischerweise zwischen 160 und 250/min. Bei **permanenter** AV-Knoten-Reentry-Tachykardie liegt die Frequenz meist zwischen 70 und 130/min. Eine Sonderform stellt die unaufhörliche **junktionale ektope Tachykardie (JET)** dar, die fast ausschließlich im Kindesalter vorkommt.

► Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Häufigkeit und Ätiologie: Die **paroxysmale** AVNRT tritt meist bei herzgesunden Patienten auf, während die **nicht paroxysmale** Form mit organischen Herzerkrankungen assoziiert ist. Häufige Ursachen von tachykardieinduzierenden Extrasystolen sind **Digitalisintoxikation, koronare oder rheumatische Herzerkrankungen** und **Kardiomyopathien**. AVNRT und **JET** können zur Tachymyopathie führen.

Pathogenese: Zugrunde liegt eine **kreisende Erregung** im AV-Knoten. Der AV-Knoten ist geteilt in einen **schnell leitenden** (fast pathway) und einen oder mehrere **langsam leitende Anteile** (slow pathway).
Die **paroxysmale** AVNRT wird als **gewöhnliche** Form mit langsamer antegrader und schneller retrograder Leitung (Abb. **A-7.21a**) oder als **ungewöhnliche** Form (in 1 %) mit umgekehrten Leitungsverhältnissen (Abb. **A-7.21b**) bezeichnet.
Der **JET** liegt eine **verstärkte AV-Knoten-Automatie** zugrunde.

Klinik: Abhängig von Dauer und Frequenz kommt es zu Herzrasen, Palpitationen, Nervosität, Angst, selten (Prä-)Synkope oder Schock. Bei organischer Herzerkrankung kann eine akute Herzinsuffizienz auftreten.

Diagnostik: Im EKG zeigen sich bei der **gewöhnlichen** Form die P-Wellen vor, im oder unmittelbar hinter dem QRS-Komplex. In den Ableitungen II, III, aVF sieht man terminale S-Zacken und in V_1 terminale r′- oder R′-Zacken („Pseudo-R“).

Häufigkeit und Ätiologie: Die **paroxysmale** Form der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie tritt in der Regel bei Patienten ohne organische Herzerkrankung auf, häufig bereits im jugendlichen Alter. Typischerweise sind Frauen zwischen 30 und 50 Jahren betroffen. Die **nicht paroxysmale** AV-Knoten-Reentry-Tachykardie wird nur sehr selten bei herzgesunden Patienten gefunden. Bei ca. 16 % der Patienten wird eine tachykardieauslösende Extrasystole durch **Digitalisintoxikation, koronare oder rheumatische Herzerkrankung** und **Kardiomyopathie** induziert. Eine tachykardieinduzierte Herzinsuffizienz (Tachymyopathie) entsteht bei dieser Form häufig. Die unaufhörliche **JET** kann ebenfalls zu schwerer Tachymyopathie führen.

Pathogenese: Der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie liegt eine **kreisende Erregung** im AV-Knoten zugrunde. Dabei ist der AV-Knoten funktionell zweigeteilt in:
- einen **schnell leitenden** Anteil (fast pathway) im Bereich des kompakten AV-Knotens und
- einen oder mehrere **langsam leitende Anteile** (slow pathway) oberhalb des Koronarvenensinus-Ostiums.

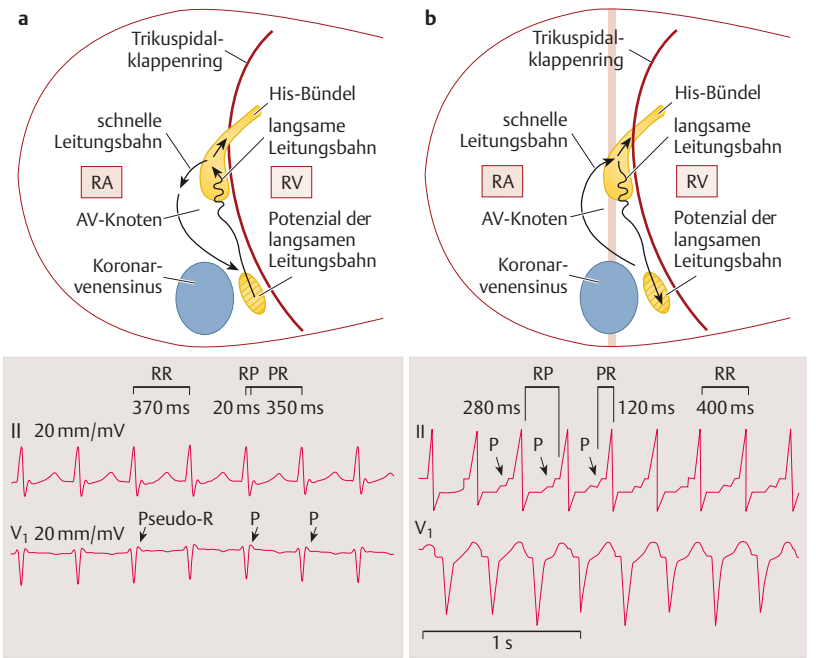
Es werden zwei Formen der **paroxysmalen** AVNRT unterschieden:
- **gewöhnliche** Form: langsame antegrade und schnelle retrograde Leitung („slow fast“, Abb. **A-7.21a**) und
- **ungewöhnliche** Form (bei ca. 1 %): mit umgekehrten Leitungsverhältnissen („fast slow“ oder „slow slow“, Abb. **A-7.21b**).

Der **JET** liegt eine **verstärkte Automatie** im Bereich des AV-Knotens zugrunde, welche auch postoperativ auftreten kann.

Klinik: In Abhängigkeit von Dauer und Frequenz der Tachykardie werden als Symptome Herzrasen, Palpitationen, Nervosität, Angstgefühl, selten (Prä-)Synkope oder Schock gefunden. Bei zusätzlicher organischer Herzerkrankung kann die AV-Knoten-Tachykardie zur akuten Herzinsuffizienz führen. Synkopen können nach spontanen Terminierungen der Tachykardie infolge verzögerter Sinusknotenautomatie auftreten.

Diagnostik: Die Diagnose der AVNRT kann meistens im 12-Kanal-EKG gestellt werden. Bei der **gewöhnlichen** Form der paroxysmalen AVNRT können Vorhof und Kammer praktisch gleichzeitig aktiviert werden. Die P-Welle liegt hierbei unmittelbar vor, im oder unmittelbar nach dem QRS-Komplex. Dies führt in den Ableitungen II, III, aVF zu einer terminalen S-Zacke und in Ableitung V_1 zu einer terminalen r′- oder R′-Zacke („Pseudo-R“).

A-7.21 AV-Knoten-Reentry-Tachykardien



a Schematische Darstellung des Erregungsablaufes bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardie vom **gewöhnlichen Typ:** praktisch gleichzeitige Aktivierung der Vorhöfe und Ventrikel (deshalb P-Welle nur „versteckt“ innerhalb des QRS-Komplexes zu finden als „Pseudo-R“ in Ableitung V_1. Da die antegrade Aktivierung über den langsamen AV-Knoten-Anteil läuft zeigt sich ein langes PR-Intervall, die retrograde Aktivierung ist schnell mit kurzem RP-Intervall (PR > RP).

b Im Falle einer **ungewöhnlichen paroxysmalen AV-Knoten-Tachykardie** zeigt sich die P-Welle mit gleicher Polarität (negativ in II, III, aVF) wie bei der gewöhnlichen Form, jedoch aufgrund der retrograden Aktivierung über die langsame Leitungsbahn weit hinter dem QRS-Komplex (PR < RP).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Im Falle einer **ungewöhnlichen** AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zeigt sich die P-Welle mit gleicher Morphologie (negativ in II, III, aVF) aufgrund der retrograden Aktivierung über die langsame Leitungsbahn weit hinter dem QRS-Komplex (PR < RP-Intervall).
Bei der **permanenten** Form der AVNRT sowie der **junktionalen ektopen Tachykardie** ist die retrograde Aktivierung der Vorhöfe sehr selten. In diesen Fällen findet sich eine AV-Dissoziation, d. h. die Vorhofaktivierung erfolgt durch den Sinusknoten mit meist langsamerer Frequenz als die gleichzeitige Kammeraktivierung durch den ektopen junktionalen Fokus.

Die **ungewöhnliche** AVNRT zeigt P-Wellen weit hinter dem QRS-Komplex (PR < RP-Intervall).

Bei der **permanenten** AVNRT und **JET** findet sich eine AV-Dissoziation. Der Vorhof wird durch den Sinusknoten, die Kammer durch den ektopen Fokus aktiviert.

► Merke. Der QRS-Komplex ist während der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie meist schmal, kann jedoch bei aberrierender ventrikulärer Leitung infolge hoher Kammerfrequenz verbreitert sein (frequenzabhängiger Schenkelblock).

► Merke.

Differenzialdiagnose: Die paroxysmale AVNRT muss gegenüber Vorhoftachykardien mit langem PQ-Intervall sowie atrioventrikulären Tachykardien auf dem Boden einer akzessorischen Leitungsbahn abgegrenzt werden.

Differenzialdiagnose: Vorhoftachykardien mit langem PQ-Intervall und AV-Tachykardien mit akzessorischer Leitungsbahn.

Therapie: Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Symptomatik (Dauer und Häufigkeit der Tachykardie).
Akuttherapie: Als sehr wirksam hat sich die i. v. Gabe von **Adenosin** (S. 154) erwiesen, das einen passageren AV-Block induziert. Es ist das ideale Medikament bei atrioventrikulärer Reentry-Tachykardie und AV-Knoten-Tachykardie. Eine weitere Option ist die i. v. Gabe von **Verapamil** (5–10 mg) über 2–5 min unter Berücksichtigung der Kontraindikationen.
Langzeittherapie: Eine palliative medikamentöse Therapie ist nur noch mit großer Zurückhaltung indiziert, weil mit der **Katheterablation** eine kurative Therapie verfügbar ist. Aufgrund der guten Erfolgsaussichten und des niedrigen Risikos sollte die Ablation bereits frühzeitig in Erwägung gezogen werden.
Im Rahmen einer invasiven EPU wird über einen steuerbaren Katheter von endokardial Hochfrequenzstrom appliziert und die langsame AV-Knoten-Leitung so verändert, dass der anhaltende Erregungskreislauf unterbrochen ist. Die Erfolgsrate beträgt ~98 %, das Risiko einer Schrittmacherpflicht infolge kompletter Unterbrechung des AV-Knotens liegt unter 2 %.

Therapie: Die Indikation ist symptomabhängig.
Akuttherapie: Adenosin (S. 154) i. v. induziert einen passageren AV-Block und ist sehr wirksam. Eine weitere Option ist **Verapamil** i. v.

Langzeittherapie: Die kurative **Katheterablation** zeigt gute Erfolge und sollte frühzeitig erwogen werden.

Bei der invasiven EPU wird der Erregungskreislauf durch endokardialen Hochfrequenzstrom unterbrochen. Die Erfolgsrate beträgt ~98 %.

Prognose: Die Prognose bei Patienten ohne organische Herzerkrankung ist gut.

Prognose: Gut bei Patienten ohne organische Herzerkrankung.

7.6.6 Atrioventrikuläre Tachykardien und Präexzitationssyndrome

7.6.6 Atrioventrikuläre Tachykardien und Präexzitationssyndrome

► Definition. Ein Präexzitationssyndrom liegt vor, wenn neben dem spezifischen Reizleitungssystem eine elektrische Kopplung von Vorhöfen und Herzkammern durch **akzessorische** (zusätzliche) **Leitungsbahnen (AL)** besteht. Im Vergleich zum AV-Knoten weisen die AL schnellere Leitungseigenschaften und eine längere Refraktärzeit auf.

► Definition.

Trifft eine Vorhofextrasystole auf eine refraktäre AL, wird der Impuls ausschließlich über das spezifische Reizleitungssystem übergeleitet. Erreicht der elektrische Impuls etwas später die nicht mehr refraktäre AL vom Ventrikel aus, ist eine retrograde Impulsüberleitung möglich, wodurch eine **orthodrome AV-Reentry-Tachykardie (AVRT)** induziert wird. Bei der **antidromen AVRT** erfolgt die ventrikuläre Aktivierung ausschließlich antegrad (in atrioventrikuläre Richtung) über die akzessorische Leitungsbahn.

Bei **orthodromen AVRT** erfolgt die Impulsleitung retrograd vom Ventrikel über die AL in den Vorhof. Bei **antidromen AVRT** wird die Kammer antegrad über die AL aktiviert.

Einteilung:
Beim **Wolff-Parkinson-White-(WPW-)Syndrom**, 1930 erstmals durch Wolff, Parkinson und White beschrieben, verbinden eine oder mehrere Muskelfasern Vorhof und Ventrikel entlang der AV-Klappen-Ringe. Sie verursachen eine zusätzliche antegrade Impulsüberleitung und Ventrikelaktivierung – im 12-Kanal-EKG als **Deltawelle** erkennbar. Typisch ist außerdem die **paroxysmale Tachykardie**.
Bei den **verborgenen Leitungsbahnen**, die nur retrograd (vom Ventrikel zum Vorhof) leiten, entsteht keine Deltawelle. Diese Form des WPW-Syndroms ist nur in der EPU diagnostizierbar und verursacht nur orthodrome AVRTs.

Einteilung:
Beim **Wolff-Parkinson-White-(WPW-)Syndrom** verursacht eine AV-Verbindung entlang der Klappenringe eine zusätzliche antegrade Ventrikelaktivierung. Typisch sind die **Deltawelle** im EKG und **paroxysmale Tachykardien**.
Verborgene Leitungsbahnen zeigen keine Deltawelle und sind nur in der EPU diagnostizierbar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das **Lown-Ganong-Levine-Syndrom** ist durch ein kurzes PR-Intervall und **paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien** gekennzeichnet.
Mahaim-Fasern besitzen langsame, ausschließlich antegrade Leitungseigenschaften. Es treten **AVRT** mit **linksschenkelblockartiger QRS**-Konfiguration auf. Das His-Purkinje-AV-Knoten-System wird retrograd erregt.
Der **permanenten junktionale Reentry-Tachykardie (PJRT)** liegt eine AL zugrunde, die vorwiegend langsam retrograd leitet.

Das **Lown-Ganong-Levine-Syndrom** ist durch ein kurzes PR-Intervall bei normaler QRS-Konfiguration und **paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien** gekennzeichnet. Selten sind die **Mahaim-Fasern**. Darunter werden nodoventrikuläre, faszikuloventrikuläre und atriofaszikuläre Fasern mit langsamen, dekrementalen (AV-Knoten-ähnlichen) und ausschließlich antegraden Leitungseigenschaften zusammengefasst. Aufgrund dieser Leitungseigenschaften treten bei Mahaim-Fasern ausschließlich **AV-Reentry-Tachykardien** mit **linksschenkelblockartiger** Konfiguration des **QRS-Komplexes** auf. Das His-Purkinje-System mit einem Teil des AV-Knotens wird dabei in retrograder Richtung erregt.
Eine Sonderform der atrioventrikulären Reentry-Tachykardie stellt die **permanente junktionale Reentry-Tachykardie (PJRT)** dar, der eine akzessorische Leitung mit vorwiegend retrograden, langsamen und dekrementalen Leitungseigenschaften zugrunde liegt.

Häufigkeit: Das WPW-Syndrom ist die häufigste Ursache **kindlicher Tachykardien**. Bei angeborenen Herzfehlern tritt es gehäuft auf.

Häufigkeit: Das WPW-Syndrom ist die häufigste Ursache **kindlicher Tachykardien**. Eine Häufung in Verbindung mit angeborenen Herzfehlern ist vor allem für Anomalien im Bereich des Trikuspidalklappenapparates bekannt (besonders Ebstein-Anomalie mit u. U. multiplen akzessorischen Leitungsbahnen).
Die Häufigkeit paroxysmaler Tachykardien nimmt von ca. 10 % im Alter zwischen 20–40 Jahren auf 36 % bei den mehr als 60-Jährigen zu.

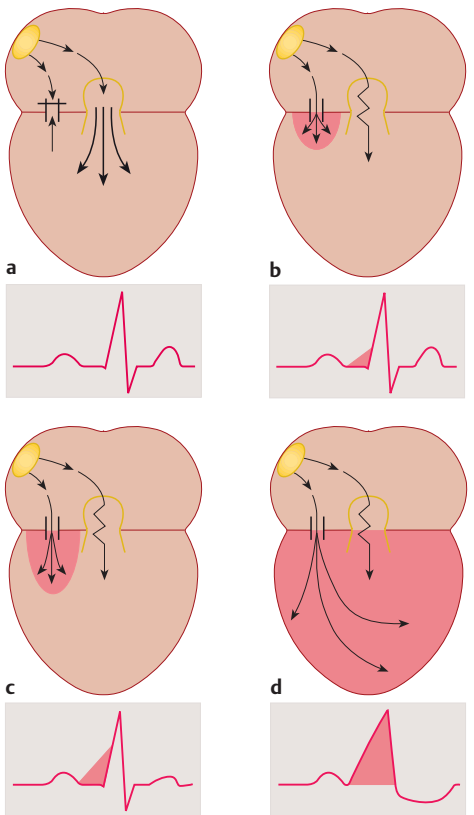
Ätiologie: Die AL sind Rudimente des embryologischen **Atrioventrikularschlauches.**

Ätiologie: Aus embryologischer Sicht stellt die akzessorische Leitungsbahn einen rudimentären Anteil des **Atrioventrikularschlauches** im Bereich der später elektrisch isolierten Atrioventrikularklappenringe dar. Als muskuläre Struktur weist sie elektrische Leitungsfähigkeiten auf.

Pathogenese: AL leiten elektrische Impulse i. d. R. **retrograd** und sind im EKG während des Sinusrhythmus meistens unauffällig (Abb. **A-7.22a**). Kann eine akzessorische Leitungsbahn retrograd und antegrad leiten, zeigt das EKG häufig eine Deltawelle (Abb. **A-7.22b–**Abb. **A-7.22d**).

Pathogenese: Leitungseigenschaften der AL: Bis auf den Spezialfall der Mahaim-Faser können praktisch alle akzessorischen Leitungsbahnen elektrische Impulse **retrograd**, d. h. vom Ventrikel zum Vorhof, leiten. Kann eine akzessorische Leitungsbahn retrograd und antegrad leiten, kann im Oberflächen-EKG (abhängig von der Lage der AL) häufig eine Deltawelle nachgewiesen werden (Abb. **A-7.22b–**Abb. **A-7.22d**). Bei Leitungsbahnen mit **alleine retrograden** Leitungseigenschaften ist das Oberflächen-EKG während Sinusrhythmus unauffällig (Abb. **A-7.22a**), es kann jedoch zu Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex kommen.

A-7.22 Akzessorische Leitungsbahnen mit und ohne Präexzitation (Deltawelle)



a Akzessorische Leitungsbahn (AL) mit nur retrograden Leitungseigenschaften. Der elektrische Impuls vom Sinusknoten wird antegrad nur über den AV-Knoten übertragen. Im EKG ist nur ein schmaler QRS-Komplex ohne Deltawelle nachweisbar.

b AL mit antegraden Leitungseigenschaften. Der elektrische Impuls wird sowohl über die AL als auch über den AV-Knoten auf das Ventrikelmyokard übertragen. Die im EKG erkennbare Deltawelle ist Ausdruck des über die AL aktivierten Ventrikelmyokards.

c AL mit antegraden Leitungseigenschaften und im Vergleich langsamere AV-Knoten-Leitung. In Abhängigkeit der Leitungseigenschaften der beiden Leitungsträger (AL und AV-Knoten) verändert sich die Ausprägung der Deltawelle.

d Alleinige antegrade Leitung über die AL. Die P-Welle fusioniert mit dem QRS-Komplex, der maximale Präexzitation zeigt. Da die Ventrikelaktivierung nicht über das Reizleitungssystem, sondern über die langsamere transmyokardialen Aktivierung stattfindet, ist der QRS-Komplex verbreitert. Abnormale ST-Segmente sind häufig nachweisbar. Akzessorische Leitungsbahnen mit und ohne Präexzitation (Deltawelle).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Vorhofflimmern stellt häufig ein lebensbedrohliches Risiko für Patienten mit WPW-Syndrom und kurzer antegrader Refraktärzeit der akzessorischen Leitungsbahn dar, da es zu extrem schneller Ventrikelaktivierung über die AL kommen kann, was in Kammerflimmern degenerieren kann.

► Merke.

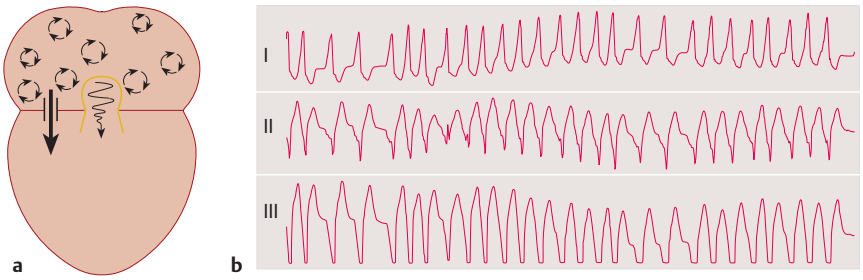
Klinik: Während einer Tachykardie auf dem Boden einer AL klagen die Patienten über plötzlich einsetzendes Herzrasen. Bei schneller Überleitung, insbesondere bei Vorhofflimmern, können Synkopen auftreten.

Klinik: Patienten klagen über plötzliches Herzrasen. Bei schneller Überleitung können Synkopen auftreten.

Diagnostik: Das **WPW-Syndrom** ist an der **Deltawelle** zu Beginn des QRS-Komplexes bei kurzem PQ-Intervall im EKG zu erkennen. Die Deltawelle repräsentiert den Anteil der **Ventrikelaktivierung**, der vorzeitig über die schnellere AL erregt wird. Der QRS-Komplex ist typischerweise verbreitert und stellt einen Fusionsschlag zwischen der Aktivierung des Ventrikels über die akzessorische Leitungsbahn sowie über das physiologische Reizleitungssystem dar. Das Ausmaß der ventrikulären Präexzitation hängt von der Relation der beiden Leitungseigenschaften (AL vs. AV-Knoten) ab. Bei zunehmender Verzögerung im AV-Knoten (hohe Vorhoffrequenz, Extrasystolen) wird ein größerer Anteil der Kammer vorzeitig über die akzessorische Leitungsbahn erregt (Abb. **A-7.23**).

Diagnostik: Beim **WPW-Syndrom** zeigt sich zu Beginn des QRS-Komplexes im EKG eine **Deltawelle** als Zeichen der vorzeitigen **Ventrikelaktivierung**. Das PQ-Intervall ist typischerweise kurz, der QRS-Komplex verbreitert. Das Ausmaß der ventrikulären Präexzitation hängt von der Relation der beiden Leitungseigenschaften (AL vs. AV-Knoten) ab (Abb. **A-7.23**).
Bei ausschließlich retrograder AL ist das EKG im Sinusrhythmus unauffällig.

A-7.23 Vorhofflimmern mit antegrader Überleitung über eine akzessorische Leitungsbahn



a Da eine AL mit antegraden Leitungseigenschaften jeden elektrischen Impuls überträgt, besteht bei Induktion von Vorhofflimmern die Möglichkeit der schnellen Kammeraktivierung mit der Gefahr der Degeneration in Kammerflimmern.
b Der AV-Knoten leitet im Vergleich viel langsamer, sodass im EKG QRS-Komplexe mit maximaler Präexzitation bei irregulären RR-Intervallen nachweisbar sind.

Liegt die AL relativ weit vom Sinusknoten entfernt oder ist die Verzögerung im AV-Knoten sehr gering, können beim WPW-Syndrom auch ein normales PQ-Intervall und ein normal breiter QRS-Komplex vorliegen.
Bei ausschließlich retrograden Leitungseigenschaften der akzessorischen Faser („verborgene Leitungsbahn") ist das Oberflächen-EKG während Sinusrhythmus völlig unauffällig.
Die **Lokalisation** der akzessorischen Leitungsbahn erfolgt bei Präexzitation anhand einer Analyse der **Deltawellenmorphologie** im 12-Kanal-EKG.
Oberflächen-EKG bei **AVRT:**

- **Orthodrom (schmaler QRS-Komplex):** Bei atrioventrikulärer Tachykardie liegt die P-Welle hinter dem QRS-Komplex.
- **Antidrom (breiter QRS-Komplex):** Der QRS-Komplex ist maximal präexzitiert (Zeichen der antegraden ventrikulären Aktivierung über die AL).

Typisch für die **Sonderformen** ist:

- **Mahaim-Faser:** linksschenkelblockartig deformierter QRS-Komplex während Tachykardie
- **permanente junktionale Reentry-Tachykardie:** durch die langsame, alleinig retrograd leitende AL ist RP > PR.

Die **Lokalisation** der AL erfolgt mittels Analyse der **Deltawellenmorphologie** im EKG.

Bei **orthodromer AVRT** liegt die P-Welle hinter dem QRS-Komplex, bei **antidromer AVRT** ist der QRS-Komplex maximal präexzitiert.

Sonderformen: Bei **Mahaim-Faser** entsteht ein linksschenkelblockartiger QRS-Komplex während der Tachykardie. Die **permanente junktionale Reentry-Tachykardie** zeigt RP > PR.

Therapie: Bei Patienten mit Präexzitationssyndrom und häufigen Tachykardien verbunden mit ausgeprägter Symptomatik sowie Patienten mit Vorhofflimmern und Präexzitationssyndrom ist die kurative **Katheterablation** der **AL** das Mittel der Wahl. Die Hochfrequenzstromapplikation hat eine Erfolgsquote von 98 % und eine niedrige Komplikationsrate.
Bei Patienten ohne oder mit nur gelegentlichen Tachykardien sowie fehlender klinischer Symptomatik sollte das Risiko eines plötzlichen Herztodes infolge schnell überleitenden Vorhofflimmerns gegenüber dem Risiko der medikamentösen Therapie diskutiert werden. Bei jungen Patienten (sonst lebenslange medikamentöse Therapie), Risikoberufen (Pilot, Berufskraftfahrer, Leistungssportler etc.), weiblichem

Therapie: Ist das Präexzitationssyndrom mit starken Symptomen oder Vorhofflimmern verbunden, ist die **Katheterablation** der **AL** indiziert.

Bei fehlender klinischer Symptomatik und nur gelegentlichen Tachykardien kann medikamentös therapiert werden. Die Ablation ist auch indiziert bei jungen Patienten, Risikoberufen, Frauen mit Kinderwunsch und bei Auftreten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Geschlecht (Kinderwunsch) und bei Nebenwirkungen einer medikamentösen Langzeittherapie ist die Indikation zur Ablation gegeben.

In der **medikamentösen Therapie** werden bevorzugt Substanzen eingesetzt, die die Refraktärzeit der akzessorischen Leitungsbahn verlängern (Klasse-Ia- und -Ic-Antiarrhythmika). Klasse-III-Medikamente (Sotalol, Amiodaron) wirken sowohl am AV-Knoten als auch an der akzessorischen Leitungsbahn.

Zur **medikamentösen Therapie** werden Antiarrhythmika der Klassen Ia und Ic (Refraktärzeitverlängerung der AL) und Klasse III (am AV-Knoten und AL) eingesetzt.

► Merke. Dagegen verlängern **Verapamil** (Klasse IV), **β-Rezeptoren-Blocker** (Klasse II) und **Digitalis** lediglich die Leitungs- und Refraktärzeit des AV-Knotens und „stärken" somit die relative Überleitungsfähigkeit der akzessorischen Leitungsbahn. Sie können auch die Refraktärzeit der AL verkürzen und dadurch die Kammerfrequenz beim Auftreten von Vorhofflimmern erhöhen.

Die Gabe von Verapamil, β-Rezeptoren-Blockern und/oder Digitalis ist bei **Tachykardien** mit **breitem QRS-Komplex kontraindiziert**, wenn eine **AL nicht sicher ausgeschlossen** ist.

Akuttherapie bei AVRT: Eine elektrische **Kardioversion** sollte bei Patienten mit instabiler Hämodynamik aufgrund hoher Kammerfrequenz durchgeführt werden.

Medikamente mit Wirkung auf die antegrade Refraktärzeit der Leitungsbahn (Ajmalin, Flecainid, Propafenon, Sotalol) stellen die Therapie der ersten Wahl bei atrioventrikulären Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex dar. Ebenso kann die Tachykardie durch Bolusgabe von Adenosin terminiert werden. Dabei ist die Gefahr der Induktion von Vorhofflimmern gegeben, weswegen Defibrillationsbereitschaft bestehen sollte.

Langzeittherapie: Zur **medikamentösen** Langzeitprophylaxe empfehlen sich die Medikamente, die sowohl auf den AV-Knoten als auch auf die akzessorische Leitungsbahn wirken (Klassen Ia, Ic und III). Auf eine Dauergabe von Amiodaron sollte wegen möglicher Nebenwirkungen verzichtet werden.

Akuttherapie: Die elektrische **Kardioversion** wird bei instabiler Hämodynamik durchgeführt.

Medikamente mit Wirkung auf die antegrade AL-Refraktärzeit sind bei AV-Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex indiziert. Diese können auch durch einen Adenosin-Bolus terminiert werden (in Defibrillationsbereitschaft).

Langzeittherapie: Es werden Medikamente gegeben, die sowohl auf die AL als auch auf den AV-Knoten wirken (Klassen Ia, Ic und III).

Prognose: Die Prognose beim WPW-Syndrom ist sehr gut. Es besteht jedoch ein geringes Risiko des plötzlichen Herztodes infolge schneller Überleitung von Vorhofflimmern über die AL.

Prognose: Sehr gute Prognose beim WPW-Syndrom, geringes Risiko des plötzlichen Herztodes.

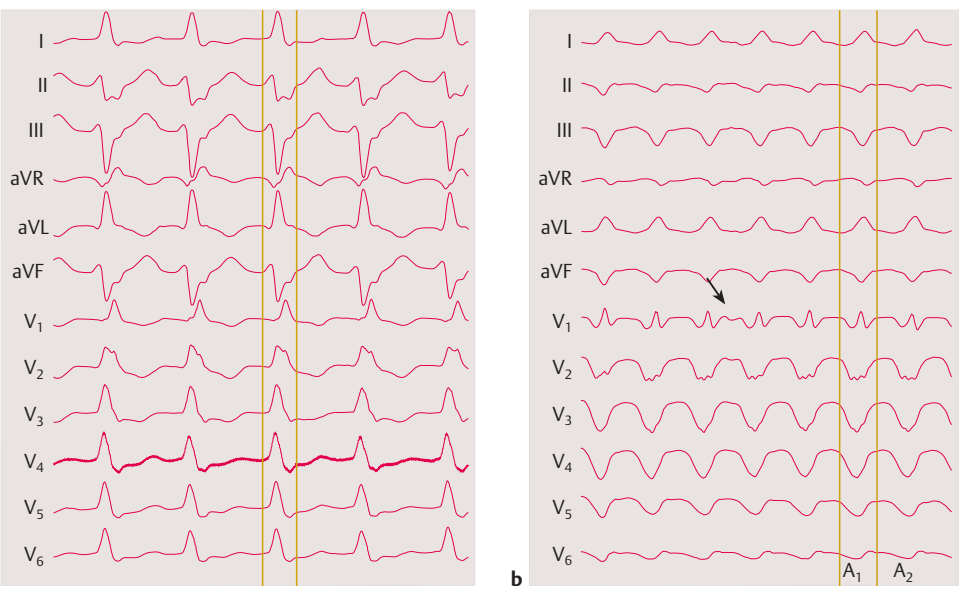
7.7 Ventrikuläre Arrhythmien

*S. Ernst, K.-H. Kuck**

Jede Herzrhythmusstörung mit einer **QRS-Komplexbreite > 120 ms** ist bis zum Beweis des Gegenteiles wie eine ventrikuläre Tachykardie (VT) oder Extrasystolie (VES) und damit als **potenziell lebensbedrohlich** einzuschätzen und zu behandeln (Abb. **A-7.24**). Differenzialdiagnostische Hinweise gibt das Oberflächen-EKG (S. 146) unter Zuhilfenahme der Anamnese des Patienten.

Bei einer **QRS-Komplexbreite > 120 ms** ist von **potenziell lebensbedrohlichen** VT oder VES auszugehen (Abb. **A-7.24**). Diagnostische Hinweise geben EKG und Anamnese (S. 146).

A-7.24 DD Tachykardien mit breitem QRS-Komplex



Beispiele von ventrikulären Tachykardien im 12-Kanal-EKG:

a VT mit 490 ms Zykluslänge mit positiver Konkordanz in den Brustwandableitungen oder

b VT mit 270 ms mit negativer Konkordanz, AV-Dissoziation (Pfeil).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.7.1 Ventrikuläre Extrasystolen

7.7.1 Ventrikuläre Extrasystolen

▶ Definition. Ventrikuläre Extrasystolen (VES) nehmen ihren Ursprung im Arbeitsmyokard sowie selten im spezifischen Reizleitungssystem (Tawara-Schenkel, Purkinje-Fasern). VES führen im EKG zu verbreiterten und aufgesplitterten QRS-Komplexen. VES können **einzeln** oder als **Bigeminus** auftreten. In diesem Fall folgt jedem Sinusschlag eine VES. Beim **Trigeminus** folgen zwei VES einem Sinusschlag, beim **Quadrigeminus** drei VES usw. Zwei in Folge auftretende VES werden als Paar (**Couplet**) bezeichnet, drei VES als Dreiersalve (**Triplet**) bzw. mehr als zwei aufeinanderfolgende VES als **Salven** oder **ventrikuläre Tachykardie** (VT). VES können die gleiche (**monotope VES**) oder verschiedene QRS-Konfigurationen (**polymorphe oder heterotope VES**) aufweisen.

▶ Definition.

Zur Risikostratifizierung wird mittlerweile der exakten Beschreibung der Arrhythmien (Häufigkeit von VES, Dauer und Frequenz von Salven) Vorrang gegenüber der früher häufig angewendeten Einteilung der Lown-Klassifizierung gegeben.

Zur Risikostratifizierung eignet sich die exakte Beschreibung der Arrhythmien besser als die Lown-Klassifizierung.

Häufigkeit und Ätiologie: VES sind per se nicht Ausdruck einer Herzerkrankung. Sie finden sich bei den meisten **Herzgesunden** und sind nicht mit erhöhter Mortalität oder Morbidität verbunden. Ausnahmen sind VES bei Patienten mit Brugada- oder Long-QT-Syndrom (s. u.), die mit einer erhöhten Inzidenz von Kammerflimmern einhergehen. Bei **80 %** der Patienten mit **durchgemachtem Herzinfarkt sind VES** zu beobachten. VES gehen, wenn sie **gehäuft (> 10/h)**, **in Salven** und bei **reduzierter linksventrikulärer Funktion** (EF < 40 %) auftreten, mit einer **erhöhten Mortalität** einher.

Häufigkeit und Ätiologie: VES finden sich bei den meisten **Herzgesunden** und sind nicht mit erhöhter Mortalität oder Morbidität verbunden. Bei Z. n. **Herzinfarkt** treten in 80 % VES auf. Häufige VES, Salven und VES bei Linksherzinsuffizienz gehen mit **erhöhter Mortalität** einher.

Pathogenese: Als Entstehungsmechanismus für VES kommen **Störungen der Erregungsbildung** (gesteigerte Automatie, abnorme Automatie, „getriggerte Aktivität") und unaufhörliche Kreiserregungen („Reentry") bei **Störungen der Erregungsleitung** in Betracht.

Pathogenese: VES entstehen durch **Erregungsbildungs-** und **Erregungsleitungsstörungen.**

Klinik: VES bleiben häufig asymptomatisch und stellen einen **Zufallsbefund** dar. Sie können jedoch subjektiv als Herzklopfen, -stolpern oder Pulsationen im Hals wahrgenommen werden. Häufige, v. a. salvenförmige Extrasystolen bei fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz können zu einer deutlichen hämodynamischen Verschlechterung führen.

Klinik: VES sind oft asymptomatische **Zufallsbefunde**. Es kann zu Palpitationen oder bei Herzinsuffizienz zur hämodynamischen Verschlechterung kommen.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch sind ektope ventrikuläre Ersatzrhythmen (Herzfrequenz < 100/min), supraventrikuläre Extrasystolen und/oder Vorhofflimmern mit funktionellem Schenkelblock (Aberration) abzugrenzen.

Differenzialdiagnose: Ektope ventrikuläre Ersatzrhythmen (HF < 100/min), SVES und/oder Vorhofflimmern mit funktionellem Schenkelblock.

Therapie: Bei der Therapie der VES muss zwischen Herzgesunden und Patienten mit organischer Herzerkrankung oder nach Myokardinfarkt unterschieden werden.

Therapie: Unterscheidung: Herzgesunde und Patienten mit kardialer Vorschädigung.

▶ Merke. VES oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien sind bei **Herzgesunden** als harmlos einzustufen und sollten nicht therapiert werden.

▶ Merke.

Bei **starker symptomatischer Beeinträchtigung,** aber ansonsten herzgesunden Patienten sollte eine Therapie mit β-Rezeptoren-Blockern (z. B. Metoprolol 50–200 mg/d), Klasse-Ic- oder -III-Antiarrhythmika durchgeführt werden. Sind die VES im Einzelfall therapierefraktär, ist auch die Katheterablation zu erwägen.

Bei Herzgesunden mit **starken Symptomen** sind β-Rezeptoren-Blocker, Klasse-Ic- oder -III-Antiarrhythmika und im Einzelfall die Katheterablation indiziert.

▶ Merke. Bei Patienten mit **organischer Herzerkrankung** oder **nach Myokardinfarkt** führt eine Behandlung mit **Klasse-Ic-Antiarrhythmika** zu einer erhöhten Inzidenz des **plötzlichen Herztodes**, weswegen diese Substanzgruppe kontraindiziert ist.

▶ Merke.

Treten bei diesen Patienten Symptome auf, sollte daher **Amiodaron** eingesetzt werden. Nur die prophylaktische Behandlung mit **β-Rezeptoren-Blockern** (Metoprolol, Timolol, Propranolol) hat bei Patienten in den ersten 2 Jahren nach Myokardinfarkt die Gesamtmortalität nachweisbar senken können.

Symptomatische, herzkranke Patienten werden mit **Amiodaron** behandelt. Nur **β-Rezeptoren-Blocker** senken in den ersten 2 Jahren nach Infarkt nachweislich die Mortalität.

Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien sind per Definition kürzer als 30 Sekunden. Bei reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 35 % im chronischen Infarktstadium wird aus prognostischen Gründen eine **ICD-Implantation** empfohlen.

Nicht anhaltende VT bei linksventrikulärer EF < 35 % im chronischen Infarktstadium werden mit **ICD** versorgt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.7.2 Ventrikuläre Tachykardien

▶ Definition.

▶ Definition. Von einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie wird gesprochen, wenn sie länger als 30 Sekunden andauert oder aus hämodynamischen Gründen eine Unterbrechung erfordert.

Häufigkeit und Ätiologie: VT sind meist Folge von **chronisch-ischämischen Herzerkrankungen**, seltener von nicht ischämischen Kardiomyopathien, metabolischen Störungen, Medikamentenintoxikationen, angeborenen/erworbenen Herzfehlern oder genetisch bedingten Erkrankungen (LQT- oder Brugada-Syndrom).
Die seltene **idiopathische ventrikuläre Tachykardie** tritt ohne nachweisbare Herzerkrankung auf.

Häufigkeit und Ätiologie: VT treten wesentlich häufiger bei Patienten mit Herzerkrankungen auf als bei Herzgesunden. Meist sind sie Folge einer **chronisch-ischämischen Herzerkrankung** (z. B. als Folgezustand eines Myokardinfarktes). Seltener werden sie bei nicht ischämischen Kardiomyopathien, metabolischen Störungen, Medikamentenintoxikationen, angeborenen oder erworbenen Herzfehlern oder bei angeborenen genetisch bedingten Erkrankungen, wie Long-QT- oder Brugada-Syndrom, beobachtet. In seltenen Fällen tritt eine ventrikuläre Tachykardie ohne nachweisbare Herzerkrankung auf. Sie wird als **idiopathische ventrikuläre Tachykardie** bezeichnet und in mehrere Formen unterteilt: rechts- oder linksventrikuläre Ausflusstrakttachykardie (RVOT, LVOT), Aortensinustachykardie (AST) oder idiopathisch-linksventrikuläre Tachykardie (ILVT).

Pathogenese: VT beruhen überwiegend auf einem **Reentry-Mechanismus**. Die Ursache liegt in Myokardbezirken mit fehlender oder veränderter elektrischer Erregbarkeit (z. B. Infarktnarben). Selten liegt VT eine **abnorme Automatie** oder eine **getriggerte Aktivität** zugrunde.

Pathogenese: Anhaltende und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien beruhen überwiegend auf einem **Reentry-Mechanismus**. Dabei stellen Myokardbezirke mit fehlender elektrischer Erregbarkeit (z. B. Infarktnarben) als anatomische Leitungshindernisse sowie umschriebene Myokardareale im Randgebiet dieser Narbenbezirke mit noch erhaltenen, jedoch elektrophysiologisch abnormen Leitungseigenschaften (meist erheblich verlangsamter Leitung) das arrhythmogene Substrat (S. 116) dar. In seltenen Fällen kommen für VT auch eine **abnorme Automatie** (idiopathische ventrikuläre Tachykardie) sowie eine **getriggerte Aktivität** (Digitalisintoxikation, Torsade de pointes) in Betracht.

Klinik: Meist treten **erhebliche Symptome** auf (Herzrasen, Angina pectoris, kardiale Dekompensation bis zum kardiogenen Schock, Dyspnoe, Schwindel, Synkopen oder plötzlicher Herztod).

Klinik: In Abhängigkeit von der Herzfrequenz und dem Ausmaß der strukturellen Herzerkrankung kann eine VT asymptomatisch bleiben, **meist** treten jedoch **erhebliche Symptome** wie Herzrasen, Angina pectoris, kardiale Dekompensation bis zum kardiogenen Schock, Dyspnoe, Schwindel bis hin zu Synkopen oder dem plötzlichen Herztod auf.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Im **12-Kanal-EKG** können SVT mit frequenzabhängigem Schenkelblock, Vorhofflimmern + WPW-Syndrom Abb. **A-7.20**) und VT voneinander abgegrenzt werden (Abb. **A-7.24**). Für eine schnelle AL-Überleitung bei Vorhofflimmern spricht eine unregelmäßige Tachykardie mit bizarr verbreitertem QRS-Komplex.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Ist ein Patient während einer Tachykardie hämodynamisch stabil, sollte vor jeder Behandlung ein **12-Kanal-EKG** registriert werden, um den Mechanismus und den Ursprung der Tachykardie zu bestimmen. Anhand von Morphologie, zeitlicher Beziehung der P-Wellen zur Tachykardie und Vergleich der Morphologie des QRS-Komplexes zum QRS-Komplex während Sinusrhythmus ist es meist möglich, zwischen einer supraventrikulären Tachykardie mit frequenzabhängigem Schenkelblock (Aberration), einer Erregung der Kammern über eine AL (WPW-Syndrom, s. Abb. **A-7.20**) und einer ventrikulären Tachykardie zu unterscheiden (Abb. **A-7.24**). Für eine schnelle Überleitung über eine AL auf die Kammern bei Vorhofflimmern spricht eine sehr unregelmäßige Tachykardie mit bizarr verbreitertem QRS-Komplex, dessen Breite stark wechselt.

▶ Merke.

▶ Merke. EKG-Kriterien, die für eine VT sprechen:
- Nachweis einer ventrikulär-atrialen (VA) Dissoziation (mehr QRS-Komplexe als P-Wellen)
- QRS-Komplex > 140 ms (bei Rechtsschenkelblock-Tachykardie) oder > 160 ms (bei Linksschenkelblock-Tachykardie)
- positive oder negative Konkordanz in den Brustwandableitungen
- überdrehter Lagetyp
- RS-Nadir > 100 ms in Brustwandableitungen

Therapie:
Akuttherapie: Unter **EKG-Kontrolle** wird **Ajmalin** (Tab. **A-7.7**) oder **Amiodaron** i. v. appliziert. Begleitend sollten Elektrolytstörungen ausgeglichen werden. Alternativ können andere Klasse-I-Antiarrhythmika i. v. eingesetzt werden.

Therapie:
Akuttherapie: Nach Aufzeichnung der Tachykardie sollte **unter fortlaufender EKG-Kontrolle** vorzugsweise **Ajmalin** (Tab. **A-7.7**) oder **Amiodaron** (5 mg/kg KG) intravenös appliziert werden. Bei frühzeitigem Rezidiv nach der Bolus-Injektion von Amiodaron sollte eine kontinuierliche Infusion mit 1 g/24 h begonnen werden. Begleitend sollten kausale Faktoren wie Elektrolytstörungen ausgeglichen werden. Alternativ können andere Klasse-I-Antiarrhythmika intravenös eingesetzt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Kontraindiziert ist bei unklarem Mechanismus einer Tachykardie mit breitem QRS-Komplex die Applikation von **Verapamil**, da diese Substanz bei ventrikulären Tachykardien aufgrund der negativ inotropen Wirkung eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation bewirkt oder sogar Kammerflimmern induziert (Ausnahme: idiopathische linksventrikuläre Tachykardie).

Bei unklarem Mechanismus und breitem QRS-Komplex ist **Verapamil kontraindiziert**, da es eine hämodynamische Verschlechterung bewirkt und Kammerflimmern induzieren kann.

▶ Merke. Bei Kreislaufkollaps oder ineffektiver intravenöser Therapie sollte eine sofortige Kardioversion (ggf. in Kurznarkose) erfolgen.

▶ Merke.

Dauertherapie: Der Wert der pharmakologischen Langzeitbehandlung ist von der Grunderkrankung, vom Arrhythmietyp und der linksventrikulären Funktion abhängig.
Nach Myokardinfarkt ist für Patienten mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen und/oder Salven nur durch eine Behandlung mit **lipophilen β-Rezeptoren-Blockern** (Propranolol, Metoprolol, Timolol) eine Verbesserung der Prognose hinsichtlich des plötzlichen Herztodes nachgewiesen. **Amiodaron** verbessert die Prognose nicht, kann jedoch Rezidive von VT verhindern. Bei Patienten mit schlechter EF (< 35 %) oder instabiler VT sollte ein **ICD** implantiert werden. Rezidivierende VT trotz antiarrhythmischer Therapie sollten mittels **Katheterablation** behandelt werden.

Dauertherapie: Je nach Grunderkrankung, Arrhythmietyp und linksventrikulärer Funktion.

Nach Infarkt sind nur **lipophile β-Rezeptoren-Blocker** prognoseverbessernd. **Amiodaron** kann VT-Rezidive verhindern. Bei Patienten mit EF < 35 % oder instabiler VT sollte ein **ICD** implantiert werden. Therapieversager werden mit **Katheterablation** behandelt.

Prognose: Die Prognose der Patienten mit ventrikulären Tachykardien ist abhängig von der Grunderkrankung. Am schlechtesten ist sie, wenn in den ersten 3 Monaten nach Myokardinfarkt **anhaltende ventrikuläre Tachykardien** auftreten, die Mortalität im ersten Jahr beträgt dann bis zu 85 %. Patienten mit **nicht anhaltenden** ventrikulären Tachykardien nach Myokardinfarkt weisen ein 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber vergleichbaren Patienten ohne diese Rhythmusstörungen auf. Patienten ohne nachweisbare organische Herzerkrankung haben kein relevant erhöhtes Mortalitätsrisiko, können jedoch durch die Symptomatik (bis hin zu Synkopen) in ihrer Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit erheblich eingeschränkt sein.

Prognose: Bei **anhaltenden VT** in den ersten 3 Monaten nach Infarkt liegt die 1-Jahres-Mortalität bei 85 %.
Nicht anhaltende VT nach Myokardinfarkt verdreifachen die Mortalität.
Patienten ohne nachweisbare organische Herzerkrankung haben kein relevant erhöhtes Mortalitätsrisiko.

7.7.3 Torsade-de-pointes-Tachykardien

7.7.3 Torsade-de-pointes-Tachykardien

▶ Definition. Die Bezeichnung Torsade de pointes (TdP) beschreibt eine **Sonderform** der ventrikulären Tachykardie, die durch ein **periodisches An- und Abschwellen der QRS-Komplexe** um die isoelektrische Linie charakterisiert ist. Bei dieser Rhythmusstörung ist die QT-Zeit verlängert. Die Frequenz der Tachykardie liegt in der Regel zwischen 200 und 250/min.

▶ Definition.

Häufigkeit und Ätiologie: Das Auftreten der insgesamt seltenen Form der Torsade-de-pointes-Tachykardie ist eng verknüpft mit einer passageren oder permanenten **Verlängerung der QT-Zeit**. Diese kann idiopathisch oder häufiger erworben sein, durch Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie), Antiarrhythmika (vor allem Chinidin, Sotalol, Amiodaron), Phenothiazine und trizyklische Antidepressiva, Diäten mit flüssigen Proteinen oder intrakraniale Ereignisse. Genetisch bedingte Verlängerungen des QT-Intervalls, die Long-QT-Syndrome, werden weiter unten gesondert beschrieben. Begünstigend für das Auftreten einer Torsade de pointes ist eine Bradykardie.

Häufigkeit und Ätiologie: Die TdP ist verknüpft mit einer **QT-Verlängerung**, z. B. aufgrund von Elektrolytstörungen, Antiarrhythmika, Phenothiazine und trizyklische Antidepressiva, Diäten mit flüssigen Proteinen oder intrakraniale Ereignisse. Die Long-QT-Syndrome sind weiter unten beschrieben. Bradykardien begünstigen die TdP.

Pathogenese: Die pathophysiologischen Mechanismen der Torsade de pointes sind nicht endgültig geklärt. Bei grenzwertig bzw. pathologisch verlängerter Repolarisationszeit werden **frühe Nachpotenziale** als einleitende und unterhaltende Mechanismen diskutiert.

Pathogenese: Die pathophysiologischen Mechanismen sind nicht endgültig geklärt.

Klinik: Es kommt zu häufigen Episoden von kurz dauernden polymorphen VT, die zu rezidivierenden **Präsynkopen** und/oder **Synkopen** führen.

Klinik: Häufige kurz dauernde polymorphe VT führen zu rezidivierenden **(Prä-)Synkopen**.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Charakteristische **EKG-Veränderungen:**
- verlängerte QT-Zeit (frequenzkorrigiert)
- abnorme T- und U-Wellen (inhomogene Repolarisation, Abb. **A-7.25**).

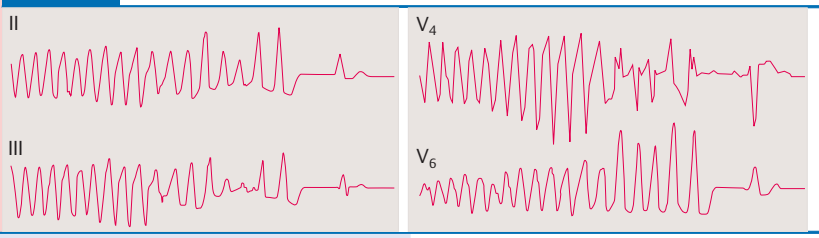
Diagnostik und Differenzialdiagnose: Im EKG zeigen sich eine QT-Zeit-Verlängerung und abnorme T- und U-Wellen (Abb. **A-7.25**).

Therapie: Die Behandlung der Torsade de pointes besteht in der Behebung der zugrunde liegenden Ursache wie z. B. in der Korrektur der metabolischen Entgleisung oder in dem Absetzen der Medikamente, die zur Verlängerung der QT-Zeit geführt haben.

Therapie: Die TdP wird kausal therapiert (z. B. Korrektur der metabolischen Entgleisung, Absetzen auslösender Medikamente).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-7.25 Torsade-de-pointes-Tachykardie



Typisch sind die auf- und abschwellenden QRS-Komplexe, insbesondere erkennbar in den Ableitungen II, III, V_4 und V_6. Die Tachykardie terminiert nach einigen Sekunden Dauer unter Verlangsamung der Tachykardiefrequenz.

Bei **medikamentös verursachter** TdP wird die **HF erhöht** und **Mg^{2+}-Sulfat** appliziert.

Bei **medikamentös verursachten** TdP haben sich eine **Erhöhung der Herzfrequenz** durch Vorhof- bzw. Kammerstimulation oder Katecholamine und die intravenöse **Mg^{2+}-Sulfat-Applikation** zur Unterbrechung bzw. Prophylaxe als nützlich erwiesen.

7.7.4 Long-QT-Syndrom (LQT-Syndrom)

7.7.4 Long-QT-Syndrom (LQT-Syndrom)

▶ Definition.

▶ Definition. Unter dem LQT-Syndrom wird eine Gruppe **vererbbarer** Erkrankungen mit **Ionenkanalmutationen** der Herzmuskelzellen zusammengefasst. Allen gemeinsam sind die resultierende QT-Verlängerung und eine erhöhte Neigung zu Torsade-de-pointes-Tachykardien mit Synkopen und plötzlichen Todesfällen.

Man unterscheidet 6 Syndrome, darunter das **Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom** (autosomal-rezessiv, angeborene Taubheit) und das häufigere **Romano-Ward-Syndrom** (autosomal-dominant, normales Hörvermögen).

Bisher wurden 6 genetisch unterschiedliche LQT-Syndrome identifiziert. Das **Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom** (Typ 1 und 5) wird autosomal-rezessiv vererbt und ist neben der QT-Verlängerung durch angeborene Taubheit charakterisiert. Bei dem häufigeren, autosomal-dominant vererbten **Romano-Ward-Syndrom** ist das Hörvermögen normal.

Ätiologie: Die Mutationen liegen im Bereich der Na^+- und K^+-Kanäle.

Ätiologie: Die Mutationen umfassen Veränderungen im Bereich der Natrium- und Kaliumkanäle. Asymptomatische Genträger sind u. U. für ein erworbenes LQT-Syndrom prädisponiert.

Pathogenese: Die Ionenkanalmutationen bewirken ein **verlängertes Aktionspotenzial**.

Pathogenese: Die Ionenkanalmutationen verändern die Depolarisations- und Repolarisationsphase, sodass das **Aktionspotenzial verlängert** ist.

Klinik: Typisch sind **Schwindel** und **Synkopen**. Oft tritt schon in der Kindheit ein rhythmogenes Ereignis ein.

Klinik: Typische Beschwerden sind **Schwindel** und **Synkopen** bei selbstlimitierender TdP. Bei ca. 50 % der symptomatischen Patienten hat sich bis zum 12. Lebensjahr ein rhythmogenes Ereignis (Synkope, überlebter plötzlicher Herztod etc.) manifestiert.

Diagnostik: Klassisch ist die **positive Familienanamnese** mit plötzlichen Todesfällen. Im **Ruhe-EKG** ist das **frequenzkorrigierte QT-Intervall** auf > 440 ms (Männer) bzw. > 470 ms (Frauen) verlängert.

Diagnostik: Die **positive Familienanamnese** mit plötzlichen Todesfällen ist klassisch und von entscheidender Bedeutung bei jungen Patienten mit rezidivierenden Symptomen. Das **Ruhe-EKG** erlaubt die Diagnose durch Bestimmung des **frequenzkorrigierten QT-Intervalls** in allen Ableitungen nach der Formel $QTc = \frac{QT\ [ms]}{\sqrt{RR}}$.
Ein QTc-Intervall von > 440 ms bei Männern und von > 470 ms bei Frauen gilt als verlängert.

Die **genetische Diagnostik** ist aufwendig. Bei typischer Klinik sollte auch ohne Kenntnis des exakten LQT-Typs eine Therapie begonnen werden.

Genetische Diagnostik: Die Bestimmung der genetischen Mutation ist aufwendig und langwierig. Bei typischer Klinik sollte deshalb auch ohne Kenntnis des exakten LQT-Typs eine Therapie begonnen werden. Die genetische Klassifizierung kann jedoch Hinweise zur Prognose geben und führt ggf. zu Therapiemodifikationen.

Bei LQT-Syndrom sollte ein Screening der gesamten Familie (EKG, Anamnese etc.) durchgeführt werden.

Bei gesichertem oder hochwahrscheinlichem LQT-Syndrom sollte ein Screening der gesamten Familie (EKG, Anamnese etc.) durchgeführt werden, um symptomatische sowie asymptomatische Genträger zu identifizieren.

Therapie: Die charakteristischen **Triggersituationen** sind zu **vermeiden** und Elektrolytveränderungen auszugleichen.

Eine **antiadrenerge Therapie** senkt die Mortalität. Die **ICD-Implantation** wird empfohlen bei rezidivierenden Synkopen, anhaltenden TdP oder überlebtem plötzlichem Herztod. Im Einzelfall ist ein Ablationsversuch zu erwägen.

Therapie: Bei angeborenen LQT-Syndromen sind die charakteristischen **Triggersituationen** (starke körperliche Beanspruchung, Kälte) möglichst zu **vermeiden** und Elektrolytveränderungen adäquat auszugleichen.
Eine **antiadrenerge Therapie** (z. B. durch medikamentöse β-Blockade, zervikothorakale Sympathektomie oder Stellatum-Blockade) reduziert die Mortalität. Die **Implantation eines ICD** wird empfohlen bei rezidivierenden Synkopen, anhaltenden Torsade de pointes oder überlebtem plötzlichem Herztod. Im Einzelfall ist der Ablationsversuch der auslösenden ventrikulären Extrasystolie zu erwägen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

7.7.5 Short-QT-Syndrom

Beim Short-QT-Syndrom (SQT) handelt es sich um genetisch bedingte **Veränderungen myokardialer K^+-Kanäle**, die zu einer Verkürzung des QT-Intervalls (QTc) auf < 300 ms führen und mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod einhergehen.

7.7.6 Brugada-Syndrom

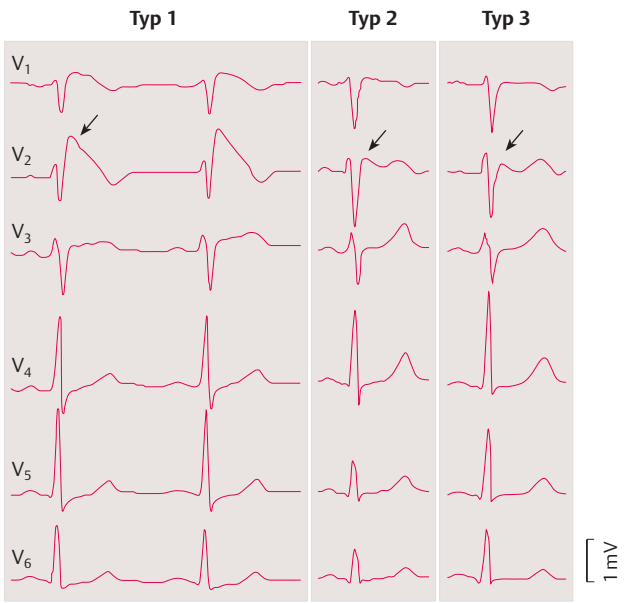
▶ Definition. Die Brüder Brugada beschrieben 1992 erstmalig dieses Syndrom der **polymorphen ventrikulären Tachykardien** bei normaler QT-Zeit aber abnormaler Repolarisation bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung.

Ätiologie: Es besteht ein **autosomal-dominanter Vererbungsmodus** mit inkompletter Penetranz, betroffen sind vor allem männliche Patienten im mittleren Lebensalter. Bei ¼ der Patienten ist durch eine Mutation des Natriumkanal-Gens der Natriumeinwärtsstrom reduziert.

Klinik: Die typische Manifestation des Brugada-Syndroms sind **Synkopen**. Polymorphe ventrikuläre Tachykardien gehen bei ca. 80 % der Patienten dem **plötzlichen Herztod** voraus. Da die Ereignisse charakteristischerweise im Schlaf oder den frühen Morgenstunden auftreten, wird auch vom „Sudden unexpected nocturnal Death Syndrome“ gesprochen.

Diagnose: Neben dem Ausschluss struktureller Herzerkrankungen durch eine umfassende kardiologische Diagnostik ist vor allem die **12-Kanal-EKG-Registrierung** von entscheidender Bedeutung.
Kennzeichnend sind in den präkordialen Ableitungen Veränderungen der Depolarisation und Repolarisation des rechten Ventrikels im Bereich der ST-Strecke in V_1–V_3. Es werden je nach Morphologie der ST-Strecken 3 verschiedene Typen des Brugada-Syndroms unterschieden (Abb. **A-7.26**). Die Veränderung können permanent oder transient nachweisbar sein. Die QT-Zeit ist normalerweise unverändert.
Ajmalin-Test: Die intravenöse Applikation eines Natriumkanal-Blockers kann eine fraglich signifikante **ST-Strecken-Erhöhung verstärken** oder aus einem normalen EKG **„demaskieren“**. Dabei sollte in Reanimationsbereitschaft fraktioniert bis zu 1 mg/kg KG Ajmalin langsam i. v. appliziert werden unter kontinuierlicher Dokumentation und Analyse der präkordialen Ableitungen. Das Monitoring sollte bis zur kompletten Normalisierung der EKG-Veränderungen nach Abschluss des Tests fortgeführt werden.

A-7.26 Brugada-Syndrom



7.7.5 Short-QT-Syndrom

Das SQT ist eine genetisch bedingte **Veränderung myokardialer K^+-Kanäle** mit Verkürzung des QTc und erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod.

7.7.6 Brugada-Syndrom

▶ Definition.

Ätiologie: Der **Vererbungsmodus** ist **autosomal-dominant** mit inkompletter Penetranz. Betroffen sind v. a. Männer im mittleren Lebensalter.

Klinik: Typisch sind **Synkopen**. Dem **plötzlichen Herztod** gehen meist polymorphe VT voraus. Die Ereignisse treten häufig im Schlaf auf („Sudden unexpected nocturnal Death Syndrome“).

Diagnose: Neben dem Ausschluss struktureller Herzerkrankungen ist das **12-Kanal-EKG** relevant. Es zeigt permanente oder transiente Veränderungen der ST-Strecke in V_1–V_3 bei normaler QT-Zeit (Abb. **A-7.26**).

Ajmalin-Test: Ein Na-Kanal-Blocker kann eine fragliche **ST-Strecken-Erhöhung verstärken** oder **„demaskieren“**. In Reanimationsbereitschaft wird dem am Monitor überwachten Patienten fraktioniert Ajmalin (bis 1 mg/kg) i. v. appliziert.

A-7.26

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Erkrankungen mit pathologischer ST-Strecke (Anteroseptal-Infarkt, rechtsventrikuläre Dysplasie etc.).

Therapie: Bei Brugada-Syndrom, Synkopen, überlebtem plötzlichem Herztod und nachgewiesenen oder auslösbaren VT ist ein **ICD** indiziert. Ansonsten ist Beobachtung bzw. rechtsventrikuläre Stimulation empfohlen.

Differenzialdiagnose: Erkrankungen mit pathologischer ST-Strecke müssen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden (Anteroseptal-Infarkt, rechtsventrikuläre Dysplasie etc.).

Therapie: Patienten mit Brugada-Syndrom, nachgewiesener VT, Synkopen und/oder überlebtem plötzlichem Herztod weisen ein hohes Rezidivrisiko auf, sodass ein **ICD** indiziert ist. Bei Auslösbarkeit ventrikulärer Tachykardien ist die prophylaktische ICD-Implantation indiziert, ansonsten wird die Beobachtung des Patienten empfohlen. Bei asymptomatischen Patienten sollte eine rechtsventrikuläre Stimulation erfolgen.

7.7.7 Kammerflattern und Kammerflimmern

7.7.7 Kammerflattern und Kammerflimmern

▶ Definition.

▶ Definition. Hochfrequente Kammertachykardien, bei denen **keine** scharfe **Trennung** zwischen **QRS-Komplex und ST-T-Strecke** möglich ist, werden als Kammerflattern (Frequenz 250–350/min) bezeichnet. Ist **keinerlei koordinierte De- und Repolarisation** der Kammern identifizierbar, wird dieses als Kammerflimmern (Frequenz > 350/min) bezeichnet.

Häufigkeit und Ätiologie: Überwiegend sind Patienten mit **chronisch-ischämischer Herzerkrankung** oder **akutem Myokardinfarkt** betroffen. Gefährdend sind die **linksventrikuläre Funktionseinschränkung** oder **Hypertrophie**. Meist geht Kammerflimmern eine **monomorphe VT voraus**.

Häufigkeit und Ätiologie: Kammerflattern und -flimmern treten überwiegend bei Patienten mit **chronisch-ischämischer Herzerkrankung** oder mit **akutem Myokardinfarkt** auf. Gefährdet sind außerdem alle Patienten mit **eingeschränkter linksventrikulärer Funktion** jeglicher Ursache (z. B. Kardiomyopathien) oder Patienten mit **linksventrikulärer Hypertrophie** (hypertrophe Kardiomyopathie). Bei 5–10 % der Patienten mit überlebtem Kammerflimmern findet sich keine nachweisbare kardiale Erkrankung. In ca. 70 % geht dem Kammerflimmern eine **monomorphe ventrikuläre Tachykardie voraus**, die mehr oder weniger schnell in Kammerflimmern degeneriert.

Pathogenese: Kammerflimmern setzt eine **elektrische Instabilität** des Herzens voraus. Bei **chronisch-ischämischer Herzerkrankung** wird es meist durch späte VES oder Kurz-lang-kurz-Sequenzen aus einer **VT** eingeleitet. Beim **akuten Infarkt** wird es durch frühe VES induziert **(R-auf-T)**. Die multiplen Erregungsfronten mit chaotischem Erregungsmuster lassen keine reguläre Kontraktion zu.

Pathogenese: Das Auftreten von Kammerflimmern setzt eine **elektrische Instabilität** des Herzens mit inhomogenem Leitungs- und Refraktärverhalten voraus. Kammerflimmern wird bei Patienten mit **chronisch-ischämischer Herzerkrankung** meist durch **spät** einfallende VES oder Kurz-lang-kurz-Sequenzen direkt oder indirekt über eine Degeneration aus einer **VT** eingeleitet. Im **akuten Infarktstadium** überwiegt dagegen die Induktion von Kammerflimmern durch früh einfallende ventrikuläre Extrasystolen **(R-auf-T-Phänomen)**. Inhomogenes Leitungs- und Refraktärverhalten bilden die Grundlage zur Ausbildung multipler Erregungsfronten, die rasch zu einem chaotischen Erregungsmuster führen und keine reguläre Kontraktion des Myokards zulassen.

Klinik: Es kommt zum **funktionellen Kreislaufstillstand** mit Bewusstseinsverlust und evtl. zuvor Angina pectoris, Schwindel und Präsynkopen.

Ohne **sofortige Reanimation** treten nach 5 min irreversible Hirnschäden und nach 10–15 min der Tod ein.

Klinik: Die Klinik des Kammerflatterns bzw. -flimmerns ist durch das Auftreten eines **funktionellen Kreislaufstillstandes** mit Bewusstseinsverlust innerhalb von 10–15 Sekunden gekennzeichnet. Als Prodromalsymptome können unter Umständen schwere Angina pectoris, Schwindel und Präsynkopen auftreten.
Erfolgt keine **sofortige Reanimation** mit Defibrillation, führt die Arrhythmie innerhalb von ca. 5 Minuten zu irreversiblen zerebralen Schäden und nach 10–15 Minuten zum Tod.

Diagnostik: Kammerflattern zeigt hochfrequente, regelmäßige Erregungen. QRS-Komplexe sind nicht von der Repolarisation abgrenzbar. **Kammerflimmern** zeigt ungeordnete, undulierende niedrigamplitudige Potenziale (Abb. **A-7.27**).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Kammerflattern (Abb. **A-7.27a**) ist gekennzeichnet durch eine sehr hochfrequente, aber noch regelmäßige Folge von elektrischen Erregungen, bei denen eine Abgrenzung von QRS-Komplexen von der Repolarisation nicht möglich ist.
Kammerflimmern zeigt im Oberflächen-EKG ungeordnete, um die isoelektrische Linie undulierende niedrigamplitudige Potenziale (Abb. **A-7.27b**).

▶ Merke.

▶ Merke. Eine **Linksherzkatheteruntersuchung** und eine **elektrophysiologische Untersuchung** sind bei den meisten Patienten, die außerhalb eines Myokardinfarktes bei Kammerflimmern wiederbelebt worden sind, notwendig.

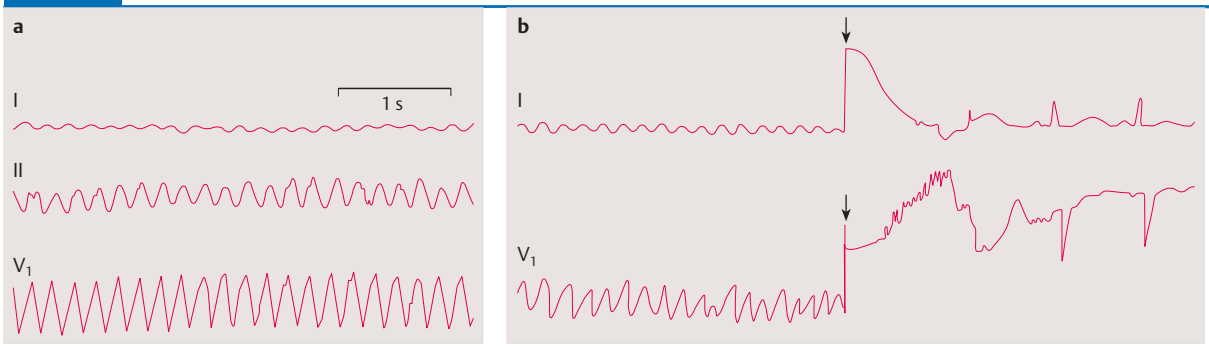
Therapie: Bei Kammerflimmern entscheidet die **Frühdefibrillation** über die **Überlebenschance.**

Therapie: Ohne sofortiges Einsetzen von Reanimationsmaßnahmen (S. 157), inklusive elektrischer Defibrillation, führt Kammerflimmern innerhalb weniger Minuten zum Tode. Bei der Reanimation von Patienten mit Kammerflimmern ist die **Frühdefibrillation** in Hinsicht auf die **Überlebenschance entscheidend**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-7.27 Kammerflattern und Kammerflimmern



a Kammerflattern mit einer Frequenz von 280/min ohne abgrenzbare QRS-Komplexe. In allen Ableitungen ist ausschließlich ein sägezahnartiges Muster als Zeichen der extrem schnellen ventrikulären Erregung erkennbar.

b Kammerflimmern mit absolut irregulärer hochfrequenter elektrischer Aktivität in den Kammern. Eine Abgrenzung einzelner QRS-Komplexe ist nicht möglich. Eine ventrikuläre Kontraktion und somit ein Blutauswurf findet nicht mehr statt. Nur durch sofortige Defibrillation (↓) ist eine Wiederherstellung eines normalen Rhythmus möglich.

In der **Langzeittherapie** nach einer überlebten Episode von Kammerflimmern reduziert der **ICD** die Rate des plötzlichen Herztodes auf 1–2 % pro Jahr.

Prognose: Die Prognose der Patienten nach Kammerflimmern hängt wesentlich von der zugrunde liegenden Herzerkrankung und der linksventrikulären Funktion ab.

In der **Langzeittherapie** nach Kammerflimmern reduziert der **ICD** den plötzlichen Herztod auf 1–2 %/Jahr.
Prognose: Die Prognose hängt von der Herzerkrankung und der linksventrikulären Funktion ab.

7.8 Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen

*S. Ernst, K.-H. Kuck**

7.8.1 Allgemeines

Die Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen wird unterteilt in:
- Akuttherapie mit dem Ziel der Terminierung,
- Rezidivprophylaxe und
- (falls möglich) kurative Behandlung.

Bei der Akuttherapie sollten alle Tachykardien mit breitem QRS-Komplex und unklarer Ursache bis zum Beweis des Gegenteils als ventrikuläre Tachykardien angesehen und ggf. entsprechend behandelt werden (S. 146).

► Merke. Bei **hämodynamisch instabilen** Patienten sollte jede antiarrhythmische medikamentöse Therapie unterbleiben und primär eine elektrische **Kardioversion** in i. v. Kurznarkose erfolgen.

7.8 Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen

7.8.1 Allgemeines

Die Behandlung tachykarder HRST wird unterteilt in Akuttherapie, Rezidivprophylaxe und kurative Behandlung.
Bei der Akuttherapie sind TK mit breitem QRS-Komplex und unklarer Ursache als VT anzusehen und entsprechend zu behandeln (S. 146).

► Merke.

7.8.2 Pharmakologische Therapie mit Antiarrhythmika

Klassifikation der antiarrhythmischen Medikation

Rhythmusstörungen können prinzipiell auf folgenden drei Wegen unterbrochen werden:
- Unterdrückung der Depolarisation und Hemmung der Erregungsfortleitung im ektopen Herd
- Förderung der Repolarisation, Hyperpolarisation und damit Verbesserung der Erregungsfortleitung im ektopen Herd
- Verlängerung der Refraktärzeit.

Die Hemmung der Depolarisation wird durch Pharmaka bewirkt, die den Einstrom von Na^+ bzw. Ca^{2+} vermindern. Durch verzögerte Reaktivierung dieser Systeme wird die Refraktärzeit in allen Herzabschnitten mehr oder weniger verlängert, unabhängig von der Dauer des Aktionspotenzials. Durch Pharmaka, die den Ausstrom von K^+ vermindern, wird die Refraktärzeit über die Verlängerung des Aktionspotenzials verlängert.

7.8.2 Pharmakologische Therapie mit Antiarrhythmika

Klassifikation der antiarrhythmischen Medikation

HRST können unterbrochen werden durch: 1. Hemmung der Depolarisation und Erregungsleitung im ektopen Herd, 2. Förderung der Repolarisation und Verbesserung der Erregungsleitung im ektopen Herd und 3. Verlängerung der Refraktärzeit.

Depolarisationshemmer, die den Na^+- bzw. Ca^{2+}-Einstrom vermindern, verlängern die Refraktärzeit unabhängig von der Dauer des AP. Pharmaka, die den K^+-Ausstrom vermindern, verlängern die Refraktärzeit über die Verlängerung des AP.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die **Klassifizierung nach Vaughan-Williams** unterscheidet **vier Gruppen** (Tab. **A-7.7**). Adenosin lässt sich darin nicht eingliedern.

In die**Klassifizierung nach Vaughan-Williams**, die **vier Gruppen** unterscheidet (Tab. **A-7.7**), lässt sich Adenosin, ein natürliches Nukleosid mit fast ausschließlicher Wirkung auf den AV-Knoten und in geringem Maße auf den Sinusknoten, nicht eingliedern.

A-7.7 Antiarrhythmikaklassen nach Vaughan-Williams

I „Membranstabilisierer", direkter Membraneffekt mit Hemmung des raschen Na^+-Einstroms
Ia Verlängerung des Aktionspotenzials
Ib Verkürzung des Aktionspotenzials
Ic keine signifikante Wirkung auf die Aktionspotenzialdauer

II β-Rezeptoren-Blocker – Blockierung der Katecholaminwirkung auf Reizbildung und Erregungsleitung, daneben z. T. unspezifische Membranwirkung
III Aktionspotenzial- und Refraktärphasenverlängerer, Ruhepotenzial und Phase 0 des AP bleiben unbeeinflusst
IV Kalziumantagonisten – spezifische Hemmwirkung auf langsamen (Na^+-)Ca^{2+}-Einstrom in die Myokardzelle

Wirksubstanz		hauptsächlicher Wirkungsort				EKG-Veränderungen			extrakardiale Nebenwirkungen
		Sinusknoten	Vorhof	AV-Knoten	His-Purkinje-Kammern	PQ-Zeit	QRS-Dauer	QT-Zeit	
Ia	Chinidin	↓/↑	↓	=↑	↓↓	=	↑	↑↑	▪ gastrointestinale Beschwerden, Ohrensausen, Synkopen
	Procainamid	↓	=↓	↓	↓/↓↓	=	↑	↑	▪ Durchfälle, Erbrechen, Psychosen, Leukopenie, hämolytische Anämie
	Disopyramid	↓/↑	↓	=/↑↓	(=)/↓(↓)	=	↑	↑↑	▪ Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, Sedierung, Cholestase, Miktionsstörungen
	Ajmalin	↓/=	↓	↓/=	↓/↓↓	=/↑	↑	↑	▪ Übelkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Cholestase, Leberschädigung
Ib	Lidocain	=	=	=	=/↓	=	=	=/↓	▪ Benommenheit, Schwindel, zentralnervöse Symptome
	Mexiletin	=		=	=/↓	=	=	=	▪ zentralnervöse Beschwerden, Hypotension, gastrointestinale Beschwerden, Tremor, Doppeltsehen
	Diphenylhydantoin	=↓	=	=↑	=↓(↑)	=	=	↓↓	▪ Gingivahyperplasie, Nystagmus, Ataxie, Lymphadenopathie
	Tocainid	=		=	(↓)	=	=	=/↓	▪ ZNS-Störungen, Tremor, Benommenheit, Halluzinationen, Übelkeit, Agranulozytose, Lupus erythematodes
Ic	Flecainid	=/↑	↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	▪ Doppeltsehen, Schwindel, Kopfschmerz, erniedrigte Alkoholtoleranz
	Propafenon	↓	↓	=/↓↓	↓/↓↓	↑	↑	↑	▪ Mundtrockenheit, salziger Geschmack, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Orthostase
	Aprindin	=↓	↓	↓(↓)	↓/↓↓	↑	↑↑	↑	▪ Tremor, Doppeltsehen, Psychosen, Leberschädigung, Agranulozytose
II	Propranolol	↓	=/↓	↓↓	=	=/↑	=	↓	▪ Schwindel, Nausea, Diarrhö, Potenzstörungen, Bronchokonstriktion
	Metoprolol	↓	=/↓	↓↓	=	=/↑	=	↓	
III	Amiodaron	↓	(↓)	↓↓	↓	↑	↑	↑↑	▪ Hyper-, Hypothyreose, Korneaablagerungen, Fotosensibilität, Lungenfibrose
	Sotalol (β-Blocker)	↓	(↓)	↓↓	(↓)	=/↑	=	↑	▪ Nausea, Diarrhö, Schwindel, Durchblutungsstörungen, Albträume, Hypotonie
IV	Verapamil	↓/↑	↓/=	↓↓	=	=/↑	=	=	▪ Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden
	Diltiazem	=/↓	=	↓↓	=	↑	=	=	▪ Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel
	Gallopamil	↓/↑	=	↓↓	=	↑	=	=	▪ Schwindel, gastrointestinale Beschwerden
Nukleosid mit kurzfristiger blockierender Wirkung auf den AV-Knoten (AV-Block °III für 2–5 Sekunden)									
	Adenosin	↓ → ↑	=	↓↓↓	=	AV-Bl. °III	=	=	▪ Flush, Hypotonie → Hypertonie (kurz), Bronchospasmus, Kopfschmerzen

↓ Verlangsamung = unverändert ↑ Frequenzanstieg/Leitungsverlängerung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klasse-I-Antiarrhythmika

Antiarrhythmika der Klasse I **hemmen durch Blockade der Na^+-Kanäle** die **Erregungsausbreitung** am **Vorhof- und Kammermyokard** mit Verbreiterung des QRS-Komplexes im EKG. Bei Klasse-I-Antiarrhythmika unterscheidet man weiterhin Substanzen, die das Aktionspotenzial verlängern (Klasse Ia), von solchen, die das Aktionspotenzial verkürzen (Klasse Ib) oder nicht in der Dauer verändern (Klasse Ic).

► Merke. Alle Klasse-I-Antiarrhythmika haben eine mehr oder weniger ausgeprägte **negativ inotrope Wirkung**, die bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion eine relevante Verschlechterung herbeiführen kann.

Zur **Akuttherapie** ventrikulärer Tachykardie wird **Ajmalin** (bis zu 1,5 mg/kg Körpergewicht) intravenös appliziert. Diese Substanz besitzt die **kürzeste Halbwertszeit** der Klasse-I-Antiarrhythmika und weist gegenüber Lidocain eine deutlich höhere Konversionsrate auf. Die ausgeprägte Leitungsverzögerung im AV-Knoten, in akzessorischen Leitungsbahnen sowie im Arbeitsmyokard und die Frequenzverlangsamung einer Tachykardie lassen Ajmalin als Mittel der ersten Wahl bei diesen Tachykardien erscheinen. In seltenen Fällen ist jedoch unter Applikation eines Klasse-I-Antiarrhythmikums eine Akzeleration einer ventrikulären Tachykardie in Kammerflimmern zu verzeichnen, sodass diese Therapie **nur unter Defibrillationsbereitschaft** erfolgen sollte.
Als **Dauertherapie** ventrikulärer Arrhythmien sollten Klasse-I-Antiarrhythmika nur noch unter strengster Berücksichtigung der **Indikationseinschränkung** bei strukturell herzkranken Patienten erfolgen. Vorsicht ist insbesondere bei Patienten in den ersten Monaten nach Myokardinfarkt, bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und bei asymptomatischen ventrikulären Rhythmusstörungen geboten. Im Hinblick auf Prognose und Rezidivhäufigkeit dürfen nur noch **lebensbedrohliche** ventrikuläre Rhythmusstörungen unter engmaschiger Kontrolle mit Antiarrhythmika der Klasse I behandelt werden.
Patienten mit idiopathischer ventrikulärer Tachykardie aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt, ektoper atrialer Tachykardie oder intermittierendem idiopathischem Vorhofflimmern sprechen häufig gut auf die Therapie mit Klasse-Ic-Substanzen, insbesondere Flecainid, an.

Klasse-II-Antiarrhythmika

Die verschiedenen β-Rezeptoren-Blocker werden als Klasse-II-Antiarrhythmika zusammengefasst. Ihre Wirkung auf ventrikuläre Tachyarrhythmien beruht im Wesentlichen auf dem **sympatholytischen Effekt** mit Senkung der Kammervulnerabilität, der antiischämischen Wirkung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und der Erhöhung der Kammerflimmerschwelle.
Neuere Untersuchungen zeigen, dass sie in der Therapie von Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern bezüglich der Prognose und Rezidivhäufigkeit eine bessere Wirksamkeit zeigen als Klasse-I-Substanzen.
Für Patienten mit **belastungs-** oder **isoprenalininduzierten ventrikulären Arrhythmien** stellen β-Rezeptoren-Blocker die Therapie der Wahl dar.

► Merke. Speziell in der **Postinfarktprophylaxe** reduzieren β-Rezeptoren-Blocker nachweislich den plötzlichen Herztod.

Klasse-III-Antiarrhythmika

Die antiarrhythmische Wirkung der Klasse-III-Substanzen beruht auf der **K^+-Kanal-Hemmung** mit **Verlängerung** der **Repolarisation** und der **Refraktärzeit** im Vorhof- und Ventrikelmyokard. Zurzeit sind nur zwei Substanzen mit Klasse-III-antiarrhythmischer Wirksamkeit in Deutschland verfügbar, weitere sind in den USA bereits zugelassen und werden ebenfalls erwähnt.
Sotalol zeigt bei adäquater Dosierung (160–320 mg/d) einen β-blockierenden Effekt, der den Einsatz bei Patienten mit Kontraindikationen zur β-Rezeptoren-Blocker-Therapie einschränkt. Der negativ inotrope Effekt ist gegenüber anderen β-Rezeptoren-Blockern geringer ausgeprägt. Insbesondere in der Behandlung **anhaltender ventrikulärer Tachykardien** scheint Sotalol sowohl in der Effektivität als auch in der Nebenwirkungsrate den Klasse-I-Antiarrhythmika überlegen zu sei

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klasse-I-Antiarrhythmika

Na^+-Kanal-Blocker hemmen die **Erregungsausbreitung** am **Vorhof- und Kammermyokard** mit breitem QRS-Komplex. Man unterscheidet Klasse Ia (AP-Verlängerung), Ib (AP-Verkürzung) und Ic (AP unverändert).

► Merke.

Zur **Akuttherapie** von VT wird **Ajmalin** (bis 1,5 mg/kg KG) i. v. als Mittel der Wahl eingesetzt. In seltenen Fällen tritt unter Klasse-I-Antiarrhythmika eine Akzeleration der VT in Kammerflimmern auf, sodass diese Therapie **nur unter Defibrillationsbereitschaft** erfolgen sollte.

Als **Dauertherapie** sollten Klasse-I-Antiarrhythmika bei strukturell herzkranken Patienten unter strengster Berücksichtigung der **Indikationseinschränkung** erfolgen. Nur **lebensbedrohliche** ventrikuläre HRST dürfen mit Klasse-I-Antiarrhythmika behandelt werden.

Idiopathische VT aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt, ektope AT oder intermittierendes idiopathisches Vorhofflimmern sprechen gut auf Klasse-Ic-Substanzen an.

Klasse-II-Antiarrhythmika

Die Wirkung der β-Blocker beruht auf dem **sympatholytischen Effekt** mit Senkung der Kammervulnerabilität, der antiischämischen Wirkung bei KHK und der Erhöhung der Kammerflimmerschwelle.

β-Blocker wirken bei anhaltenden VT oder Kammerflimmern besser auf Prognose und Rezidivhäufigkeit als Klasse-I-Substanzen.

Bei **belastungs-** oder **isoprenalininduzierten ventrikulären Arrhythmien** sind β-Blocker Therapie der Wahl.

► Merke.

Klasse-III-Antiarrhythmika

K^+-Kanal-Blocker bewirken eine **Verlängerung** der **Repolarisation** und der **Refraktärzeit** in Vorhof und Ventrikel.

Sotalol zeigt einen β-blockierenden Effekt, ist aber gegenüber anderen β-Blockern weniger negativ inotrop. V. a. bei **anhaltenden VT** scheint Sotalol Klasse-I-Substanzen überlegen zu sein. Zu beachten ist eine QT-Verlängerung, die **TdP-Tachykardien** und **plötzliche**

achten ist auf eine Verlängerung der QT-Zeit, die zur Induktion von **Torsades-de-pointes-Tachykardien** und **plötzlichen Todesfällen** zu Beginn einer hochdosierten Sotaloltherapie führen kann.

Amiodaron weist eine **extrem lange Halbwertszeit** (20–120 Tage), einen langsamen Wirkungseintritt und z. T. **schwerwiegende Nebenwirkungen** auf.
Eine **Aufsättigung** mit 1000 mg/d über 7–10 Tage ist notwendig. Die **Erhaltungsdosis** liegt bei 200–400 mg/d. Schwere Nebenwirkungen sind Hyper- bzw. Hypothyreose, Lungenfibrose, neurologische Störungen, Leberveränderungen und Fotosensibilität. Die häufigen kornealen Ablagerungen führen selten zu Sehstörungen. Amiodaron ist trotz hoher Effektivität bei **supraventrikulären** und **ventrikulären Arrhythmien** ein Reservemittel.

Amiodaron, das neben der Klasse-III-Wirkung in sehr geringem Ausmaß β-blockierende, Klasse-I- und Klasse-IV-Eigenschaften aufweist, unterscheidet sich von allen anderen Antiarrhythmika im Wesentlichen durch seine **extrem lange Halbwertszeit** (20–120 Tage), seinen langsamen Wirkungseintritt und das vergleichsweise hohe Risiko z. T. **schwerwiegender Nebenwirkungen**.
Der langsame Wirkungseintritt macht eine **Aufsättigung** mit üblicherweise 1000 mg/d über 7–10 Tage notwendig, damit die Wirkung rasch eintritt. Die **Erhaltungsdosis** liegt je nach Indikation zwischen 200 und 400 mg/d. An schwerwiegenden Nebenwirkungen sind insbesondere die Hyper- bzw. Hypothyreose (durch die hohe Jodkonzentration), z. T. irreversible Lungenfibrose, neurologische Störungen, Leberveränderungen und Fotosensibilität zu nennen. Dagegen führt die häufig zu verzeichnende Einlagerung des Amiodarons in die Hornhäute selten zu Sehstörungen und damit notwendigem Therapieabbruch. Diese Nebenwirkungen lassen Amiodaron trotz hoher Effektivität zur Unterdrückung sowohl **supraventrikulärer** als auch **ventrikulärer Arrhythmien** speziell bei jüngeren Patienten mit langer Lebenserwartung als Reservemittel erscheinen.

Ibutilide ist in Deutschland noch nicht zugelassen. In den USA wird es zur Terminierung von Vorhofflimmern und -flattern eingesetzt. Unter EKG-Monitoring wird initial 1 mg Ibutilide über 10 min i. v. gegeben, ggf. wird der Vorgang wiederholt.

Ibutilide, ein in Deutschland noch nicht zugelassenes Methansulfonamid, wirkt während der Plateauphase des Aktionspotenzials auf einwärtsgerichtete K^+-Kanäle. In den USA ist es zur pharmakologischen Terminierung von Vorhofflimmern und -flattern zugelassen, wobei die Effektivität bei Vorhofflattern deutlich besser ist.
Unter kontinuierlichem EKG-Monitoring wird initial 1 mg Ibutilide über 10 Minuten intravenös gegeben. Bei Ausbleiben der Konversion in den Sinusrhythmus kann nach weiteren 10 Minuten erneut 1 mg appliziert werden.

Weitere Klasse-III-Antiarrhythmika (**Dofetilide**, **Azimilide** und **Dronedarone**) werden zurzeit hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effektivität überprüft.

Weitere Klasse-III-Antiarrhythmika werden im Rahmen von multizentrischen Studien zurzeit hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effektivität überprüft. Dazu gehört neben **Dofetilide** und **Azimilide** auch **Dronedarone**, eine jodfreie Variante des Amiodaron, das jodinduzierte Nebenwirkungen vermeiden soll.

▶ Merke.

▶ Merke. Zu beachten ist bei jeder **Neueinstellung** auf Klasse-III-Antiarrhythmika das mögliche Auftreten von **Torsades de pointes** als Ausdruck eines proarrhythmischen Effektes bei ca. 2–3 % der behandelten Patienten.

Klasse-IV-Antiarrhythmika

Klasse-IV-Antiarrhythmika

Ca^{2+}-Antagonisten wie **Verapamil**, **Diltiazem** und **Gallopamil** haben eine **negativ chronotrope Wirkung** im AV-Knoten und werden zur Akutbehandlung **supraventrikulärer Arrhythmien** eingesetzt. **Verapamil** (5–10 mg) ist Mittel der Wahl zur Akutbehandlung bei **Makro-Reentry-Tachykardien** mit schneller AV-Überleitung und zur Frequenzkontrolle bei **Vorhofflattern**/**-flimmern**.
Kontraindiziert sind Ca^{2+}-Antagonisten bei unklaren Tachykardien mit breitem QRS-Komplex (Gefahr des Kammerflimmerns).

Kalziumantagonisten wie **Verapamil**,**Diltiazem** und **Gallopamil** werden als Klasse-IV-Antiarrhythmika zusammengefasst. Sie haben eine **negativ chronotrope Wirkung** im AV-Knoten sowie antiischämische und antihypertensive Effekte und werden zur Akutbehandlung **supraventrikulärer Arrhythmien** mit vorzugsweise schmalem QRS-Komplex eingesetzt. Durch raschen Wirkungseintritt bei intravenöser Applikation stellt **Verapamil** (5–10 mg) ein Mittel der Wahl zur Akutbehandlung bei Patienten mit **Makro-Reentry-Tachykardien** mit schneller AV-Überleitung sowie zur Frequenzkontrolle bei **Vorhofflattern** bzw. **-flimmern** dar.
Kontraindiziert sind Kalziumantagonisten bei unklaren Tachykardien mit breitem QRS-Komplex, da die negativ inotrope Wirkung bei ventrikulären Tachykardien zum Blutdruckabfall und zur Induktion von Kammerflimmern führen kann.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei schneller Überleitung von **Vorhofflimmern** über eine offene akzessorische Leitungsbahn beim **WPW-Syndrom** sind **Kalziumantagonisten kontraindiziert**.

Adenosin

Adenosin

Adenosin eignet sich durch die **kurzfristige AV-Blockade** sehr gut zur Terminierung von **AV-Reentry-Tachykardien** und **AV-Knoten-Reentry-Tachykardien**.

Adenosin ist ein endogenes Nukleosid, das **kurzfristig** einen **AV-Block induzieren** kann. Dieser passagere AV-Block und die extrem kurze Halbwertszeit (wenige Sekunden) machen Adenosin zum fast idealen Medikament, um Tachykardien, die den AV-Knoten als notwendigen Bestandteil einer „Reentry"-Tachykardie einbeziehen (**AV-Reentry-Tachykardie, AV-Knoten-Reentry-Tachykardie**), zu beenden. In adäquater Dosierung (6–18 mg), rasch als i. v. Bolus gegeben, terminiert es über 95 % dieser Tachykardien.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Adenosin beeinflusst den Blutdruck nur gering und kurzzeitig. Es wird darum bei unklaren Tachykardien, egal ob mit schmalem oder breitem QRS-Komplex, **differenzialdiagnostisch** eingesetzt, da der AV-Block:

- **atriale Tachykardien** oder **Vorhofflattern** demaskiert: die P-P-Abstände (atriale Frequenz) bleiben unabhängig vom Ausmaß der AV-Blockierung unverändert und dissoziieren gleichzeitig von der Kammeraktivierung;
- **ventrikuläre Tachykardien** unbeeinflusst lässt und
- **AV-Reentry-** und **AV-Knoten-Reentry-Tachykardien** über die A-V-synchrone Verlangsamung terminiert.

Es wird bei unklaren Tachykardien **differenzialdiagnostisch** eingesetzt, da es **atriale Tachykardien** oder **Vorhofflattern** demaskiert, während es **ventrikuläre Tachykardien** unbeeinflusst lässt und **AV-Reentry-Tachykardien** terminiert.

Wichtig ist die maximal schnelle Bolusgabe, ohne die kein Effekt zu erzielen ist. Der Patient ist vor der Applikation auf ein über Sekunden anhaltendes unangenehmes Gefühl, ggf. mit Übelkeit und Flush-Symptomatik hinzuweisen.
Einzig bei Patienten mit „offener" akzessorischer Leitungsbahn kann es durch Induktion von Vorhofflimmern und antegrader Fortleitung über die Bahn theoretisch zu Kammerflimmern kommen.
Aufgrund der möglichen Nebenwirkung eines Bronchospasmus ist Adenosin bei Patienten mit **obstruktiven Lungenerkrankungen kontraindiziert**. Sollte bei einem Patienten ein Bronchospasmus induziert werden, ist **Theophyllin** ein sofort wirkender **Antagonist**.

Wichtig ist die maximal schnelle Bolusgabe unter Hinweis auf ein kurzes, unangenehmes Gefühl, ggf. mit Übelkeit und Flush-Symptomatik.
Bei „offener" akzessorischer Leitungsbahn kann es zu Kammerflimmern kommen.

Adenosin ist bei **obstruktiven Lungenerkrankungen kontraindiziert**. Bei Bronchospasmus ist **Theophyllin** ein sofort wirkender **Antagonist**.

Herzglykoside

Der Wirkmechanismus der Herzglykoside besteht in der **Hemmung** der **Na^+/K^+-ATPase** mit resultierender Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration. Herzglykoside wirken **positiv inotrop** und **bathmotrop** sowie **negativ chronotrop** und **dromotrop**. Die letzte Wirkung ist entscheidend für den vorwiegenden Einsatz zur Frequenzkontrolle von **Vorhofflimmern** und **-flattern**. Intraventrikuläre Leitungsstörungen mit der Folge von VES oder VT sowie Blockierung des Reizleitungssystems stellen den Großteil der unerwünschten Nebenwirkungen. **Kontraindikationen** sind ein bekanntes Sick-Sinus-Syndrom, höhergradige AV-Blockierungen (ausgenommen nach Schrittmacherimplantation) und Elektrolytentgleisung (Hypokaliämie, Hyperkalzämie). Insbesondere Digoxin muss bei bekannter Niereninsuffizienz in der Dosis angepasst werden, dies ist bei Digitoxin nicht notwendig. Ein spezifisches **Antidot** steht mit Antikörperfragmenten aus Schafserum zur intravenösen Gabe bei Digitalisintoxikation zur Verfügung.

Herzglykoside

Herzglykoside **hemmen** die **Na^+/K^+-ATPase** mit Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+}. Sie wirken **positiv inotrop** und **bathmotrop** sowie **negativ chronotrop** und **dromotrop**. Daher werden sie zur Frequenzkontrolle von **Vorhofflimmern** und **-flattern** eingesetzt. Nebenwirkungen sind VES, VT oder Leitungsblocks. **Kontraindikationen** sind Sick-Sinus-Syndrom, höhergradige AV-Blocks und Elektrolytentgleisung. Digoxin muss bei Niereninsuffizienz dosisangepasst werden. Bei Digitalisintoxikation steht ein **Antidot** zur Verfügung.

7.8.3 Katheterablation

Die meisten supraventrikulären und einige ventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen sind kurativ durch die Katheterablation behandelbar. Dabei hat die **perkutane Katheterablation** mittlerweile die operative Ablation vollständig verdrängt (Abb. **A-7.28**). Sie schließt sich an die Diagnosesicherung mittels EPU in gleicher Sitzung an. Durch das vorangegangene Mapping und die Stimulationsmanöver kann der kritische Anteil des für die Herzrhythmusstörung verantwortlichen Herzabschnittes genau ermittelt werden. Ein steuerbarer Ablationskatheter wird an den verantwortlichen Bereich angelegt. Die punktförmige Hochfrequenzstromablation verödet das Myokard, sodass eine erneute Arrhythmie nicht mehr möglich ist (Katheterspitzen-Temperatur ca. 50–70 °C).
Viele Herzrhythmusstörungen sind mit einer Erfolgsrate von > 95 % heilbar (Tab. **A-7.8**). Das mit der Ablation assoziierte Risiko umfasst lokale Komplikationen im Punktionsbereich (Hämatom, AV-Fistel, Aneurysma spurium, Pneumothorax) und Verletzungen im Bereich des Herzens bzw. der zuführenden Gefäße (Perforation, AV-Block, Tamponade etc.). Je nach Komplexität des Eingriffes und Erfahrung des Untersuchers ist das Risiko mit ca. 2 % anzugeben.

7.8.3 Katheterablation

Die meisten supraventrikulären und einige ventrikuläre tachykarde HRST sind durch Katheterablation heilbar. Die **perkutane Katheterablation** hat die operative Ablation verdrängt (Abb. **A-7.28**). Durch Mapping und Stimulationsmanöver mittels EPU wird der kritische Anteil des verantwortlichen Herzabschnittes ermittelt und mit Hochfrequenzstromablation verödet.

Viele HRST sind durch Ablation heilbar (Tab. **A-7.8**). Das Risiko lokaler Komplikationen (Hämatom, AV-Fistel, Aneurysma spurium, Pneumothorax) und Verletzungen des Herzens bzw. der zuführenden Gefäße (Perforation, AV-Block, Tamponade etc.) liegt bei ca. 2 %.

A-7.8 Übersicht über Herzrhythmusstörungen, die mit einer Wahrscheinlichkeit von > 95 % durch die Katheterablation behandelbar sind

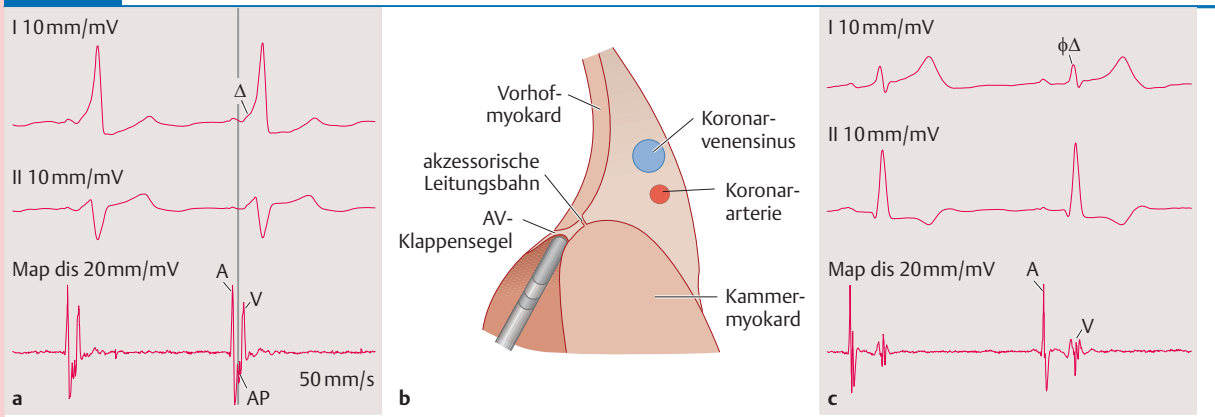
A-7.8

- AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (ANRT)
- akzessorische Leitungsbahnen bzw. AV-Reentry-Tachykardien (AVRT)
- Vorhofflattern vom gewöhnlichen Typ
- fokale atriale Tachykardien
- atriale Makroreentry-Tachykardien
- idiopathische ventrikuläre Tachykardien aus dem Ausflusstrakt des rechten Ventrikels
- idiopathische linksventrikuläre Tachykardien

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-7.28 Katheterablation einer antegrad leitenden akzessorischen Leitungsbahn



Beispiel: Technik der Katheterablation einer akzessorische Leitungsbahn (AL)
Invasive elektrophysiologische Untersuchung (EPU) und genaue Lokalisation der Insertion der akzessorischen Leitungsbahn mithilfe intrakardialer Elektrogramme (**a**).
Am Ort der Insertion der akzessorischen Leitungsbahn (**b**) lässt sich sowohl ein Vorhofpotenzial (A) als auch Kammerpotenzial (V) nachweisen. Die Kammer wird über die Leitungsbahn frühzeitig erregt (vor Beginn der Deltawelle im Oberflächen-EKG, siehe schwarze Linie), weswegen hier Vorhof- und Kammerpotenzial fusionieren. Genau an der Insertionsstelle der AL ist ein spezifisches Aktivierungspotenzial (AP) der AL nachweisbar. Fokale Hochfrequenzstromablation an dieser Lokalisation unterbricht die Impulsfortleitung über die AL. Nach Ablation kann neben dem Wegfall der Deltawelle im Oberflächen-EKG die Aufsplittung des lokalen Signales (**c**) nachgewiesen werden.

7.9 Plötzlicher Herztod

*E. Wißner, K.-H. Kuck, S. Ernst**

▶ Definition.

▶ Definition. Der plötzliche Herztod ist definiert als ein **unerwarteter natürlicher Tod**, der **innerhalb 1 Stunde** nach Beginn einer klinischen Symptomatik oder unbeobachtet auftritt. Eine zugrunde liegende Herzerkrankung kann zuvor bekannt sein, aber sowohl Zeit als auch Art des Todes sind unerwartet.

Häufigkeit und Ätiologie: Jährlich kommt es in Deutschland zu ca. **100 000** Todesfällen durch plötzlichen Herztod. Bei Herz-Kreislauf-Stillstand besteht meist eine **KHK**. Bei KHK gehen **50 % der Todesfälle** auf plötzlichen Herztod zurück.
Über ¾ aller Kreislaufstillstände werden durch **HRST** verursacht. Bei Reanimation liegt in 75 % Kammerflimmern vor, in 10 % eine VT und in 15 % eine Bradykardie/Asystolie.

Häufigkeit und Ätiologie: Der plötzliche Herztod ist die Ursache von jährlich ca. **100 000** Todesfällen in Deutschland. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand liegt am häufigsten eine **KHK** vor, umgekehrt gehen bei KHK **50 % der Todesfälle** auf den plötzlichen Herztod zurück. Seltener findet sich beim Herz-Kreislauf-Stillstand eine andere strukturelle Herzerkrankung.
Mehr als ¾ aller Kreislaufstillstände werden durch **Rhythmusstörungen** verursacht, am häufigsten ist das Kammerflimmern, seltener sind ventrikuläre Tachykardien, Asystolie bzw. Bradykardie. Zum Zeitpunkt der Wiederbelebung findet sich Kammerflimmern bei 75 %, eine ventrikuläre Tachykardie bei 10 % und eine Bradykardie/Asystolie bei 15 % der Patienten.

Pathogenese: Bei **KHK** sind die kreisende Erregung um eine alte Infarktnarbe sowie die Ischämie relevant. Nach **Myokardinfarkt** steigt das Risiko eines plötzlichen Herztodes mit Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion und Zunahme komplexer VES. Bei 25 % aller KHK-Patienten ist der plötzliche Herztod die Erstmanifestation der Erkrankung.

Pathogenese: Bei der **KHK** spielt neben einer kreisenden Erregung um eine alte Infarktnarbe die Ischämie eine entscheidende Rolle. Bei 25–75 % aller plötzlichen Todesfälle zeigen sich autoptisch Koronarthromben und Plaque-Fissuren. In der chronischen Phase nach **Myokardinfarkt** steigt das Risiko eines plötzlichen Herztodes mit Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion (LV-EF < 35 %) und dem Auftreten komplexer ventrikulärer Extrasystolen. Bei 25 % aller Patienten mit KHK ist der plötzliche Herztod die Erstmanifestation der Erkrankung. Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung anderer Genese (z. B. Kardiomyopathie, Herzfehler) sind ebenfalls vom plötzlichen Herztod bedroht.

Klinik: Die Beschwerden können vom Bild des akuten Infarkts über Herzrasen bis zur Präsynkope variieren. Schnell tritt ein Schock ein mit Zyanose, Unruhe, Desorientiertheit und Bewusstseinsverlust.

Klinik: Je nach Ätiologie können die Beschwerden in der Prodromalphase zwischen dem klinischen Bild des akuten Herzinfarkts (Infarktschmerz, Dyspnoe, Verschlechterung des Allgemeinzustandes etc.), tachykarder Palpitationen und Herzrasen bis zur Präsynkope variieren. Schnell entwickelt sich eine akute Schocksymptomatik mit Zentralisation des Kreislaufs (Zyanose, Kaltschweißigkeit, Unruhe, Desorientiertheit → Bewusstseinsverlust).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Um die hohe Zahl von plötzlichen Todesfällen zu verringern, wäre eine Prävention mit Erkennung der Risikopatienten notwendig. Das **größte Risiko** haben Patienten mit:

- bereits einmal **überlebtem Kammerflimmern** ohne akuten Myokardinfarkt
- **ischämischer Herzerkrankung** mit kurzen Episoden ventrikulärer Tachykardien und reduzierter LV-Funktion (EF < 40 %)
- deutlich **reduzierter LV-Funktion** (EF < 30 %)
- **verlängertem QT-Intervall**, besonders wenn bereits Synkopen aufgetreten sind
- einem **Brugada-Syndrom**, das bereits symptomatisch geworden ist.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das **größte Risiko** haben Patienten mit:

- überlebtem Kammerflimmern ohne akuten Infarkt
- ischämischer Herzerkrankung mit kurzen VT und reduzierter LV-Funktion
- LV-Funktion < 30 %
- verlängertem QT-Intervall
- symptomatischem Brugada-Syndrom.

▶ Merke. Bei Patienten nach erfolgreicher Wiederbelebung ist die Erfassung und ggf. Eingrenzung der Schwere einer organischen Herzerkrankung, besonders der koronaren Herzkrankheit, von entscheidender Bedeutung.

▶ Merke.

Hierzu ist eine komplette kardiale Diagnostik (LZ-EKG, Ergometrie, Echokardiografie, Koronar- und Ventrikulografie und ggf. Myokardbiopsie) notwendig.

Nach erfolgreicher Reanimation ist eine komplette kardiale Diagnostik notwendig.

Therapie: Die unmittelbare Therapie eines Herz-Kreislauf-Stillstandes liegt in der **kardiopulmonalen Reanimation** (s. u.). Nach erfolgreicher Reanimation und Stabilisierung wird primär die zugrunde liegende Herzerkrankung mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln optimal behandelt.
Bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien stehen prinzipiell pharmakologische und nicht pharmakologische Therapien zur Verfügung (s. o.).
Über die erfolgreiche Katheterablation von VES, die Phasen von VT oder Kammerflimmern triggern, ist mittlerweile in der Postinfarktphase, bei Brugada-Syndrom und beim Long-QT-Syndrom berichtet worden.

Therapie: Nach erfolgreicher **kardiopulmonaler Reanimation** (s. u.) und Stabilisierung wird die zugrunde liegende Herzerkrankung behandelt.
Bei ventrikulären Arrhythmien stehen pharmakologische und nicht pharmakologische Therapien zur Verfügung (s. o.).

▶ Merke. Die Wirksamkeit einer prophylaktischen antiarrhythmischen Therapie ist für Patienten nach Myokardinfarkt einzig für β-Rezeptoren-Blocker nachgewiesen.

▶ Merke.

7.10 Kardiopulmonale Reanimation

7.10 Kardiopulmonale Reanimation

*E. Wißner, K.-H. Kuck, S. Ernst**

7.10.1 Voraussetzungen

7.10.1 Voraussetzungen

Die **erfolgreiche Wiederbelebung** bei plötzlichem Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb eines Krankenhauses hängt wesentlich von folgenden **Faktoren** ab:

- einheitliche Notfallnummer
- gut funktionierendes Notfallsystem mit schnellem Erreichen jedes Unfallortes durch Notarztsysteme
- gut ausgebildetes paramedizinisches Personal, z. B. Rettungssanitäter, Feuerwehrleute
- große Zahl von Laien, die die Technik der Wiederbelebung beherrschen
- Vorhandensein von halbautomatischen Defibrillatoren an Orten mit großem Personenaufkommen (Kino, Flughäfen, Bahnhöfe etc.).

Die **erfolgreiche Wiederbelebung** bei plötzlichem Herztod hängt von folgenden **Faktoren** ab: einheitliche Notfallnummer, gut funktionierendes Notfallsystem, gut ausgebildetes paramedizinisches Personal, große Zahl von in Reanimation geschulten Laien und Vorhandensein von halbautomatischen Defibrillatoren in Kinos, an Flughäfen, Bahnhöfen etc.

Bei einem optimalen Notfallsystem innerhalb von Ballungsräumen liegen die **Erfolgsaussicht** einer kardiopulmonalen Reanimation bei **maximal 40 %** und die Entlassungsrate der Patienten aus dem Krankenhaus bei 15–35 %.

Bei optimalem Notfallsystem liegt die **Erfolgsaussicht** einer Reanimation bei **max. 40 %**.

7.10.2 Praktisches Vorgehen

7.10.2 Praktisches Vorgehen

Die erste Maßnahme nach Erfassung der Notfallsituation ist die **Aktivierung** des jeweils zur Verfügung stehenden **Notfallsystems**.
Symptome des **Herz-Kreislauf-Stillstandes** sind:

- Bewusstseinsverlust mit oder ohne Krampfanfall
- fehlende zentrale Pulse und fehlende Herztöne
- fehlende Atmung.

Nach Situationserfassung erfolgt die **Aktivierung** des **Notfallsystems**.

Symptome des **Herz-Kreislauf-Stillstandes** sind Bewusstseinsverlust und das Fehlen zentraler Pulse, Herztöne und Atmung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Es sollte sofort versucht werden, einen **effektiven Herzrhythmus wiederherzustellen**. Zunächst ist von einem Kammerflimmern auszugehen. Entscheidend ist die **Früh-Defibrillation**, die **sofort** mit der **maximal zur Verfügung stehenden Energie** erfolgen sollte. Nur bei Misserfolg oder wenn kein Defibrillator zur Verfügung steht, ist mit der Herzdruckmassage zu beginnen.

Die **Leitlinien des European Resuscitation Council** (Abb. **A-7.29**) fordern hierbei das **Freilegen** der Atemwege, die **externe Herzdruckmassage** und die **künstliche Beatmung**.

Der Patient wird nach manueller **Freilegung der Atemwege** zur **Herzdruckmassage** auf eine harte Unterlage gelegt. Eine Hand wird mittig auf dem Sternum und die zweite darüber platziert. Der Thorax wird 100–120-mal pro min mit einer Kompressionstiefe von 5–6 cm komprimiert.

Nach **30 Kompressionen** wird **2 × beatmet:** Der Kopf wird rekliniert und eine Mund-zu-Nase- oder Mund-zu-Mund-Beatmung durchgeführt. Auf die korrekte Platzierung des Ambu-Beutels ist zu achten („C-Griff“).

Die Herzdruckmassage wird beendet, sobald sich ein palpabler Puls oder messbarer Blutdruck einstellt.
Bei primärer Asystolie sind die **Adrenalingabe** über einen **venösen Zugang** und die rasche **externe Schrittmacherstimulation** lebensrettend.
Ist kein venöser Zugang möglich, sollte Adrenalin intraossär appliziert werden.

Verwendung von halbautomatischen Defibrillatoren

Halbautomatische Defibrillatoren zeigen dem **Ersthelfer** die durchzuführenden Maßnahmen an. Nach Aufkleben der Elektroden führt das Gerät die Rhythmusanalyse durch und gibt ggf. die Empfehlung zur Defibrillation. Diese muss vom Helfer bestätigt und nach Information der weiteren Helfer ausgelöst werden.
Nach 3-maliger ineffektiver Defibrillation wird Adrenalin (1 mg) und **Amiodaron** (300 mg) gegeben.

Da mit der externen Herzmassage maximal 30 % des unteren Normbereiches vom Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden können, sollte sofort versucht werden, einen **effektiven Herzrhythmus wiederherzustellen**. Kammerflimmern ist bis zum Beweis des Gegenteils als primäre Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes anzunehmen. Der **Früh-Defibrillation** ggf. durch paramedizinisches Personal kommt hinsichtlich der Überlebenschance die entscheidende Bedeutung zu. Wenn ein externer Defibrillator zur Verfügung steht, sollte bei unbekannter Ursache des Kreislaufstillstandes keine Zeit mit einer adäquaten Oxygenierung verloren werden, sondern eine **sofortige** Defibrillation mit der **maximal zur Verfügung stehenden Energie** erfolgen. Erst wenn diese nicht zum Erfolg führt oder primär kein Defibrillator zur Verfügung steht, ist mit einer externen Herzdruckmassage und externer Beatmung zu beginnen.
Hierbei hat sich nach den **Leitlinien des European Resuscitation Council** (ERC 2010, Abb. **A-7.29**) folgende Regel etabliert:

- **Freilegen** der Atemwege
- **externe Herzdruckmassage**
- **künstliche Beatmung** durch Mund-zu-Nase- bzw. Mund-zu-Mund-Beatmung oder Intubation mit maschineller Beatmung.

Zuerst erfolgt die manuelle **Freilegung der Atemwege** von Aspirationsgut oder Zahnprothesen.
Anschließend müssen zur effektiven **externen Herzdruckmassage** folgende Details beachtet werden:

- Der Patient sollte auf eine harte Unterlage gelegt werden.
- Bei Erwachsenen wird eine Hand mit dem Handballen auf die Mitte des Sternums und die zweite Hand darüber gelegt.
- Durch gleichmäßige Herzdruckmassage mit einer Kompressionstiefe von 5–6 cm wird eine optimale Auswurfleistung bei 100–120 Kompressionen pro Minute erreicht.

Nach **30 Kompressionen** wird **2 × beatmet:** Das Kinn des Patienten wird angehoben und der Kopf nach hinten geneigt, indem man mit der einen Hand fest auf die Stirn drückt und mit der anderen Hand unter dem Kinn oder Kieferwinkel den Unterkiefer nach vorne bringt. Danach wird eine Mund-zu-Nase- oder Mund-zu-Mund-Beatmung durchgeführt. Unterbrechungen sind zu minimieren. Bei Verwendung eines Ambu-Beutels ist auf die korrekte Platzierung der Maske und Dichtigkeit zu achten, dabei hält eine Hand sowohl das Kinn hoch als auch die Maske fest auf dem Gesicht des Patienten („C-Griff“).
Die Herzdruckmassage sollte beendet werden, sobald sich effektive Herzkontraktionen einstellen, welche zu einem palpablen Puls oder messbaren Blutdruck führen.
Zu den erweiterten Maßnahmen zählt das Legen eines **venösen Zugangs**. Bei primärer Asystolie als Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes sind eine **Adrenalingabe** und möglichst rasche **externe Schrittmacherstimulation** lebensrettend.
Bei fehlendem venösem Zugang ist Adrenalin auch intraossär applizierbar, um so eine periphere Dilatation der Widerstandsgefäße zu verhindern bzw. zu bekämpfen, die zu einer ineffektiven Herzdruckmassage führen könnte.

Verwendung von halbautomatischen Defibrillatoren

Halbautomatische Defibrillatoren sind so konzipiert, dass sie dem **Ersthelfer** Schritt für Schritt die durchzuführenden Maßnahmen anzeigen:

- zunächst klebt der Ersthelfer die Elektroden auf den Brustkorb des Patienten,
- dann wird über diese Elektroden eine Rhythmusanalyse durchgeführt,
- ggf. gibt das Gerät eine Empfehlung zur Defibrillation,
- sie muss vom Helfer bestätigt werden,
- der Helfer löst dann nach Information der weiteren Helfer die Defibrillation aus.

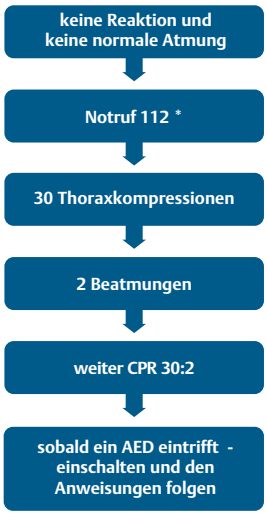
Bei Ineffektivität 3-maliger externer Defibrillation trotz maximaler Energie oder wiederholtem Kammerflimmern wird Adrenalin (1 mg) alle 3–5 min appliziert sowie 1-malig 300 mg **Amiodaron** verabreicht, um die Effektivität zu steigern bzw. die Rezidivneigung zu senken.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

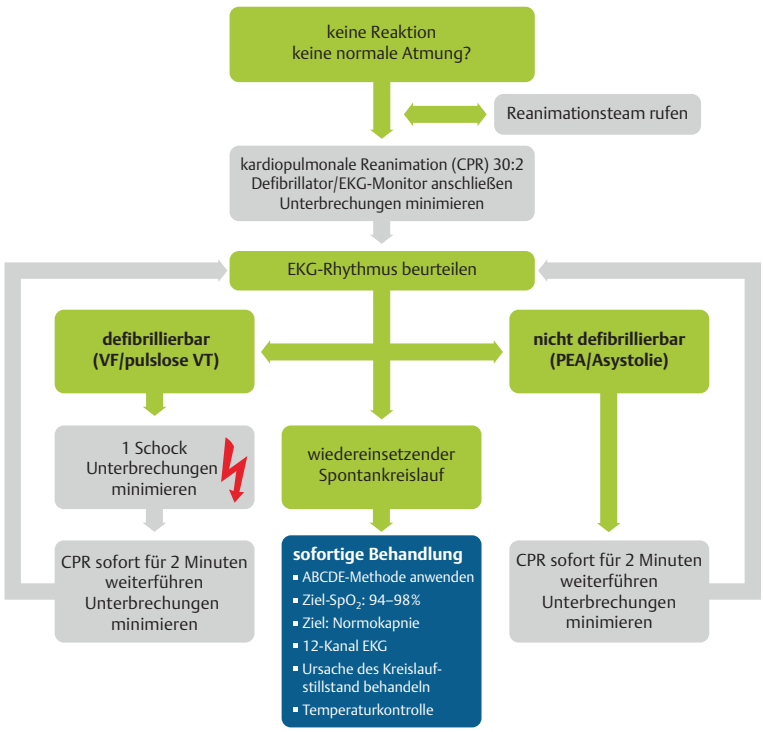
A-7.29 Kardiopulmonale Reanimation (CRP) bei Erwachsenen

Basic Life Support



* Österreich/Schweiz 144

Advanced Life Support



während CPR

- CPR hoher Qualität sichern: Frequenz, Tiefe, Entlastung
- Unterbrechungen der Thoraxkompression minimieren
- Sauerstoff geben
- Kapnographie verwenden
- Thoraxkompression ohne Unterbrechung wenn Atemweg gesichert
- Gefäßzugang (intravenös oder intraossär)
- Adrenalin alle 3–5 Minuten
- Amiodaron nach dem 3. Schock

reversible Ursachen behandeln

Hypoxie	Herzbeuteltamponade
Hypovolämie	Intoxikation
Hypo-/Hyperkaliämie/metabolisch	Thrombose (kardial oder pulmonal)
Hypo-/Hyperthermie	Spannungspneumothorax

Erwägen

- Ultraschall Untersuchung
- Verwendung von mechanischen Reanimationsgeräten für Transport oder weitere Behandlung
- Coronarangiographie und Perkutane Coronar Intervention (PCI)
- extrakorporale CPR

(Basic Life Support: Perkins, G., Handley, A., Koster, R. et al., Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren, Notfall Rettungsmed (2015) 18: 748. © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015Advanced Life Support: Soar, J., Nolan, J., Böttiger, B. et al., Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („adult advanced life support“), Notfall Rettungsmed (2015) 18: 770. © German

- Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Jeffrey Collingwood / Fotolia.com

8 Erkrankungen von Perikard und Endokard

8.1 Erkrankungen des Perikards 160
8.2 Erkrankungen des Endokards 165

R. Köster, Ch. W. Hamm, T. Hofmann**

8.1 Erkrankungen des Perikards

8.1.1 Perikarditis

▶ **Definition.** Bei der Perikarditis liegt eine Entzündung des parietalen und des viszeralen Blattes des Herzbeutels vor. Häufig ist gleichzeitig der angrenzende Herzmuskel von der Entzündung befallen (Perimyokarditis). Man unterscheidet eine **akute**, eine **chronische** (> 3 Monate anhaltend) und eine **chronisch-konstriktive** (S. 164) Form.

Epidemiologie: Entzündliche Perikardveränderungen liegen bei 2–6 % aller obduzierten Patienten vor. Klinisch wird eine Perikarditis seltener diagnostiziert, da sie von der Grunderkrankung häufig überlagert wird (z. B. beim Myokardinfarkt).

Ätiologie: Die Ursachen einer Perikarditis sind sehr unterschiedlich (Tab. **A-8.1**). Bei der **akuten** Perikarditis ist der Anteil der viral bedingten Perikarditiden mit 30–50 % relativ hoch. Zu einem **chronischen** Verlauf kommt es insbesondere bei Tuberkulose, Kollagenosen, Autoimmunprozessen, Urämie, Neoplasien, Bestrahlungen und Chyloperikard. Eine chronische Perikarditis kann sich auch ohne eine vorausgegangene akute Perikarditis entwickeln.

A-8.1 Ursachen der Perikarditis

idiopathisch bei infektiösen Erkrankungen
- viral (bevorzugt Echo-, Adeno-, Coxsackie-A- und -B-, Influenza-Viren)
- bakteriell (z. B. Pneumokokken, Staphylococcus aureus, Mykobakterien [Tbc])
- mykotisch (meist Candida)
- sonstige Erreger (z. B. Amöben, Toxoplasmen)

bei entzündlichen, nicht infektiösen Erkrankungen
- Sarkoidose
- Amyloidose

bei Autoimmunprozessen und Überempfindlichkeitsreaktionen
- rheumatisches Fieber
- systemischer Lupus erythematodes
- rheumatoide Arthritis (seltener)
- Myokardinfarkt (Dressler-Syndrom)
- Postkardiotomie-Syndrom
- medikamentös induziert (z. B. Hydralazin, Procainamid)

als Begleiterkrankung benachbarter Organe
- Myokardinfarkt (Dressler-Syndrom)
- Myokarditis
- Aortenaneurysma

bei Stoffwechselerkrankungen
- Urämie (bei terminaler Niereninsuffizienz)
- Myxödem (bei ausgeprägter Hypothyreose)

bei Neoplasien
- z. B. Lymphome, Leukämien, Bronchialkarzinom
- sekundär durch Metastasen
- nach Chemotherapie (z. B. Doxorubicin)
- nach Radiatio

nach Traumen
- penetrierende Thoraxtraumen
- nicht penetrierende Traumen

Pathogenese: Bei der **akuten** Perikarditis wird eine **trockene fibrinöse** und eine **feuchte exsudative Form** unterschieden. Neben der Fibrinabsonderung kann sich ein Erguss mit seröser, hämorrhagischer, purulenter oder chylöser Flüssigkeit bilden. Bei Übergang in eine **chronische** Form entstehen Granulationsgewebe und eine fibrotische Umwandlung der Perikardblätter.
Beim Vorliegen eines Perikardergusses resultiert aus der Kompression des Herzens ein Anstieg der Drücke im Ventrikel und im Vorhof. Bei rascher Entwicklung eines Ergusses können bereits kleine Ergussmengen (ab ca. 150 ml) hämodynamisch relevant sein. Bei großem Erguss droht eine **Perikardtamponade** (S. 163). Die Pathophy-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

siologie der chronischen Perikarditis gleicht der der akuten. Bei langsamer Ergussentwicklung können jedoch größere Flüssigkeitsvolumina toleriert werden. Chronische Ergüsse führen in der Regel erst bei einem Volumen von ca. 300 ml zu Symptomen.

Klinik und Komplikationen: Insbesondere bei infektiöser Genese kommt es oft zu Prodromi mit Fieber und Myalgien. Beim **akuten** Verlauf treten häufig **retrosternale Schmerzen** mit Ausstrahlung in den Hals und in den linken Arm auf. Die Schmerzen nehmen meist bei Inspiration zu und beim Aufsitzen und Vornüberbeugen leicht ab. Entwickelt sich ein Perikarderguss, kommt es zu körperlicher Schwäche, Dyspnoe und Tachypnoe sowie zu Oberbauchbeschwerden infolge einer Einflussstauung. Eine **Perikardtamponade** (S. 163) bietet das Bild eines kardiogenen Schocks mit erniedrigtem Blutdruck und Tachykardie. Die **chronische** Perikarditis verläuft häufig oligo- oder asymptomatisch.

Klinik und Komplikationen: Prodromi sind häufig Fieber und Myalgien. Bei **akutem** Verlauf kommt es häufig zu **retrosternalen Schmerzen**, körperlicher Schwäche, Dyspnoe, Tachypnoe und bei Einflussstauung zu Oberbauchbeschwerden. Eine **Perikardtamponade** (S. 163) führt oft zum Schock. Der **chronische** Verlauf ist häufig oligo- oder asymptomatisch.

Diagnostik: Das Leitsymptom der Perikarditis ist ein systolisches oder systolisch-diastolisches ohrnahes **Reibegeräusch** von schabendem Charakter. Fibrinbeläge der Pleura, die mit dem Perikard in Kontakt kommen, lösen zusätzlich ein Reibegeräusch aus. Rein pleurale Geräusche verschwinden beim Atemanhalten. Beim Übergang von der trockenen zur exsudativen Form werden die Herztöne leiser und das Geräusch verschwindet häufig.

Diagnostik: Charakteristisch ist ein systolisches oder systolisch-diastolisches ohrnahes **Reibegeräusch**. Beim Übergang zur exsudativen Perikarditis verschwindet das Geräusch, und die Herztöne werden leiser.

▶ Merke. Ein Perikardreiben schließt einen Perikarderguss nicht aus.

▶ Merke.

Bei einem hämodynamisch wirksamen Perikarderguss kommt es zur Tachykardie und zum Rückstau des Blutes vor dem rechten Herzen sowie zu prall gefüllten Zungengrund- und Jugularvenen. Der Druck in den Jugularvenen steigt systolisch paradox an **(Kußmaul-Zeichen)**. Ein tamponierender Erguss geht meist mit einem **Pulsus paradoxus** einher, bei dem der Blutdruck inspiratorisch um mehr als 10 mmHg abfällt. Er ist an der A. femoralis meist leichter diagnostizierbar als an der A. radialis. Durch Blutdruckmessung mit Manschette und Stethoskop ist die Paradoxie am besten festzustellen.

Bei großem Perikarderguss kommt es zu einer venösen Einflussstauung mit paradoxem Jugularvenendruck-Anstieg **(Kußmaul-Zeichen)** und **Pulsus paradoxus**, der am besten an der A. femoralis diagnostizierbar ist.

Die **Laborwerte** sind der Ätiologie der Perikarditis entsprechend verändert. In der Regel bestehen Entzündungszeichen mit Leukozytose und BSG-Erhöhung. CK-MB und Troponin können infolge Mitbeteiligung epikardialer Myokardanteile leicht erhöht sein. Serologische Standardtests zum Nachweis einer viralen Genese der Entzündung werden häufig erst nach 2 Wochen positiv. Beim Postmyokardinfarktsyndrom sind gelegentlich antimyokardiale Antikörper nachweisbar.

Im **akuten Stadium** der Perikarditis tritt im **EKG** häufig in allen Ableitungen eine **konkav nach oben gerichtete ST-Strecken-Hebung** auf (Abb. **A-8.1a**) (beim **Myokardinfarkt** ist die Hebung in der Regel in mehreren benachbarten Ableitungen lokalisiert monophasisch und **konvexbogig** nach oben gerichtet). Im Verlauf wird die ST-Strecke wieder isoelektrisch, danach können terminal negative T-Wellen auftreten, die gelegentlich chronisch persistieren. Bei **großem Perikarderguss** liegen meist eine **Niedervoltage** und gelegentlich ein elektrischer Alternans (Schwankungen von Höhe und Richtung des QRS-Komplexes) vor.

Je nach Ätiologie der Perikarditis sind die **Laborwerte** unterschiedlich verändert. In der Regel bestehen jedoch Entzündungszeichen (Leukozytose, BSG-Erhöhung). Die CK-MB und das Troponin können bei Mitbeteiligung der angrenzenden Myokardabschnitte minimal erhöht sein.

EKG: Im **akuten Stadium** treten in den meisten Ableitungen **konkav nach oben gerichtete ST-Strecken-Hebungen** auf (Abb. **A-8.1a**), bei chronischem Verlauf Ausbildung einer terminal negativen T-Welle möglich. Bei **großem Perikarderguss** besteht oft eine **Niedervoltage**.

▶ Merke. Die **Echokardiografie** ist die Methode der Wahl zur Erfassung eines Perikardergusses und der Ergussmenge (Abb. **A-8.1b**).

▶ Merke.

Zudem kann damit eine ergussbedingte Kompression des rechten Ventrikels und Vorhofs erfasst werden. Bei chronischer Perikarditis unklarer Genese sollte der Erguss diagnostisch punktiert werden (bei V. a. Tuberkulose möglichst erst nach tuberkulostatischer Anbehandlung, um eine hämatogene Bakterienaussaat zu verhindern).

In der **Röntgen-Thorax-Übersicht** vergrößert sich bei einer Ergussmenge von 500 ml in der Regel der Herzschatten. Typischerweise tritt dann eine **Zelt- oder Bocksbeutelform** des Herzens auf. Zeichen einer pulmonalen Stauung sind nicht zu sehen.

Röntgen-Thorax: Bei großem Perikarderguss ist der Herzschatten vergrößert.

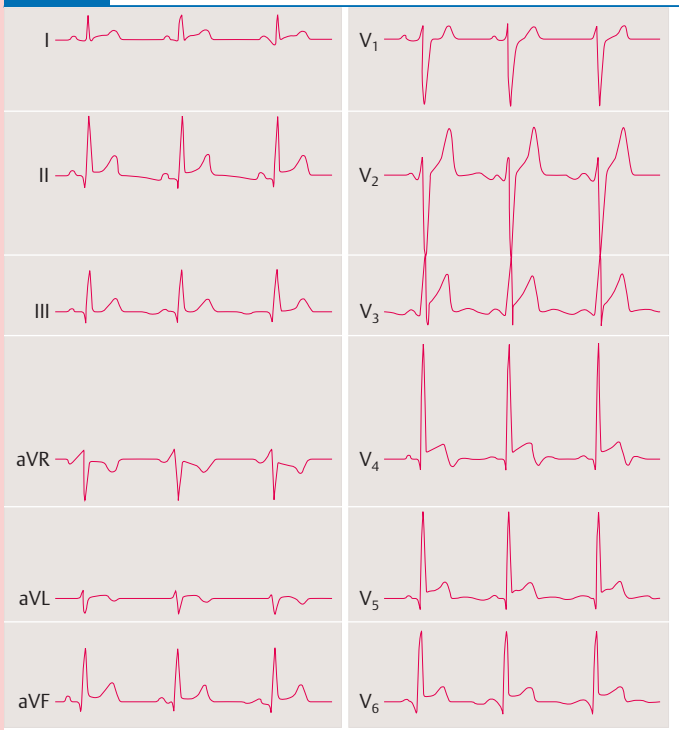
CT und **MRT** werden eingesetzt bei schlechter Schallbarkeit des Patienten, zur Erfassung von Blutungen oder bei V. a. Vorliegen einer malignen Erkrankung mit Perikardbeteiligung.

CT/MRT werden bei schlechter Schallbarkeit oder V. a. maligne Erkrankung eingesetzt.

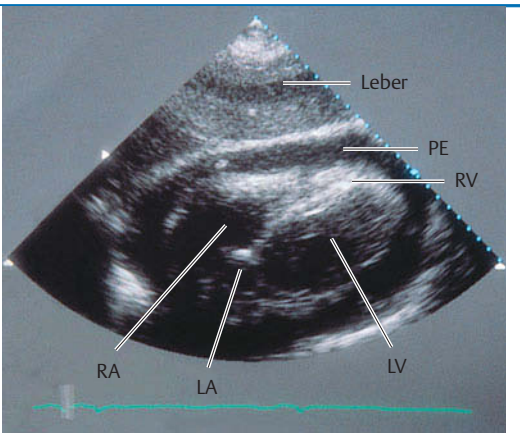
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-8.1 EKG- und Echokardiografie-Befund bei akuter Perikarditis



a



b

a Charakteristisch sind ST-Strecken-Elevationen in allen Ableitungen (mit Ausnahme von aVR) und der konkave ST-Strecken-Verlauf.
b Zirkulärer Perikarderguss (= PE) bei einem Patienten mit Bronchialkarzinom: Der rechte Ventrikel (RV) wird durch den Erguss komprimiert (Perikardtamponade). RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel.

Differenzialdiagnose: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Pneumothorax, Aortenaneurysma; Pleuritis, Ösophagusprozesse.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der **Grunderkrankung** (Tab. **A-8.2**). Die symptomatische Behandlung eines begleitenden Perikardergusses besteht in der Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Diuretika.

Differenzialdiagnose: Für die akute Form insbesondere frischer **Myokardinfarkt** (CK- und Troponin-Werte sind in der Regel höher). Daneben muss auch an instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Pneumothorax und dissezierendes Aortenaneurysma gedacht werden. Bei der chronischen Form sind die Pleuritis und Ösophaguserkrankungen in Betracht zu ziehen.

Therapie: Allgemein sollen sich die Patienten schonen. Die Therapie richtet sich nach der **Grunderkrankung** (Tab. **A-8.2**). Die symptomatische Behandlung eines begleitenden Perikardergusses besteht in der Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Diuretika. Alternativ und additiv wird gelegentlich Colchizin eingesetzt. Bei drohender Herzbeuteltamponade muss eine Entlastungspunktion durchgeführt (s. Exkurs Perikardpunktion) und ggf. eine Perikarddränage angelegt werden.

A-8.2

A-8.2 Therapie der Perikarditis

Ursache	Therapie
▪ bei bakterieller Genese	Antibiotika
▪ bei V. a. tuberkulöse Genese	Tuberkulostatika
▪ nach rheumatischem Fieber	Behandlung der Grunderkrankung
▪ bei allergischer Perikarditis und bei Kollagenosen	Steroide
▪ bei idiopathischer oder viraler Genese	nichtsteroidale Antiphlogistika (ggf. plus Colchizin)
▪ bei Postmyokardinfarkt- und Postkardiotomie-Syndrom	ASS, ggf. plus Colchizin (Zurückhaltung mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika wegen möglicher negativer Effekte auf Heilung und Narbenbildung)
▪ bei urämischer Perikarditis	Dialyse

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Exkurs. **Perikardpunktion:** Die Punktion ist indiziert zur Erregerdiagnostik bei V. a. bakterielle Genese der Perikarditis und bei drohender Herzbeuteltamponade (bei Ergüssen mit diastolisch > 20 mm Ausmaß meist indiziert). Sie wird mit einer langen Nadel im Winkel zwischen Processus xiphoideus und dem linkssternalen Rippenansatz oder echokardiografisch gesteuert zwischen den Rippen durchgeführt. Gegebenenfalls muss eine Perikarddränage angelegt werden. Die Analytik des Punktats umfasst Kulturen (Bakterien, Pilze), Gram- und Ziehl-Neelsen-Färbung, evtl. Viruskulturen und PCR (z. B. für Coxsackie-, EBV-Viren) sowie eine Zytologie (maligne Zellen?). Messgrößen wie Proteingehalt, LDH, Glukose, rotes oder weißes Blutbild sind nur selten diagnostisch wegweisend.

► Exkurs.

Verlauf und Prognose: Diese sind von der Ätiologie und Form der Perikarditis abhängig. Die meisten Perikarditiden heilen aus, andere gehen in einen chronischen Verlauf über. Bei den viral bedingten Formen besteht eine Rezidivneigung. Selten geht die akute Perikarditis in eine chronisch-konstriktive (S. 164) Form über.

Verlauf und Prognose: Die meisten Perikarditiden heilen aus, andere rezidivieren oder gehen selten in eine chronisch-konstriktive (S. 164) Form über.

► Klinischer Fall. Bei einem 36-jährigen Patienten traten 5 Tage nach einem grippalen Infekt retrosternale Druckschmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm und in die Halsregion sowie intermittierende Herzstiche auf. Der hinzugerufene Hausarzt überwies den Patienten zum Ausschluss eines Myokardinfarktes in die Klinik. Bis auf einen Nikotinkonsum mit 15 Zigaretten/d lagen keine kardialen Risikofaktoren vor. Bei der körperlichen Untersuchung fiel ein systolisch-diastolisches ohrnahes und schabendes Reibegeräusch auf. Laborchemisch waren die CK und CK-MB (220/14 U/l) sowie hochsensitives Troponin I mit 100 pg/l minimal erhöht. (Die Werte blieben bei Kontrollen in den folgenden 8 h konstant.) Ferner fanden sich eine erhöhte BSG und eine Leukozytose (12 700/µl) mit Lymphozytose. Im EKG zeigten sich in allen Ableitungen (mit Ausnahme von aVR) konkav nach oben gerichtete ST-Strecken-Hebungen bis maximal 0,20 mV. Das Thorax-Röntgenbild war unauffällig. Echokardiografisch war kein relevanter Perikarderguss sichtbar. Die myokardiale Pumpfunktion war normal. Unter dem Verdacht auf eine akute Perikarditis wurde der Patient zur stationären Überwachung aufgenommen. Das EKG und die CK-Werte wurden zur Erfassung einer myokardialen Mitbeteiligung engmaschig kontrolliert. Es erfolgten echokardiografische Kontrolluntersuchungen, um die Entwicklung eines Perikardergusses nicht zu übersehen. Der Patient erhielt Ibuprofen gegen die Schmerzen und konnte nach 3 Tagen beschwerdefrei in die ambulante Behandlung entlassen werden.

► Klinischer Fall.

Herzbeuteltamponade

Herzbeuteltamponade

► Definition. Bei der Herzbeuteltamponade handelt es sich um einen kardialen Notfall, mit Einschränkung der diastolischen Füllung der Ventrikel infolge einer Flüssigkeitsansammlung (z. B. Blut, Exsudat) im Perikard.

► Definition.

Ätiologie: Die häufigste Ursache ist eine **Perikarditis**, v. a. unter Antikoagulanzienbehandlung. Weitere Ursachen sind Myokardruptur bei Infarkt, Traumen (Stichverletzungen, stumpfes Trauma, nach medizinischen Eingriffen wie diagnostischer Punktion, Katheterablation oder Koronarintervention), nach herzchirurgischen Eingriffen, dissezierende Aortenaneurysmen und Neoplasien.

Ätiologie: Die Ursachen sind vielfältig, z. B. **Perikarditis**, Myokardruptur bei Infarkt, Traumen, dissezierende Aortenaneurysmen und Neoplasien.

Pathophysiologie: Der Erguss behindert die diastolische Ventrikelfüllung, wodurch es zu einem **Rückstau des Blutes vor dem rechten Herzen** kommt. **Die Reduktion des Schlag- und Minutenvolumens** wird anfangs durch Schlagfrequenzerhöhung kompensiert, später fällt der Blutdruck ab. Die hämodynamische Wirkung der Tamponade wird durch die **Flüssigkeitsmenge**, deren Akkumulationsgeschwindigkeit und durch die Perikardelastizität bestimmt.

Pathophysiologie: Durch die behinderte diastolische Ventrikelfüllung **staut** sich das **Blut vor dem rechten Herzen**, die **Auswurfleistung** ist **vermindert**. Diese wird anfangs durch Frequenzerhöhung kompensiert, später fällt der Blutdruck ab.

Klinik und Komplikationen: Es kommt zu **akuter Atemnot, Tachykardie**, Beklemmungsgefühlen, Schwindel und bei Anstrengung zu Synkopen. Der Patient hat dumpfe retrosternale Schmerzen. Die abnehmende Auswurfleistung des linken Herzens kann zum **kardiogenen Schock** führen.

Klinik und Komplikationen: Es kommt zu **Atemnot, Tachykardie**, Schwindel, retrosternalen Schmerzen und Synkopen. Gefahr eines **kardiogenen Schocks**.

Diagnostik:
Auffällig ist die Trias:
- Paradoxie des arteriellen und venösen Drucks
- venöse Stauung
- arterielle Hypotension.

Ein **Pulsus paradoxus** ist gekennzeichnet durch einen abnormen Abfall des systolischen Drucks bei Inspiration um > 10 mmHg (an der A. femoralis meist leichter diagnostizierbar als an der A. radialis).
Die Beurteilung des **Venendrucks** erfolgt am besten an den prall gefüllten Halsvenen. Bei Paradoxie des venösen Pulses steigt der Venendruck inspiratoris

Diagnostik:
Auffällig ist die Trias: Paradoxie des arteriellen und venösen Drucks, venöse Stauung und arterielle Hypotension.

Bei der körperlichen Untersuchung ist auf einen **Pulsus paradoxus** (abnormer Abfall des systolischen Drucks bei Inspiration) und das **Kußmaul-Zeichen** (paradoxer inspiratorischer Druckanstieg in der Jugularvene) zu achten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

fallen **(Kußmaul-Zeichen)**. Bei einem großen Erguss kann die Herzdämpfung verbreitert sein, ein Perikardreiben kann vorkommen, ist aber selten. Die Herztöne sind meist leise, insbesondere bei großem Erguss, im EKG zeigt sich dann eine Niedervoltage. Bei unklarer Ergussursache ist eine diagnostische Probepunktion indiziert. Bei hämorrhagischem Erguss müssen ein Blutbild erstellt und die Gerinnungsparameter bestimmt werden.

Die **Echokardiografie** (S. 161) ist die sensitivste Methode zur Darstellung auch kleiner Ergüsse ab 40 ml.

Die **Echokardiografie** ist die Methode der Wahl zur Darstellung auch kleiner Ergüsse ab 40 ml, zur weiteren Diagnostik s. bei Perikarditis (S. 161). Bei Unklarheiten in der Echokardiografie wird eine CT durchgeführt.

Differenzialdiagnose: Volumenmangelschock und myokardial bedingte Herzinsuffizienz, Panzerherz, Spannungspneumothorax und schwerer Asthmaanfall.

Differenzialdiagnose: Volumenmangelschock (hier kollabieren die Halsvenen). Ein Pulsus paradoxus tritt auch bei Panzerherz, Spannungspneumothorax und schwerem Asthmaanfall auf. Zu denken ist auch an eine fortgeschrittene myokardial bedingte Herzinsuffizienz (dabei Lungenstauung).

Therapie: Der Erguss wird **punktiert** (S. 163) und eine **Perikarddränage** angelegt. In bestimmten Fällen besteht die Indikation zur **Perikardfensterung oder Perikardektomie**.

Therapie: Bei akut lebensbedrohlicher Tamponade ist die **Perikardpunktion** (S. 163) und die Anlage einer **Perikarddränage** Maßnahme der Wahl.
Eine chirurgische Intervention mit **Perikardfensterung oder Perikardektomie** ist indiziert bei erfolglosem Aspirationsversuch, rezidivierender und rascher Ergussbildung sowie bei traumatisch verursachter und bei postoperativ aufgetretener Tamponade.

Chronisch-konstriktive Perikarditis

Chronisch-konstriktive Perikarditis

▶ Definition.

▶ Definition. Bei der chronisch-konstriktiven Perikarditis verursacht eine Fibrose des Herzbeutels mit oder ohne Verkalkung oder Verdickung eine Behinderung der diastolischen Ventrikelfüllung.

Ätiopathogenese: Eine Constrictio tritt gehäuft nach bakteriellen und parasitären Infekten und nach Strahleneinwirkung auf. Durch fibrotische Verdickung und Verkalkung kann ein **„Panzerherz“** entstehen. Die **diastolische Füllung ist behindert**. Dadurch entsteht eine Einflussstauung.

Ätiopathogenese: In die konstriktive Form gehen gehäuft Perikarditiden über, die bakteriell, parasitär, durch Strahleneinwirkung oder durch Hämoperikard verursacht wurden. Auch nach herzchirurgischen Operationen kann es zu einer Constrictio kommen.
Das Perikard ist **fibrotisch verdickt** und oft **verkalkt**. Eine Verklebung beider Perikardblätter wird **Concretio** genannt, bei einer **Accretio** besteht eine bindegewebige Verbindung des Perikards mit den Nachbarorganen. Bei hochgradigen Verkalkungen liegt ein sogenanntes **Panzerherz** vor. Das Myokard ist häufig atrophisch. Hämodynamisch steht die **Behinderung der diastolischen Füllung**, insbesondere des rechten Ventrikels, im Vordergrund. Daraus resultiert eine Drucksteigerung im rechten Vorhof und im venösen System.

Klinik: Es treten Leistungsminderung, Atemnot und eine venöse Stauung auf. Bei Inspiration tritt das **Kußmaul-Zeichen** auf. Mögliche Komplikationen sind **Stauungsleberzirrhose** und nephrotisches Syndrom.

Klinik und Komplikationen: Die Patienten klagen über Müdigkeit, Leistungsminderung, Atemnot und Oberbauchbeschwerden. Die **venöse Stauung** ist sehr ausgeprägt an den Halsvenen sichtbar und verursacht eine Lebervergrößerung, Aszitesbildung, periphere Ödeme und Stauungsproteinurie. Bei tiefer Inspiration tritt das **Kußmaul-Zeichen** (S. 161) auf. Bei länger bestehender Stauung kann es zu einer **Stauungsleberzirrhose** und zu einem nephrotischen Syndrom kommen.

Diagnostik: Oft bestehen Galopprhythmus und **Pulsus paradoxus**.
EKG: häufig sind Niedervoltage, T-Negativierungen und Vorhofflimmern.
Röntgen-Thorax-Übersicht: Oft fallen eine V.-cava-Dilatation und **Perikardverkalkungen** auf (Abb. **A-8.2**).

Diagnostik: Auskultatorisch findet sich häufig ein **Galopprhythmus** mit zusätzlichem protodiastolischem Ton infolge der plötzlichen Füllungsbegrenzung durch das Perikard. Die Herzfrequenz ist oft erhöht, in 30 % der Fälle liegt ein **Pulsus paradoxus** vor. Im **EKG** sind häufig eine Niedervoltage sowie unspezifische T-Wellen-Negativierungen nachweisbar. Bei etwa 40 % der Patienten findet sich Vorhofflimmern. In den meisten Fällen ist das Herz in der **Röntgen-Thorax-Übersicht** normal groß, die obere Hohlvene jedoch erweitert. Häufig können **Verkalkungen** nachgewiesen werden (Abb. **A-8.2**).

▶ Merke.

▶ Merke. Klinische Zeichen der chronischen Rechtsherzinsuffizienz bei echokardiografisch normaler Herzgröße und restriktivem Füllungsmuster weisen auf eine chronisch-konstriktive Perikarditis hin.

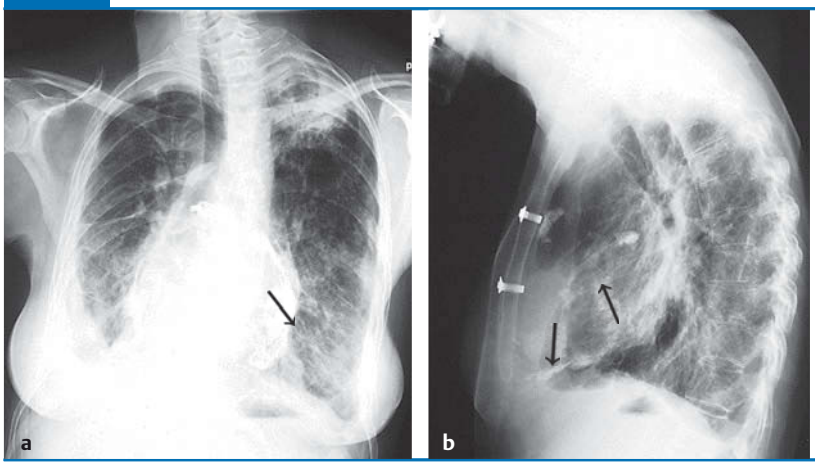
Echokardiografie: Die Perikardfibrose und -verkalkungen sind oft darstellbar. **CT** und **MRT** stellen diffuse Perikardveränderungen gut dar.

Mittels **Echokardiografie** können die Perikardfibrose und -verkalkung nachgewiesen werden. Zudem zeigt sich die Behinderung der Ventrikelrelaxation. **CT** und **MRT** sind zum Nachweis diffuser Perikardveränderungen am besten geeignet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-8.2 Röntgen-Thorax-Bild einer Patientin mit operativ versorgter chronisch-konstriktiver Perikarditis



Die 42-jährige Patientin hat früher eine Tuberkulose durchgemacht; eine Aspergillose ist neu aufgetreten.

a Die p.–a. Aufnahme zeigt neben **entzündlichen Infiltraten** im linken Oberfeld und kräftigen Verschwartungen beidseits ausgedehnte **Perikardverkalkungen** (→), welche auch in der Seitenaufnahme (**b**) sichtbar sind.

b Ein Teil der perikardialen Verkalkungen wurde bereits operativ entfernt.

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose umfasst die restriktive Kardiomyopathie, die Hämochromatose, Speichererkrankungen, die Amyloidose und das V.-cava-Syndrom mit Tumorbefall des oberen Mediastinums.

Differenzialdiagnose: Diese umfasst u. a. die restriktive Kardiomyopathie und die Hämochromatose.

Therapie: Die Therapie der Wahl ist eine Entlastung mittels Dekortikation (operative Entschwielung des Herzens) oder Perikardektomie.

Therapie: Dekortikation oder Perikardektomie.

▶ Merke. Die Operation sollte durchgeführt werden, bevor es zu einer Myokardatrophie kommt, die postoperativ zu einer akuten Herzdilatation führen kann.

▶ Merke.

8.1.2 Sonstige Perikarderkrankungen

Nicht entzündliche Perikarderkrankungen sind selten. Ein **Chyloperikard** kann nach Obstruktion des Ductus thoracicus (z. B. infolge von Neoplasmen) oder Trauma sowie operativer Intervention entstehen. **Perikardzysten** sind selten, meist angeboren und in der Regel asymptomatisch. Sie werden meist als Zufallsbefund diagnostiziert. **Intraperikardiale Teratome** sind ebenfalls selten.

8.1.2 Sonstige Perikarderkrankungen

Sonstige nicht entzündliche Perikarderkrankungen wie das **Chyloperikard, Perikardzysten** und **Teratome** sind selten.

8.2 Erkrankungen des Endokards

Die Erkrankungen des Endokards manifestieren sich im Rahmen einer Mitbeteiligung bei anderen Erkrankungen, wie beim rheumatischen Fieber oder Kollagenosen. Auch die bakterielle Endokarditis ist häufig Folge anderer Entzündungsherde im Körper oder einer Bakteriämie, die an anderer Stelle entsteht.

8.2 Erkrankungen des Endokards

Das Endokard ist bei Erkrankungen wie dem rheumatischen Fieber, Kollagenosen oder entzündlichen Erkrankungen mitbetroffen.

8.2.1 Rheumatisches Fieber

8.2.1 Rheumatisches Fieber

▶ Definition. Das rheumatische Fieber entsteht aufgrund einer Autoimmunreaktion nach einer Infektion mit **β-hämolysierenden Streptokokken**. Es handelt sich um eine entzündliche Systemerkrankung, die sich hauptsächlich an Herz, Gelenken, ZNS und Haut manifestiert.

▶ Definition.

Epidemiologie: Das rheumatische Fieber tritt am häufigsten **zwischen** dem **5. und 15. Lebensjahr** auf. In den Industrienationen hat die Erkrankung in den letzten Jahrzehnten aufgrund verbesserter Hygienebedingungen und früher Antibiotikatherapie der Streptokokkenangina deutlich abgenommen. In den Entwicklungsländern ist sie noch häufig.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt meist **zwische**n dem **5.** und **15. Lebensjahr** auf. In den Industrienationen hat die Häufigkeit abgenommen.

Ätiopathogenese: β-hämolysierende Streptokokken der **Lancefield-Gruppe A (Streptococcus pyogenes)** lösen mehr als 95 % der streptokokkenbedingten Erkrankungen aus. Dazu zählen u. a. die Angina tonsillaris, Scharlach und die Pharyngitis. Das spezifische M-Protein der A-Streptokokken induziert bei einer Infektion eine Immunantwort mit Bildung von Antikörpern, welche mit sarkolemmalem Myosin und Tropomyosin kreuzreagieren. Daher kommt es zu einer Ankopplung von Antikörpern an das Myo- und Endokard. Zudem siedeln sich Immunkomplexe (Typ-III-Reaktion)

Ätiopathogenese: Die meisten streptokokkenbedingten Erkrankungen werden durch **β-hämolysierende A-Streptokokken** verursacht. Deren M-Protein induziert die Bildung von Antikörpern, die mit Myokardantigenen kreuzreagieren. Ferner werden kreuzreagierende Antikörper gegen Antigene des

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

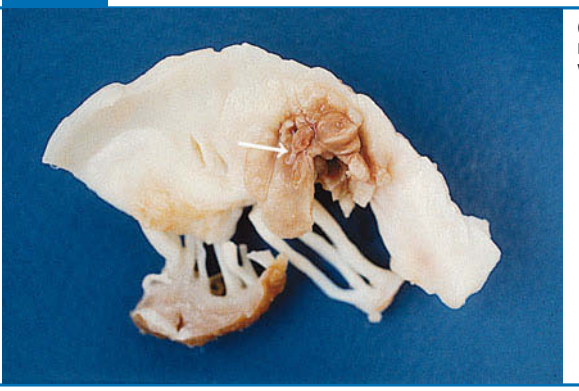
t to terms and conditions of license.

Nucleus caudatus und subthalamicus gebildet, die bei Patienten mit Chorea nachweisbar sein können. Am Herzen entsteht eine **Pankarditis**. Im Myokard sind **Aschoff-Knötchen** nachweisbar. Im Rahmen einer verrukösen Endokarditis entstehen fibrotische Klappenverdickungen, Adhäsionen und Schrumpfungen der Segel und eine Verkürzung der Chordae tendineae. Daher entstehen **Klappenstenosen** (S. 208) und **-insuffizienzen** (S. 215), insbesondere an der Mitral- und Aortenklappe (Abb. **A-8.3**). Am Perikard tritt eine serofibrinöse und an den Gelenken eine exsudative Entzündung auf. In der Subkutis entstehen **Rheumaknötchen**.

an den Kapillaren und am Myokard sowie auf den Herzklappen ab. Bei einigen Patienten sind kreuzreagierende Antikörper gegen Antigene des Nucleus caudatus und subthalamicus nachweisbar. In diesen Fällen tritt gehäuft eine Chorea minor auf. Am Herzen kommt es zu einer rheumatischen **Pankarditis** mit Beteiligung von Endo-, Myo- und Perikard. Im Myokard können charakteristischerweise Rundzellenansammlungen und Riesenzellen um nekrotisches Material **(Aschoff-Knötchen)** und nekrotische Myokardfibrillen nachgewiesen werden. Im Rahmen der rheumatischen Endokarditis entsteht eine verruköse Klappenentzündung, die zur fibrotischen Verdickung, Adhäsion und Schrumpfung der Segel sowie zur Verkürzung der Chordae tendineae führt. Aufgrund der postentzündlichen Deformierungen kommt es zu **Klappenstenosen und -insuffizienzen** (Abb. **A-8.3**). Am häufigsten sind die Mitral- (S. 215) und Aortenklappe (S. 208) betroffen. Die rheumatoide Perikarditis ist serofibrinös und geht nur selten in eine Pericarditis constrictiva über. An den Gelenken treten exsudative und weniger proliferative oder deformierende Veränderungen auf. In der Subkutis finden sich sogenannte **Rheumaknötchen**, die hauptsächlich aus Fibrinoid bestehen.

A-8.3

A-8.3 Mitralklappe mit Deformierungen (→) nach rheumatischem Fieber



(mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Bräsen, Pathologie Hamburg-West)

Klinik: 2–3 Wochen nach einer Streptokokkeninfektion treten Fieber, Abgeschlagenheit und **wandernde Gelenkbeschwerden** auf. Die Karditis ist häufig asymptomatisch, andernfalls treten Dyspnoe, Tachykardie, Ödeme oder retrosternale Schmerzen auf. An der Haut fallen **subkutane Knötchen** und ein **Erythema anulare** auf.

Klinik: 2–3 Wochen nach einer Infektion mit A-Streptokokken, meist im oberen Respirationstrakt, treten Fieber, Abgeschlagenheit und **wandernde Gelenkbeschwerden** auf. Betroffen sind meist die großen Gelenke, die stark geschwollen, überwärmt und schmerzhaft sind. Das klinische Bild der Karditis ist sehr unterschiedlich und reicht von asymptomatischen Formen, die sehr häufig sind, bis zum Auftreten einer Herzinsuffizienz mit Orthopnoe, Tachykardie, Ödemen und retrosternalen Schmerzen. An der Haut fallen **subkutane Knötchen** und ein **Erythema anulare** (marginatum) auf. Das Erythem tritt meist am Stamm mit flüchtigen, scharf begrenzten, ringförmigen, rosarot gefärbten, nicht juckenden Effloreszenzen auf.

Als Spätmanifestation kann um Monate verzögert die **Chorea minor (Sydenham)**, mit unkontrollierten Bewegungen der Hände, auftreten.

Die **Chorea minor (Sydenham)** ist eine Spätmanifestation, die sich auch noch mehrere Monate nach der Streptokokkeninfektion manifestieren kann. Charakteristisch sind dabei plötzliche unkontrollierte Bewegungen der Hände mit begleitender Muskelschwäche und emotionale Labilität.

Diagnostik: Auskultatorisch fällt häufig über der Herzspitze ein Systolikum (relative Mitralinsuffizienz) und basal ein Diastolikum (relative Aorteninsuffizienz) auf.

Diagnostik: Auskultatorisch ist über der Herzspitze häufig ein mittelfrequentes Systolikum als Ausdruck einer relativen Mitralinsuffizienz und basal ein Diastolikum infolge einer relativen Aorteninsuffizienz zu hören. Gelegentlich treten Perikardreiben als Zeichen einer Perikarditis oder Reibegeräusche bei Pleuritis auf.

Laborbefunde: In der Regel ist die **BSG stark beschleunigt** und der Titer der gegen Streptokokkenantigene gerichteten Antikörper (Antistreptolysin O/L) erhöht oder steigend. Der Anti-Desoxyribonukleotidase-Titer steigt bei Streptokokkeninfekten der Haut an.

Laborbefunde: In nahezu allen Fällen ist eine **starke BSG-Erhöhung** und meist auch eine CRP-Erhöhung nachweisbar. Der Titer der gegen Streptokokkenantigene wie Streptolysin O oder L gerichteten Antikörper ist pathologisch (über 200 I.E.) erhöht oder ansteigend. Nach der Streptokokkeninfektion fällt der Titer nicht ab. Der **Antistreptolysin-O-Test** ist der am weitesten verbreitete diagnostische Test. Der Anti-Desoxyribonukleotidase-B-(antiDNAse-B- oder ADB-)Titer steigt besonders nach Streptokokkeninfekten der Haut an. Bei einigen Patienten sind kreuzreagierende antisarkolemmale Antikörper nachweisbar. Ferner können Streptokokken aus dem Rachenabstrich kultivierbar sein.

Im **EKG** treten PQ-Verlängerungen und ST-Strecken-Elevationen auf.

Im **EKG** finden sich häufig ein verlängertes PQ-Intervall sowie Zeichen einer Perikarditis mit ST-Strecken-Elevationen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Echokardiografie: Bei der rheumatischen Karditis kann es zu einer Dilatation der Herzhöhlen, zu morphologischen Veränderungen (wie z. B. Verdickungen) der Klappen sowie zur Ausbildung eines Perikardergusses kommen.

Echokardiografie: Bei Karditis können Klappenveränderungen, Ventrikeldilatation und Perikarderguss sichtbar sein.

► Merke. Die Echokardiografie ist eine wesentliche Untersuchungsmethode in der Diagnostik der Endokarditis.

► Merke.

Diagnostische Kriterien: Nach den **Jones-Kriterien** ist ein rheumatisches Fieber anzunehmen, wenn 2 Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien erfüllt sind, neben dem Anhalt für eine vor Kurzem abgelaufene Streptokokkeninfektion (Tab. **A-8.3**). Laborchemisch bestehen in der Regel ein persistierend erhöhter ASO-Titer sowie eine erhöhte BSG.

Diagnostische Kriterien: Nach den **Jones-Kriterien** (Tab. **A-8.3**) ist ein rheumatisches Fieber wahrscheinlich, wenn 2 Haupt- oder ein Haupt- und 2 Nebenkriterien erfüllt sind.

A-8.3 Jones-Kriterien der American Heart Association

Hauptkriterien	Nebenkriterien
▪ Karditis	▪ Fieber
▪ Polyarthritis	▪ Arthralgie
▪ Chorea	▪ BSG- und/oder CRP-Erhöhung
▪ subkutane Knötchen	▪ verlängerte PQ-Zeit
▪ Erythema anulare (marginatum)	▪ rheumatisches Fieber oder rheumatische Karditis in der Anamnese

A-8.3

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose umfasst postinfektiöse reaktive Polyarthritiden, Polyarthritis bei bakterieller Endokarditis, rheumatische Arthritis, juvenile chronische Arthritis (S. 1357), ankylosierende Spondylitis und Kollagenosen (S. 1374).

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose umfasst Arthritiden (S. 1357) unterschiedlicher Genese sowie Kollagenosen (S. 1374).

Therapie: Bei vorliegender Streptokokkeninfektion ist **Penicillin** das Mittel der Wahl und wird mit 3,5 Mio I.E./d i. v. dosiert. Bei Penicillinallergie sollten Cephalosporine oder Clarithromycin verabreicht werden. Zur antiinflammatorischen Behandlung werden **nichtsteroidale Antirheumatika** (Indometacin, Diclofenac) eingesetzt. Kortikoide werden nur bei schweren, fieberhaften Verläufen mit Vorliegen einer Karditis benötigt. Die antiinflammatorische Behandlung erfolgt bis zu einigen Wochen nach Normalisierung der BSG. Kortikoide und Salicylate haben wenig Wirkung bei Chorea: zur symptomatischen Therapie werden Sedativa und Tranquilizer empfohlen.

Therapie: Penicillin ist das Mittel der Wahl. Zur antiinflammatorischen Behandlung werden **nichtsteroidale Antirheumatika** und bei schweren Verläufen mit Karditis auch Steroide eingesetzt. Bei Chorea werden Sedativa und Tranquilizer empfohlen.

Rezidivprophylaxe: Nach völligem Verschwinden der Entzündungszeichen sollte bei Notwendigkeit eine Sanierung potenzieller Entzündungsfoci (z. B. Tonsillektomie, Zahnsanierung) erfolgen. Die langfristige medikamentöse Rezidivprophylaxe erfolgt durch intramuskuläre Gabe von 1,2 Mio I.E. Benzathin-Penicillin G pro Monat über mehrere Jahre; in der Regel bis mindestens zum 21. Lebensjahr. Alternativ kann Penicillin auch oral (2 × 200 000 I.E./d oder Erythromycin bei Penicillinallergie) eingenommen werden. Bei der i. m. Gabe ist die Compliance der Patienten jedoch besser.

Rezidivprophylaxe: Eine Sanierung potenzieller Entzündungsfoci sollte nach Verschwinden der Entzündungszeichen durchgeführt werden. Zudem sollten pro Monat 1,2 Mio I.E. Benzathin-Penicillin G über mehrere Jahre gegeben werden (bei Penicillinallergie Erythromycin).

Verlauf und Prognose: Der klinische Verlauf ist variabel. Meistens geht die Symptomatik nach spätestens 3 Monaten deutlich zurück. Bei den meisten Patienten mit Karditis treten entsprechende Zeichen innerhalb der ersten 3 Monate auf. Zu narbigen Veränderungen am Klappenapparat kommt es oft erst nach 1–3 Jahren. Die Prognose wird im Wesentlichen durch die Endokarditis und die resultierenden Klappenfehler bestimmt („das rheumatische Fieber beleckt die Gelenke und beißt das Herz"). Sie wird durch eine rechtzeitige Penicillintherapie verbessert. Bei Herzbeteiligung besteht eine erhöhte Rezidivneigung.

Verlauf und Prognose: Oft geht die Symptomatik nach 3 Monaten zurück. Zeichen der Karditis treten in den ersten Monaten auf. Nach 1–3 Jahren kommt es zu Klappenveränderungen, die meist die Prognose bestimmen. Bei Herzbeteiligung besteht eine erhöhte Rezidivneigung.

► Klinischer Fall. Bei einer 16-jährigen Patientin treten etwa 3 Wochen nach einer akuten Tonsillitis Fieber und äußerst schmerzhafte Kniegelenkschwellungen auf. Wenige Tage vorher hatte die Patientin eine girlandenförmige flüchtige Hautrötung und kleine Knötchen unter der Haut im Ellenbogenbereich bemerkt. Mit dem Fieber gehen retrosternales Druckgefühl, Herzstiche und wiederholtes Herzrasen einher. Bei der körperlichen Untersuchung fällt eine weiterbestehende Tonsillitis auf. Die Beweglichkeit der überwärmten und geschwollenen Kniegelenke ist eingeschränkt. Auskultatorisch ist über der Herzspitze ein leises Systolikum zu hören. Unter den Laborwerten sind die BSG, die Leukozytenzahl und der Antistreptolysintiter erhöht. Im EKG zeigt sich eine verlängerte PQ-Zeit (210 ms), ferner treten gehäuft supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen auf. Echokardiografisch bestehen eine leichte Verdickung der Mitralklappe und eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz.
Nach der Diagnose des rheumatischen Fiebers wird der Patientin Bettruhe empfohlen. Umgehend wird eine Therapie mit Penicillin und Azetylsalizylsäure eingeleitet.

► Klinischer Fall.

= Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K-

t to terms and conditions of license.

8.2.2 Infektiöse Endokarditis

▶ Definition.

▶ Definition. Bei der infektiösen Endokarditis liegt eine **meist bakterielle** Entzündung des Endokards vor. In der Regel sind die Herzklappen beteiligt. Man unterscheidet nach dem Verlauf eine **akute** von einer **subakuten** Form **(Endocarditis lenta)**.

Ätiologie: Die häufigsten Erreger einer infektiösen Endokarditis sind **α-hämolysierende Streptokokken, Staphylokokken** und **Enterokokken**. Endokarditiden treten gehäuft bei Patienten mit Klappenprothesen, Schrittmacherkabeln und Teflonprothesen sowie bei i.-v. Drogenabhängigen auf.

Ätiologie: Die Häufigkeit der infektiösen Endokarditis variiert je nach dem zugrunde liegenden Erreger. Etwa 50 % der Fälle werden durch **α-hämolysierende Streptokokken** (davon > 50 % S. viridans), 40 % durch **Staphylokokken**, ca. 10 % durch Enterokokken, gramnegative Bakterien und seltene Erreger sowie Pilze verursacht. Die Häufigkeit der durch Streptokokken bedingten Endokarditiden ist rückläufig, während die Endokarditis durch Staphylokokken und andere Erreger deutlich zunimmt. 10–20 % der Endokarditisfälle kommen bei Patienten mit Klappenprothesen vor. Auch an Schrittmacherkabeln und Teflonprothesen treten vermehrt Infektionen auf. Eine gehäufte Inzidenz von Endokarditiden wird bei i.-v. Drogenabhängigen nach Benutzung verunreinigter Spritzen beobachtet (> 50 % durch Staphylococcus aureus bedingt).

Pathogenese: Oft besteht eine **prädisponierende kardiale Läsion**, ein Klappenvitium oder ein kongenitaler Herzfehler.

Pathogenese: Zwischen 60 und 80 % der Patienten haben eine **prädisponierende kardiale Vorschädigung**. 30 % der Fälle stehen im Zusammenhang mit einer rheumatischen Klappenerkrankung. Am häufigsten ist die Mitralklappe betroffen, am zweithäufigsten die Aortenklappe. Die Trikuspidalklappe ist bei Drogenabhängigen häufig befallen. Bei 10–20 % der Patienten liegt ein kongenitaler Herzfehler vor (z. B. ein persistierender Ductus arteriosus, VSD, ASD oder eine Aortenisthmusstenose). Bei Patienten mit gestörter Immunabwehr ist das Risiko einer Endokarditis erhöht.

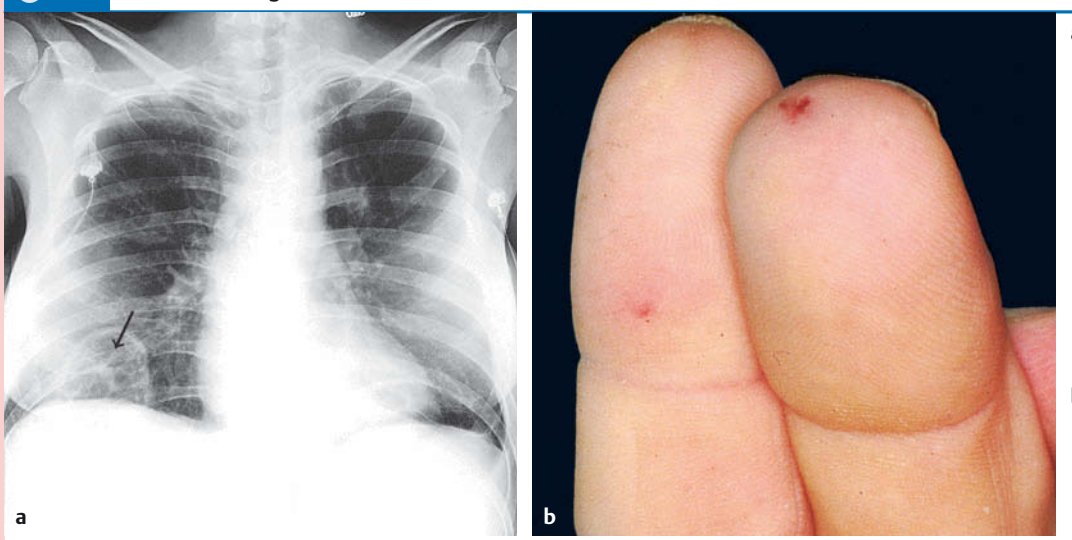
Charakteristisch sind **Destruktionen und Vegetationen an den Klappen**. Initial entstehen an einem Endotheldefekt sterile Vegetationen aus Thrombozyten, die nach einer Bakteriämie mit Erregern besiedelt werden. Zu Bakteriämien kommt es oft bei Infektionen und bei invasiven Eingriffen.

Charakteristisch sind **Destruktionen** und **Vegetationen an den Klappen** (Abb. **A-8.5**). Primär entstehen an einem Endotheldefekt unterschiedlicher Genese sterile Vegetationen aus Thrombozyten und Fibrin, welche während einer Bakteriämie mit Erregern besiedelt werden. Auf den Bakterien kommt es erneut zu Thrombozyten- und Fibrinablagerungen, durch die immunkompetente Zellen schlecht einwandern können. Transiente Bakteriämien werden regelhaft z. B. durch Infektionen oder kleine Eingriffe im Rachenraum verursacht. Sehr pathogene Keime befallen die Klappen auch ohne Prädispositionsstelle.

Von den Klappenvegetationen gehen **Embolien** aus, die u. a. Gehirn, Milz, Niere und die Gefäßperipherie betreffen (Abb. **A-8.4**). Häufig besteht eine glomeruläre **(Löhlein-)Herdnephritis**.

Von den Klappenvegetationen ausgehende **embolische Ereignisse** betreffen das Gehirn, die Milz, die Niere, die Lunge (Abb. **A-8.4a**) und die Gefäßperipherie (Abb. **A-8.4b**). Seltener sind Embolien in die Koronararterien oder die Retinazentralarterie. Fast regelmäßig ist bei der Endokarditis eine glomeruläre Herdnephritis **(Löhlein-Herdnephritis)** und seltener eine diffuse Glomerulonephritis nachweisbar.

A-8.4 Embolische Ereignisse bei Endokarditis



a A.-p.-Röntgen-Thoraxaufnahme einer 31-jährigen i.-v.-drogenabhängigen Patientin mit akuter staphylokokkeninduzierter Trikuspidalklappenprothesenendokarditis. Als Folge embolischer Ereignisse entstand eine abszedierende Pneumonie mit einer Abszesshöhle (→).
b Periphere Mikroembolien bei Staphylokokkenendokarditis.
(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Bei akuter Endokarditis tritt häufig **Fieber** mit Temperaturen zwischen 39 und 40 °C auf. Bei der subakuten Form liegt die Temperatur gewöhnlich unter 39 °C. Meist kommt es zu **allgemeinem Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, nächtlichen Schweißausbrüchen, Tachykardie, Schüttelfrost, Arthralgien** und **Gewichtsverlust**. Häufig besteht bereits ein Herzgeräusch, welches seinen Charakter ändern kann. In vielen Fällen treten während der Endokarditis Herzinsuffizienzzeichen sowie ein **neues Herzgeräusch** auf. Letzteres weist oft auf eine Veränderung der Herzklappen unter der Infektion hin. In ca. 30 % der subakuten Fälle ist eine Splenomegalie nachweisbar. Bei 25 % der Patienten kommt es zu **Petechien.** Insbesondere bei der subakuten Endokarditis entstehen schmerzhafte stecknadelkopfgroße rötliche Knötchen **(Osler-Knötchen)** als Ausdruck einer infektallergischen Kapillarentzündung sowie subunguale **Splinterhämorrhagien.** Nicht schmerzhaft sind die sog. **Janeway-Läsionen**, die an den Palmarflächen und Fußsohlen auftreten können und fleckförmig-erythematös sind. Bei Auftreten von zerebralen **Mikroembolien** kann es zu neurologischen Ausfällen kommen. Bei Nierenbeteiligung treten häufig eine **Hämaturie** und **Proteinurie** auf.

Klinik: Bei der Endokarditis tritt meist Fieber auf. Es kommt zu **Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Schweißausbrüchen, Tachykardie, Schüttelfrost, Arthralgien** und **Gewichtsverlust**. Häufig ist ein **neues Herzgeräusch** auskultierbar. Weitere Zeichen sind Splenomegalie, **Petechien, Osler-Knötchen** und **Splinterhämorrhagien, Janeway-Läsionen**. **Mikroembolien** können zu neurologischen Defiziten führen. **Hämaturie** und **Proteinurie** treten bei Nierenbeteiligung auf.

▶ Merke. Bei multiplen zerebralen Embolien oder unklarem Fieber stets an Endokarditis denken!

▶ Merke.

Diagnostik: Aufgrund der Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes mit zum Teil schwieriger Diagnosefindung wurden die **Duke-Kriterien** entwickelt, anhand derer in großen Patientenkollektiven die Diagnose leichter gestellt werden konnte und die heute oft verwendet werden (Tab. **A-8.4** und Tab. **A-8.5**). Aufgrund der variablen klinischen Symptomatik mit unterschiedlichen Organmanifestationen wird je nach Erfordernissen die frühzeitige Einbindung von Vertretern verschiedener Fachdisziplinen (z. B. Kardiologen, Mikrobiologen, Kardiochirurgen und Neurologen) in einem „Endokarditisteam" empfohlen.

Diagnostik: Zur Diagnosestellung werden die **Duke-Kriterien** verwendet (Tab. **A-8.4**, Tab. **A-8.5**).

Laborbefunde: In der Regel liegen eine deutliche **BSG- und CRP-Erhöhung** sowie meist eine Leukozytose mit Linksverschiebung vor. Bei etwa 80 % der Patienten findet sich eine normozytäre normochrome **Anämie**. Häufig bestehen Proteinurie und Hämaturie sowie ein erhöhtes Serumkreatinin. In ca. 90 % der Fälle sind zirkulierende Immunkomplexe und in etwa 50 % Rheumafaktoren nachweisbar. Entscheidend für die Diagnosesicherung ist der **Erregernachweis mittels Blutkultur** (s. Tab. **A-8.5**). Die Bakteriämiequelle sollte zügig gesucht und saniert werden.

Laborbefunde: Charakteristisch sind: **BSG-/CRP-Erhöhung**, Leukozytose, normochrome **Anämie**, Proteinurie, Hämaturie sowie zirkulierende Immunkomplexe. Der **Erregernachweis** in der **Blutkultur** muss frühzeitig versucht werden (s. Tab. **A-8.5**).

▶ Merke. Keine Entnahme von Blutkulturen aus liegenden Kathetern, da eine Verunreinigung falsch positive Befunde verursachen kann.

▶ Merke.

A-8.4 Definition der infektiösen Endokarditis (IE) nach den modifizierten Duke-Kriterien*

A-8.4

definitive IE	**pathologische Kriterien:** ■ Mikroorganismen in der Blutkultur, in der histologischen Analyse des Materials einer Vegetation oder eines intrakardialen Abszesses ■ pathologische Läsion, Vegetation oder intrakardialer Abszess vereinbar mit IE
	klinische Kriterien: ■ 2 Hauptkriterien** oder ■ 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien oder ■ 5 Nebenkriterien
mögliche IE	■ 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium oder ■ 3 Nebenkriterien
IE sehr unwahrscheinlich	■ sichere Alternativdiagnose für die „IE"-Symptomatik oder ■ Verschwinden des „IE"-Syndroms unter antibiotischer Therapie in < 4 Tagen oder ■ keine pathologischen Zeichen der IE bei chirurgischer Versorgung oder Autopsie (mit antibiotischer Therapie ≤ 4 Tagen) ■ weniger Kriterien als bei möglicher IE

* nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology 2015 und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2016
** s. Tab. **A-8.5**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

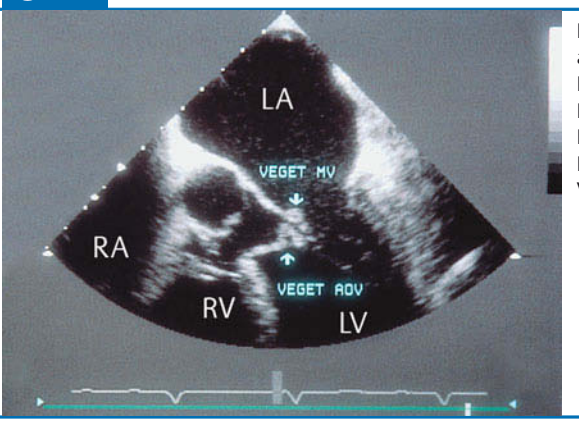
A-8.5 Definitionen für die modifizierten Duke-Kriterien* zur Diagnose der infektiösen Endokarditis (IE)

Hauptkriterien	**Blutkulturen positiv für IE** ▪ typische Mikroorganismen/Erreger der IE aus 2 separaten Blutkulturen: Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Streptococcus aureus, Enterokokken, HACEK-Gruppe oder ▪ Mikroorganismen/Erreger der IE aus persistierend positiven Blutkulturen: ≥ 2 positive Blutkulturen entnommen in > 12 h Abstand oder alle von 3 oder die Mehrzahl von ≥ 4 separaten Blutkulturen entnommen in ≥ 1 h Abstand ▪ eine einzelne positive Blutkultur mit Coxiella burnetii oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer > 1:800
	Echokardiografie positiv für IE ▪ Vegetation ▪ Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel ▪ Klappenperforation oder Aneurysma ▪ neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese ▪ abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese nachgewiesen im 18F-FDG-PET-CT (nur wenn Prothesenimplantatipon < 3 Monate) oder im SPECT-CT mit radioaktiv markierten Leukozyten ▪ im Herz-CT nachgewiesene paravalvuläre Läsionen
Nebenkriterien	▪ Prädisposition: z. B. Herzfehler, i. v. Drogenkonsum ▪ Fieber, Temperatur > 38 °C ▪ vaskuläre Zeichen (einschließlich solcher, die nur in der Bildgebung detektiert wurden): z. B. Embolien, septische Lungeninfarkte, intrakraniale und konjunktivale Hämorrhagien, mykotisches Aneurysma, Janeway-Läsion ▪ immunologische Phänomene: z. B. Glomerulonephritis, Osler-Knötchen ▪ mikrobiologische Evidenz: positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium entsprechen; serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem Organismus, der mit IE zu vereinbaren ist

* empfohlen von der European Heart Association 2015

A-8.5

A-8.5 Bakterielle Endokarditis der Aorten- und Mitralklappe



Nachweis von Vegetationen auf der Aorten- (AOV) und Mitralklappe (MV).
RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel.

Echokardiografie: Häufig werden Klappenveränderungen mit Vegetationen nachgewiesen (s. Tab. **A-8.5**, Abb. **A-8.5**).

Echokardiografie: Vegetationen können ab einer Größe von etwa 2 mm nachgewiesen werden; besonders geeignet ist dazu die transösophageale Echokardiografie. Bei den meisten Patienten mit Endokarditis sind morphologische Klappenveränderungen nachweisbar (s. Tab. **A-8.5**, Abb. **A-8.5**). Bei komplexen Befunden (z. B. Abszedierung) kann die Computertomografie (CT) oder die PET-CT zusätzliche Informationen liefern.

Keine spezifischen **EKG-Zeichen**.

Die **EKG-Veränderungen** fehlen oder sind unspezifisch.

Radiologische Befunde: Bei Herzinsuffizienz kann die Herzgröße zunehmen.

Radiologische Befunde: Entwickelt sich eine Herzinsuffizienz, kann die Herzgröße zunehmen. Bei Rechtsherzendokarditis können infolge septischer Embolien multiple Lungenherde sichtbar sein.

Sonografie des Abdomens: Bei ca. 30 % der Patienten liegt eine Splenomegalie vor.

► Merke.

► Merke. Wichtig ist es an die Diagnose zu denken, vor allem bei der Kombination **Fieber, BSG-Erhöhung, Anämie, Herzgeräusch und Klappenvegetation**!

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose umfasst infektiöse und immunologische Erkrankungen sowie Neoplasien.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch muss ein weites Spektrum infektiöser sowie immunologisch bedingter Erkrankungen wie rheumatisches Fieber, systemischer Lupus erythematodes, andere Bindegewebeerkrankungen und Neoplasien berücksichtigt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei gesichertem Erreger erfolgt eine **antibiotische** Therapie nach Resistenzbestimmung im Antibiogramm und Rücksprache mit einem Mikrobiologen. Bei klinischem Verdacht erfolgt auch ohne positive Blutkultur eine Antibiotikatherapie, die bei subakuter Endokarditis primär gegen Streptokokken und bei der akuten Form gegen Staphylokokken gerichtet ist. Abhängig vom **nachgewiesenen Erreger** werden gegeben:

- **Streptokokken:** Therapie der Wahl ist Penicillin (12–18 Mio I.E./d), bei höherem Resistenzniveau plus 24 Mio I.E./d Gentamicin
- **Enterokokken:** Amoxicillin, Ampicillin oder Vancomycin plus Gentamicin oder Ceftriaxon
- **Staphylokokken:** Isoxazolyl-Penicillin (Oxacillin, Flucloxacillin) oder Vancomycin; bei Kunstklappenprothesen-Infektionen wird zusätzlich Gentamicin und Rifampicin eingesetzt.
- **Seltenere Erreger:** Die meisten werden u. a. durch Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside oder Ciprofloxacin erfasst.

Die antibiotische Therapie sollte in der Regel mindestens 4–6 Wochen durchgeführt werden.

Bei **Candidabefall** besteht die Therapie der Wahl in der Gabe von liposomalem **Amphotericin B** mit oder ohne **5-Fluorocytosin**. Bei Aspergillusbefall wird primär Voriconazol eingesetzt, ggf. mit Echinocandin und Amphotericin B.

Eine operative Sanierung mit **Klappenersatz** ist durchzuführen bei persistierender Infektion unter antibiotischer Therapie, bei wiederholten Thromboembolien und bei progredienter Herzinsuffizienz infolge einer Klappeninsuffizienz oder eines relevanten paravalvulären Lecks sowie bei Fistelbildung. Pilzinfektionen sind unter konservativer Therapie in der Regel nicht zu sanieren.

Therapie: Eine **antibiotische** Therapie erfolgt möglichst nach Antibiogramm und nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen. Bei fehlendem Erregernachweis richtet sich die Therapie primär gegen Streptokokken und Staphylokokken. Bei **Streptokokken**nachweis wird primär mit Penicillin und ggf. Gentamicin, bei **Staphylokokken**nachweis mit Isoxazolyl-Penicillin und ggf. einem Aminoglykosid behandelt. Die antibiotische Therapie sollte mindestens 4–6 Wochen durchgeführt werden.

Ein **Klappenersatz** erfolgt bei persistierender Infektion unter Antibiose, rezidivierenden Thromboembolien oder sich vitiumbedingt entwickelnder Herzinsuffizienz.

► Merke. Die antibiotische Therapie muss ausreichend lange durchgeführt werden. Nicht zu zögerliche Entscheidung zur Operation bei nicht beherrschbarer Infektion mit Klappenzerstörung.

► Merke.

Verlauf und Prognose: Bei **akuter** Endokarditis (Tab. **A-8.6**) kann sich rasch eine akute Sepsis mit Multiorganversagen entwickeln, bei dem ohne adäquate Therapie eine infauste Prognose besteht. Bei der subakuten **Endocarditis lenta**, meist durch Streptococcus viridans verursacht, ist der Verlauf langsam und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz steht im Vordergrund. Auch hier treten septische Embolien in verschiedene Organe mit entsprechenden Folgesymptomen (z. B. septische Herdenzephalitis, selten Verbrauchskoagulopathie) und eine Niereninsuffizienz auf.

Die Gesamtüberlebensrate beträgt unter Therapie mehr als 70 %. Eine **schlechte** Prognose haben Patienten mit Infektionen durch Staphylokokken, gramnegative Keime oder Pilze. Bei bis zu 10 % aller Patienten rezidiviert die Endokarditis.

Verlauf und Prognose: Die akute Endokarditis kann rasch eine Sepsis mit Multiorganversagen verursachen. Bei der subakuten **Endocarditis lenta** steht die Herzinsuffizienz im Vordergrund. Septische Embolien sind häufig.

Eine **schlechte** Prognose besteht bei Infektionen mit Staphylokokken, gramnegativen Keimen und Pilzen.

► Klinischer Fall. Bei einer 40-jährigen Patientin mit bekannter leichter Mitralstenose bestehen nach einer Zahnwurzelentzündung über mehrere Wochen allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Inappetenz und Gewichtsverlust. Zudem treten rezidivierend subfebrile Temperaturen und Schweißausbrüche auf. Wegen eines sich plötzlich entwickelnden und ca. 30 Minuten anhaltenden Gesichtsfeldausfalles sucht die Patientin die Klinik auf. Bei der allgemeinen Untersuchung sieht die Patientin blass aus und befindet sich in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Neurologische Defizite sind nicht nachweisbar. An der Haut fallen vereinzelte stecknadelkopfgroße rötliche Knötchen auf. Palpatorisch zeigt sich ein Pulsus celer et altus.
Der Blutdruck beträgt 160/60 mmHg. Auskultatorisch fällt ein bislang nicht bekanntes hochfrequentes hauchendes Sofortdiastolikum mit P. m. im 3.–4. ICR am linken Sternalrand auf.
Die Blutsenkungsgeschwindigkeit der Patientin ist mit 30/60 mm n. W. erhöht. Es bestehen eine Leukozytose (14 000 Leukozyten/µl) und eine Anämie (Hb 9,6 g/dl). Bei der Patientin wird eine Farbdopplerechokardiografie durchgeführt, bei der eine bislang nicht bekannte Aortenklappeninsuffizienz mit flottierenden Vegetationen an den Klappenrändern festgestellt wird. Unter dem hochgradigen Verdacht auf eine Endokarditis werden mehrfach Blutkulturen abgenommen und eine stationäre Antibiotikatherapie eingeleitet.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-8.6 Kardialer Notfall: akute Endokarditis mit Herzinsuffizienz

Leitsymptome
- Fieber unklarer Genese
- neu aufgetretenes Herzgeräusch
- körperliche Abgeschlagenheit
- Dyspnoe

Anamnese
- Fieberverlauf
- Herzklappenfehler, angeborene Herzfehler
- Zustand nach Herzklappenoperation (mit Kunstprothese?)
- Schrittmacher, entzündete venöse Zugänge
- entzündliche Vorerkrankungen, ggf. mit Antibiotikatherapie
- zahnmedizinische und medizinische Interventionen
- Embolien
- i. v. Drogen

Untersuchungen
- Blässe
- Vitalfunktionen (Veränderung der Blutdruckhöhe und -amplitude infolge Klappeninsuffizienz, Tachykardie?)
- Auskultation des Herzens (Insuffizienzgeräusch?)
- Herzinsuffizienzzeichen (Rasselgeräusche über der Lunge?)
- Zeichen septischer Embolien (Hemiparese, Nierenklopfschmerz, subunguale Läsionen?)
- Körpertemperatur
- BSG, Blutbild (Leukozytose, Anämie?)
- Gerinnungswerte, Serumelektrolyte, Kreatinin, Transaminasen, Urinstatus
- Blutkulturen, mindestens 3–6/d, beginnend vor der antibiotischen Therapie, auch außerhalb der Fieberschübe
- EKG (oft unauffällig)
- Röntgen-Thorax (Lungenstauung, septische Embolien?)
- Echokardiografie/transösophageale Echokardiografie (Klappeninsuffizienz, Vegetationen?)
- Abdomen-Sonografie (Milz vergrößert?)

Therapie, ggf. nach Rücksprache mit Mikrobiologen (Nativklappen)
Nach der Blutentnahme, s. Blutkultur (S. 1037), erfolgt die initiale i. v. Therapie je nach Verlauf und Erreger:
- primär schleichender Verlauf bei unbekanntem Erreger (meist durch Streptokokken verursacht): Penicillin G 12–18 Mio I.E. in 4–6 Einzeldosen ggf. plus Gentamicin 3 mg/kg KG/d in 1 oder 3 Einzeldosen
- primär akuter Verlauf mit unbekanntem Erreger (oft durch Staphylokokken bedingt): Oxacillin 12 g in 4–6 Einzeldosen plus Gentamicin 3 mg/kg KG in 3 Einzeldosen
- Enterokokken: Amoxicillin 200 mg/kg/d in 4–6 Einzeldosen plus Gentamicin 3 mg/kg KG in 1 oder 3 Einzeldosen
- Pilze (V. a. Candida): Amphotericin B 0,6–1,0 mg/kg KG als Einzeldosis plus 5-Flucytosin 150 mg/kg KG/d in 3 Einzeldosen

Bei **Komplikationen** (hämodynamische Verschlechterung, rezidivierende Embolien, Pilzendokarditis) besteht in der Regel die Indikation zur operativen Therapie.
- bei Herzinsuffizienzzeichen durch Klappeninsuffizienz Gabe eines ACE-Hemmers
- bei Lungenstauung Furosemid 20–40 mg i. v.
- bei Tachyarrhythmie rasche Aufdigitalisierung mit Anfangsdosis Acetyldigoxin 0,4 mg i. v.
- Antikoagulation nur bei Patienten, bei denen bereits eine Indikation zur Antikoagulation bestand bzw. durchgeführt wurde

Cave:
Übersehen der Diagnose Endokarditis bei der Abklärung des Fiebers unklarer Genese!
Überhören von Herzgeräuschen auf Aufnahmestationen!
Anlage von zu wenigen Blutkulturen zur Identifikation des Erregers!
Zu späte operative Intervention!

8.2.3 Endokarditisprophylaxe

Bei **Hochrisikopatienten** (Tab. **A-8.7**) wird eine antibiotische **Endokarditisprophylaxe** durchgeführt.

Die Indikation besteht vor bestimmten **Eingriffen** (Tab. **A-8.8**).

8.2.3 Endokarditisprophylaxe

Bei **Patientengruppen** (Tab. **A-8.7**) mit einem **hohen Risiko** für den schweren oder letalen Verlauf einer infektiösen **Endokarditis**, höchstem Lebenszeitrisiko oder höchstem Risiko für das Auftreten einer Endokarditis nach Zahnbehandlungen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe durchgeführt. Die derzeit gültigen Richtlinien der Fachgesellschaften stellen im Vergleich zu früheren Empfehlungen einen Paradigmenwechsel dar, weil nur noch solche Patienten antibiotisch behandelt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Prophylaxe profitieren.
Die Empfehlung zur Endokarditisprophylaxe besteht, wenn bei Hochrisikopatienten bestimmte **Eingriffe** durchgeführt werden (Tab. **A-8.8**).

A-8.7 Hochrisikopatienten für den schweren oder letalen Verlauf einer Endokarditis*
- Herzklappenersatz (mechanisch oder biologisch), einschließlich per Katheter implantierter Klappe
- unter Verwendung von prothetischem Material reparierte Herzklappen
- überstandene Endokarditis
- angeborene Herzfehler
  - zyanotische Herzfehler jeder Art
- alle operativ oder interventionell unter Verwendung von prothetischem Material behandelten Herzfehler innerhalb der ersten 6 Monate nach Operation/Intervention oder lebenslang, wenn ein Residualshunt oder eine valvuläre Regurgitation verbleibt
- Eine Prophylaxe mit einem Antibiotikum ist nicht empfohlen bei anderen Formen von Klappenvitien oder angeborenen Herzfehlern.

* nach Habib G et al.: 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. Eur Heart J 2015; 36: 3 075–3 123

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-8.8 Indikationen für Endokarditisprophylaxe vor Eingriffen bei Risikopatienten

Oropharynx
- zahnärztliche, oral- und kieferchirurgische Eingriffe mit Manipulation an der Gingiva, der periapikalen Region der Zähne oder einer Perforation der oralen Mukosa. Keine Empfehlung zur Endokarditisprophylaxe bei Injektionen zur Lokalanästhesie in nicht infizierten Regionen

Respirationstrakt
- keine Empfehlung zur Endokarditisprophylaxe bei einfachen Prozeduren im Bereich des Respirationstrakts einschließlich Bronchoskopie, Laryngoskopie und Intubation
- bei Prozeduren, die der Behandlung einer Infektion dienen Endokarditisprophylaxe empfohlen (z. B. Abszessdränage – Antibiotikum gegen Staphylokokken)

Gastrointestinaltrakt
- Keine Empfehlung zur Prophylaxe bei einfacher Gastroskopie und Koloskopie. Bei Patienten mit den in Tab. **A-8.7** genannten Risikokonstellationen und mit Enterokokkeninfektionen des Gastrointestinaltrakts oder bei Patienten, die Antibiotika zur Vermeidung einer Wundinfektion oder Sepsis im Rahmen eines Eingriffs am Gastrointestinaltrakt erhalten, sollte das Antibiotikaregime eine Substanz enthalten, die gegen Enterokokken wirksam ist.

Urogenitaltrakt
- Keine Empfehlung zur Prophylaxe bei Zystoskopie, vaginaler Entbindung und Sectio caesarea. Bei Patienten mit den in Tab. **A-8.7** genannten Risikokonstellationen und mit Enterokokkeninfektionen des Urogenitaltrakts oder bei Patienten, die Antibiotika zur Vermeidung einer Wundinfektion oder Sepsis im Rahmen eines Eingriffs am Urogenitaltrakt erhalten, sollte das Antibiotikaregime eine Substanz enthalten, die gegen Enterokokken wirksam ist.
- Bei Patienten mit den in Tab. **A-8.7** genannten Risikokonstellationen und mit Harnwegsinfektion oder Bakteriurie durch Enterokokken, bei denen eine Zystoskopie oder andere Manipulationen am Urogenitaltrakt erforderlich ist, sollte das Antibiotikaregime eine Substanz enthalten, die gegen Enterokokken wirksam ist.

Haut
- Keine Prophylaxe bei Operationen in nicht infiziertem Gebiet. Bei Operationen in infiziertem Gebiet ist eine dem Keim entsprechende Prophylaxe erforderlich (meistens Staphylokokken oder β-hämolysierende Streptokokken).

Herz
- Herzklappenprothesenoperation
- herzchirurgischer Eingriff mit Implantation von Fremdmaterial einschließlich Schrittmachern/Defibrillatoren

Je nach Lokalisation des Eingriffs ist ein bestimmtes **Erregerspektrum** zu erwarten, nach dem sich die Prophylaxe richtet (Tab. **A-8.9** und Tab. **A-8.10**). Bei hohem Risiko und fortdauernder Bakteriämie sollte sie bis zu 2 Tagen fortgesetzt werden.

Die Prophylaxe richtet sich nach dem zu erwartenden **Erregerspektrum** (Tab. **A-8.9**, Tab. **A-8.10**).

A-8.9 Prophylaxe bei zahnärztlichen Hochrisiko-Eingriffen*

Situation	Antibiotikum	Einzeldosis 30–60 min vor dem Eingriff für Erwachsene
orale Einnahme	▪ Amoxicillin	▪ 2,0 g p. o.
orale Einnahme nicht möglich	▪ Ampicillin[1]	▪ 2,0 g i. v.
Penicillin- oder Ampicillinallergie – orale Einnahme	▪ Clindamycin[2]	▪ 600 mg p. o.
Penicillin- oder Ampicillinallergie – orale Einnahme nicht möglich	▪ Clindamycin[2]	▪ 600 mg i. v.

* nach den Leitlinien der der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2015
[1] alternativ Cefazolin, Ceftriaxon 1 g i. v. für Erwachsene
[2] Cave: Cephalosporine sollten generell nicht appliziert werden bei Patienten mit vorangegangener Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria bei Penicillin- oder Ampicillingabe.

A-8.10 Empfehlungen zur Prophylaxe bei Patienten mit manifesten Infektionen am Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt*

Lokalisation	Erreger	Medikament
Respirationstrakt	Streptococcus angiosus, Staphylococcus aureus	▪ Aminopenicillin mit β-Laktamaseinhibitor, Cefazolin, Clindamycin
	methicillinresistente S.-aureus-Stämme (MRSA)	▪ Vancomycin oder ein anderes MRSA-wirksames Antibiotikum
Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt	Enterokokken	▪ Ampicillin, Piperacillin, bei Unverträglichkeit von β-Laktam-Antibiotika Vancomycin
Haut, Hautanhangsgebilde, muskuloskelettales Gewebe	Staphylokokken, β-hämolysierende Streptokokken	▪ staphylokokkenwirksames Penicillin oder Cephalosporin, bei β-Laktam-Allergie Clindamycin, bei MRSA Vancomycin und andere MRSA-wirksame Antibiotika

*nach: Naber C. K. et al.: Kardiologie 2007; 1:243–250. Springer; 2007 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. und nach Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2015

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Patienten über die Notwendigkeit der Endokarditisprophylaxe informieren und Endokarditis-Pass ausstellen.

8.2.4 Sonstige Endokarderkrankungen

Im Folgenden werden seltene Endokarderkrankungen kurz dargestellt.

Abakterielle thrombotische Endokarditis

Abakterielle thrombotische Vegetationen entstehen bei verschiedenen Erkrankungen.

Endokardfibroelastose

Charakteristisch sind **fibröse Verdickungen** des linksventrikulären Myokards und – bei der primären Form – auch der Mitral- und Aortenklappe.

Endomyokardfibrose

Es entsteht eine **Fibrosierung** der **Einflusstrakte** der **Ventrikel**, in denen sich Thromben anlagern. Die kardiale Pumpfunktion wird deutlich eingeschränkt. Ohne Operation ist die Prognose schlecht.

Löffler-Endokarditis

Synonym: **Endocarditis parietalis fibroplastica**. Diese tritt beim **hypereosinophilen Syndrom** (S. 185) auf, dessen Ursache oft unklar ist.

Endokardbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) geht häufig mit einer abakteriellen verrukösen Endokarditis einher **(Libman-Sacks-Endokarditis)**. Pathogenetisch bedeutsam sind zirkulierende Immunkomplexe. Die Endokarditis beeinflusst die Prognose der Erkrankung nicht wesentlich.

Endokarditis beim Karzinoid-Syndrom

Bei der Hälfte der Patienten mit Karzinoid-Syndrom bestehen eine **flächige Verdickung des Endokards** und eine **Trikuspidalklappeninsuffizienz**. Therapeutisch wird primär die Grunderkrankung behandelt.

8.2.4 Sonstige Endokarderkrankungen

Nicht durch rheumatisches Fieber bedingte und nicht infektiöse Endokarditiden und Endokarderkrankungen sind selten und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Abakterielle thrombotische Endokarditis

Abakterielle thrombotische Vegetationen finden sich außer bei Endokardschädigungen auch bei Hyperkoagulabilität bei malignen Tumoren sowie bei Sepsis mit disseminierter intravasaler Koagulation und bei immunologischen Erkrankungen.

Endokardfibroelastose

Bei der Endokardfibroelastose liegen **fibröse Verdickungen** hauptsächlich des linksventrikulären Endokards vor. Die **primäre dilatative Form** betrifft auch die Mitral- und Aortenklappe, auf denen es meist zu kleinen abakteriellen Vegetationen kommt. Die **sekundäre Endokardfibroelastose** tritt insbesondere bei Patienten mit druckbelastetem linkem Ventrikel und Myokardhypertrophie auf.

Endomyokardfibrose

Die Endomyokardfibrose kommt hauptsächlich in tropischen Gebieten vor. Charakteristisch sind eine **Fibrosierung** des **Einflusstraktes** des rechten oder linken **Ventrikels** sowie die Anlagerung von Thromben an die betroffenen Bereiche. Klinisch entsteht bei linksventrikulärer Beteiligung eine pulmonale Stauung und bei rechtsventrikulärer Fibrose das Bild einer restriktiven Kardiomyopathie. Ohne operative Therapie ist die Prognose meist schlecht.

Löffler-Endokarditis

Die auch als **Endocarditis parietalis fibroplastica** bezeichnete Erkrankung kommt im Rahmen des **hypereosinophilen Syndroms** (S. 185) vor. Die Ursachen der Eosinophilie sind bei ca. 25 % der Patienten eine Eosinophilenleukämie und bei weiteren 25 % Asthma bronchiale, Panarteriitis nodosa, Parasitosen, Morbus Hodgkin, sonstige Neoplasien oder Medikamente. Bei etwa der Hälfte der Fälle ist die Genese der Eosinophilie unklar. Zu Diagnostik und Therapie s. restriktive Kardiomyopathie (S. 185).

Endokardbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes

In etwa 50 % der obduzierten Fälle geht der systemische Lupus erythematodes (SLE) mit einer abakteriellen verrukösen Endokarditis einher **(Libman-Sacks-Endokarditis)**. Durch Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe kommt es zur Endothelzellalteration mit nachfolgender Schädigung der tieferen Endokardschichten sowie zur Entwicklung einer Valvulitis mit Vegetationen, sodass das Bild einer verrukösen Endokarditis entsteht. Die Klappenfunktion ist nur selten hämodynamisch bedeutsam eingeschränkt. Für die Prognose des SLE ist die Endokardbeteiligung in der Regel unbedeutend. Die Therapie entspricht der der Grunderkrankung.

Endokarditis beim Karzinoid-Syndrom

Eine kardiale Beteiligung ist bei etwa der Hälfte der Patienten mit Karzinoid-Syndrom nachweisbar. Durch die freigesetzten endokrin aktiven Substanzen kommt es wahrscheinlich zur Schädigung des Endothels und zu einer Proliferation von Myozyten, Myofibroblasten und zu überschießender Kollagensynthese. Häufig bestehen eine **flächige Verdickung des Endokards** und eine **Trikuspidalklappeninsuffizienz**. Therapeutisch steht die Beseitigung der Grunderkrankung im Vordergrund.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

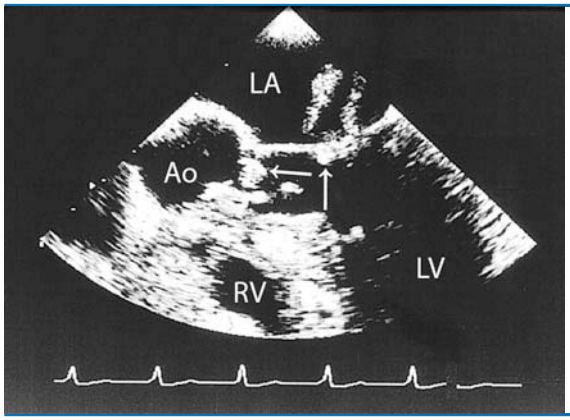
t to terms and conditions of license.

Endokardbeteiligung bei verschiedenen Grunderkrankungen

Endokardbeteiligung bei verschiedenen Grunderkrankungen

Bei malignen Erkrankungen (Abb. **A-8.6**), rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Sklerodermie, Takayasu-Aortitis sowie nach Radiatio kann es in seltenen Fällen zu einer Endokardbeteiligung kommen, die jedoch in der Regel die Prognose der Erkrankung nicht entscheidend beeinflusst.

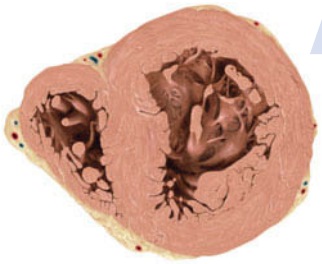
A-8.6 Abakterielle Endokarditis bei einer Patientin mit Endokarditis bei metastasiertem Mammakarzinom



Man erkennt multiple flottierende Auflagerungen auf der Aorten- und Mitralklappe (→). RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, Ao = Aorta.

A-8.6

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Markus Voll / Prometheus. Thieme

A

9 Kardiomyopathien und Myokarditis

9.1 Übersicht 176
9.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) 177
9.3 Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) 181
9.4 Restriktive Kardiomyopathie (RCM) 184
9.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) 186
9.6 Unklassifizierte Kardiomyopathien 187
9.7 Myokarditis 187

T. Chatterjee, Ch. A. Nienaber

9.1 Übersicht

▶ Definition.

▶ Definition. Unter Kardiomyopathien versteht man eigenständige Erkrankungen des Herzmuskels, die nicht auf Ischämie, Klappenfehler, arteriellen Hypertonus, angeborene Vitien oder Perikarderkrankungen zurückgeführt werden können.

Einteilung: Die **WHO** unterscheidet zwischen **dilatativen, hypertrophen, restriktiven, rechtsventrikulären** und **nicht klassifizierbaren Kardiomyopathien** (Abb. **A-9.1**).

Einteilung: Die **WHO** unterscheidet **5 Hauptformen** der Kardiomyopathien: Nach funktionellen und pathophysiologischen Gesichtspunkten werden die **dilatative**, **hypertrophe** und **restriktive Kardiomyopathie** unterteilt, dies hat sich vor allem in der Klinik etabliert. Die **arrhythmogene rechtsventrikuläre** Kardiomyopathie und die **nicht klassifizierbaren** Kardiomyopathien wurden zusätzlich aufgenommen (Abb. **A-9.1**).

Die Unterteilung nach der **Ätiologie** erfolgt in **primäre** oder **idiopathische** Kardiomyopathien unbekannter Ätiologie, bei der ausschließlich das Myokard betroffen ist, oder in **sekundäre** oder **spezifische** Kardiomyopathien mit myokardialer Manifestation einer Grunderkrankung (Tab. **A-9.1**).

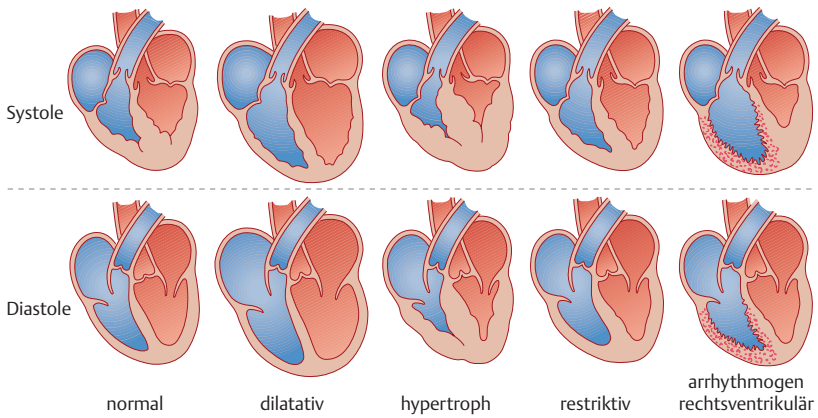
Eine anders geartete Unterteilung erfolgt gemäß der **Ätiologie** in primäre und sekundäre Formen. Danach sind**primäre** oder **idiopathische** Kardiomyopathien Erkrankungen unbekannter Ätiologie, bei denen der pathologische Prozess ausschließlich das Myokard und nicht die Herzklappen, die Herzkranzgefäße oder andere kardiale Strukturen betrifft. **Sekundäre** oder **spezifische** Kardiomyopathien stellen die myokardiale Manifestation einer Grunderkrankung dar, z. B. einer KHK, einer arteriellen Hypertonie, einer chronischen Herzklappenerkrankung, chronisch-metabolischer oder -toxischer Störungen (Cb) oder Systemerkrankungen (Tab. **A-9.1**).

▶ Merke.

▶ Merke. Die einzelnen Formen der Kardiomyopathien können sich überlappen, sodass eine Einordnung in Einzelfällen schwierig ist.

⊙ A-9.1

⊙ A-9.1 **Die verschiedenen Typen der Kardiomyopathien in Systole und Diastole**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

9.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

► Definition. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist durch eine Vergrößerung und systolische Funktionsstörung der linken oder beider Herzkammern charakterisiert.

► Definition.

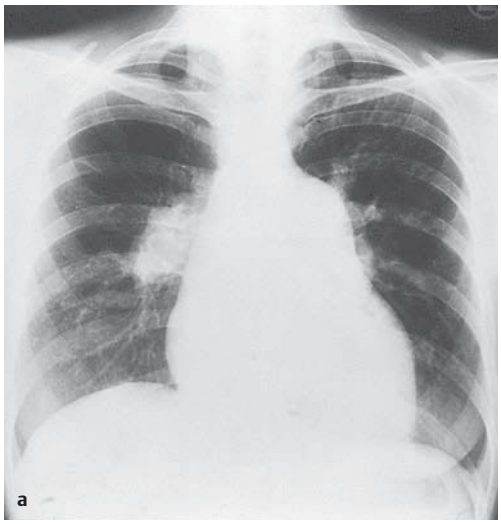
Epidemiologie: Mit einer Prävalenz von 40 Fällen pro 100 000 Einwohner stellt sie die häufigste Form der Kardiomyopathien dar. Männer sind 2-mal häufiger betroffen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, der Krankheitsgipfel liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr.

Epidemiologie: Die Prävalenz liegt bei 40 : 100 000 und ist somit die häufigste Kardiomyopathie.

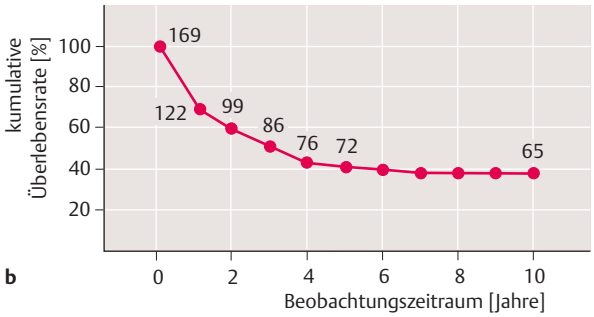
Ätiologie: 10 % der Erkrankungen entfallen auf die **primäre** dilatative Kardiomyopathie. Bei den **sekundären** Formen sind jeweils 30 % familiär, abakteriell entzündlich (einschließlich der exogen induzierten inflammatorischen bzw. autoimmunologischen Formen) oder toxisch bedingt.

Ätiologie: Die **primäre** Form tritt in 10 % der Fälle auf. Zu jeweils 30 % werden bei den **sekundären** Formen familiäre, entzündliche oder toxische Ursachen angegeben.

A-9.2 Dilatative Kardiomyopathie



a



b

a Global vergrößertes Herz bei dilatativer Kardiomyopathie. Im Röntgenbild in anterio-posteriorer Projektion.
b Verhältnis zwischen der kumulativen Überlebensrate und der Zeit nach Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie. Der Spontanverlauf der Erkrankung ist dadurch gekennzeichnet, dass nach etwa 4 Jahren 50 % der Patienten ohne Therapie verstorben sind.

Bei der **familiären** Form handelt es sich überwiegend um Gendefekte, die kardiale Strukturproteine oder Bestandteile des kontraktilen Apparates verändern. Exogen induzierte inflammatorische Ursachen (Viren, Bakterien) und autoimmunologische Mechanismen werden diskutiert. Immer mehr Beweise sprechen dafür, dass die DCM bei einigen Patienten die – wahrscheinlich immunologisch vermittelte – **Spätfolge** einer **akuten viralen Myokarditis** ist. In den Industrieländern wird Alkohol als **toxischer** Auslöser diskutiert.
Mögliche Ursachen der spezifischen dilatativen Kardiomyopathien sind in Tab. **A-9.1** zusammengefasst.

Zu den möglichen Ursachen der spezifischen DCM s. Tab. **A-9.1**.

Klinik: Klinische Symptome entwickeln sich entweder langsam und graduell mit Zeichen der Herzinsuffizienz oder können zum plötzlichen Herztod durch Rhythmusstörungen führen. Bei asymptomatischen Patienten zeigen Röntgen-Thorax-Untersuchung oder Ultraschalluntersuchung des Herzens einen deutlich vergrößerten linken Ventrikel.
Das **Initialsymptom** ist bei den meisten Patienten **Luftnot** (75–95 %) als Ausdruck einer führenden **Linksherzinsuffizienz**, die bis zum **akuten Lungenödem** fortschreiten kann. Eine semiquantitative Einteilung der Herzinsuffizienz in 4 Grade aufgrund der Schwere der Dyspnoe erlaubt die **Klassifikation** der **New York Heart Association** (**NYHA**, s. Tab. **A-6.5**).

Klinik: Klinische Symptome entwickeln sich langsam oder sehr schnell – bis hin zum plötzlichen Herztod. Bei asymptomatischen Patienten ist der linke Ventrikel dilatiert.

Das **Initialsymptom** ist meistens **Dyspnoe**, sie wird nach der **NYHA** in 4 Stadien eingeteilt (s. Tab. **A-6.5**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-9.1

A-9.1 Einteilung der spezifischen Kardiomyopathien

Myokarditis und inflammatorisch:
- Viren: Coxsackie-, Influenza- oder Adenoviren
- Bakterien: septische Prozesse, Typhus, Scharlach, Streptokokkenkarditis
- Bakterientoxin: Diphtherie
- Protozoen: Toxoplasmose, Chagas-Krankheit (südamerikanische Raubwanze, Trypanosoma cruzi)
- Parasiten: Trichinen, Echinokokken u. a.

toxisch:
- Alkohol
- Chemotherapeutika (Doxorubicin)
- Kobalt, Blei
- Chloroquin, Ergotamin
- Kokain
- Bestrahlung

Systemerkrankungen:
- Kollagenosen
- Morbus Boeck
- Kawasaki-Syndrom
- Leukämie

genetisch:
- dilatative Kardiomyopathie
- hypertrophe Kardiomyopathie
- neuromuskuläre Erkrankungen (Morbus Duchenne)

metabolisch:
- Mangel an Vitaminen oder Spurenelementen (Vit. B_{12}, Selen)
- endokrinologisch: Thyreotoxikose, Myxödem, Phäochromozytom, Urämie
- Diabetes mellitus

sonstige:
- peripartale Kardiomyopathie
- ischämische Kardiomyopathie
- valvuläre Kardiomyopathie
- hypertensive Kardiomyopathie

infiltrativ:
- Amyloidose, Hämochromatose
- Glykogen- und Lipidspeichererkrankungen
- Endomyokardfibrose
- Löffler-Endokarditis
- Karzinoid-Syndrom
- Herztumoren

In fortgeschrittenen Stadien finden sich Zeichen der **Rechtsherzinsuffizienz** und **Thoraxschmerzen**. **Allgemeine Ermüdung**, Schwindel und Präsynkope sind Zeichen mangelhafter Organperfusion.

In fortgeschrittenen Stadien mit biventrikulärer Beteiligung kommt es zu Zeichen der **Rechtsherzinsuffizienz** wie Beinödeme bis hin zu Anasarka, Hepatosplenomegalie und Aszites. Weiterhin sind **Thoraxschmerzen** aufgrund von Lungenembolien und abdominelle Schmerzen bei Leberstauung häufig. **Allgemeine Ermüdung** bzw. reduzierte Leistungsfähigkeit ist ein weiteres wichtiges Symptom, das sich durch die mangelhafte Perfusion der Skelettmuskulatur erklärt. Schwindel, Präsynkope, Bewusstseinsstörungen lassen auf eine mangelhafte zerebrale Durchblutung schließen.

Kardiale Arrhythmien führen zu Palpitationen, Bewusstseinsstörungen und Synkopen.

In bis zu 50 % der Fälle treten **kardiale Arrhythmien** auf, die ihrerseits zu Palpitationen, Bewusstseinsstörungen oder Synkopen führen können.

Angina pectoris kann durch die hohen enddiastolischen Drücke zu einer subendokardialen Ischämie führen.

Manche Patienten geben **Angina pectoris** an; nuklearmedizinisch kann in solchen Fällen zum Teil eine diffuse Reduktion der myokardialen Perfusion nachgewiesen werden, deren Korrelat vermutlich eine durch hohe enddiastolische Drücke bedingte subendokardiale Ischämie ist.

Ein **Spätsymptom** sind **Embolien** aufgrund **kardiogener Thromben**.

Ein häufiges **Spätsymptom** sind systemische und pulmonale **Embolien** aufgrund von **Thrombenbildung** in den erweiterten Herzhöhlen.

Diagnostik:

Körperliche Untersuchung: Neben Herzinsuffizienz und **Ruhetachykardie** fällt die **Herzvergrößerung** auf (**Brustwandpulsationen)**. Der systolische RR ist eher niedrig bei verringertem Schlagvolumen. Eine **Halsvenenstauung** als Zeichen einer Trikuspidalinsuffizienz ist häufig, ein 3. und 4. Herzton zumeist hörbar. Eine **Klappenringdilatation** bedingt eine **Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz** (systolische Geräusche).

Körperliche Untersuchung: Zusätzlich zu den Zeichen der Links- und Rechtsherzinsuffizienz (S. 104) sowie zur **Ruhetachykardie** bestehen Zeichen der **Herzvergrößerung**: Der Herzspitzenstoß ist nach lateral verlagert, oft bestehen präkordiale **Brustwandpulsationen**. Der systolische Blutdruck ist normal oder eher niedrig, die Amplitude kann entsprechend dem verringerten Schlagvolumen erniedrigt sein. Eine **Halsvenenstauung** mit prominenter a- und v-Welle als Zeichen einer Trikuspidalinsuffizienz ist häufig. Ein 4. Herzton geht oft der Dekompensation voraus; ist diese ausgeprägt, so ist zumeist ein 3. Herzton hörbar. Systolische Geräusche aufgrund einer durch Klappenringdilatation bedingten relativen **Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz** sind ebenfalls häufig.

EKG: Der häufig anzutreffende **Linksschenkelblock** ist als prognostisch ungünstig zu bewerten. In vielen Fällen liegt eine **Sinustachykardie** vor. Es treten supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern in bis zu bis 30 % der Fälle auf.

EKG: Es gibt keine für die DCM spezifischen EKG-Veränderungen, allerdings liegt in etwa 90 % ein pathologisches EKG vor. Häufig finden sich Leitungsstörungen im Sinne eines **Linksschenkelblocks**, der als prognostisch ungünstig bewertet wird. In vielen Fällen liegt eine **Sinustachykardie** vor. Es kann zu Rhythmusstörungen in Form supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen sowie zum gesamten Spektrum von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien kommen. In etwa 20–30 %

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

der Fälle tritt **Vorhofflimmern** auf. Im Endstadium einer ischämischen Herzerkrankung lassen sich im EKG häufig alte Infarktzeichen nachweisen. Die Sensitivität des EKGs ist gering für den Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie. Häufig finden sich pathologische P-Wellen; dennoch korreliert deren Morphologie nicht mit der Größe des linken Vorhofes.

Röntgen-Thorax: Die Röntgenbefunde sind unspezifisch, sie können nur im Zusammenhang mit den übrigen Befunden gesehen werden (Abb. **A-9.2a**). Überschreitet der Herzdurchmesser 50 % des Thoraxquerdurchmessers, spricht man von einer **Kardiomegalie**; diese Beobachtung wird bei Patienten mit DCM häufig gemacht. Bei rechtsventrikulärer Beteiligung fällt eine **Verkleinerung** des **Retrosternalraumes** im seitlichen Bild auf. Häufig bestehen sekundäre Zeichen der Herzinsuffizienz mit **pulmonaler Stauung** und **interstitiellem Lungenödem**. Bei chronischem Verlauf lassen sich häufig dichte, horizontale Streifen im rechten Unterfeld (**Kerley-B-Linien**) oder Interlobärlinien in den oberen Lungenfeldern (**Kerley-A-Linien**) nachweisen. Zu einem **alveolären Lungenödem** kann es kommen, wenn der Pulmonalkapillardruck 25 mmHg für längere Zeit überschreitet.

Zeichen im **Röntgen-Thorax** sind:
- Kardiomegalie (Abb. **A-9.2a**)
- Verkleinerung des Retrosternalraumes bei rechtsventrikulärer Beteiligung
- pulmonale Stauung und interstitielles Lungenödem
- Kerley-A- und -B-Linien
- alveoläres Lungenödem.

Echokardiografie: Die Echokardiografie stellt die wesentliche Säule in der Diagnostik und vor allem der Verlaufsbeurteilung der DCM dar. Im Zusammenhang mit der Verabreichung kardiotoxischer Chemotherapeutika dient die Echokardiografie der Überwachung der linksventrikulären Funktion und damit der Kardiotoxizität. Eine Differenzierung der Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie ist auch mit der Echokardiografie nicht immer zuverlässig möglich. **Charakteristische Befunde** sind:
- die Dilatation des linken Ventrikels, aber auch der übrigen Herzkammern
- global eingeschränkte systolische Funktion.

In der **Dopplerechokardiografie** fallen eine durch Dilatation bedingte Klappeninsuffizienz sowie die gestörte diastolische Ventrikelfunktion auf (Abb. **A-9.3a**).

Die **Echokardiografie** ist die wesentliche Säule der Diagnostik der DCM. **Charakteristisch** sind:
- linksventrikulär betonte Dilatation
- global eingeschränkte systolische Funktion.

Dopplerechokardiografisch fallen eine Insuffizienz sowie die diastolische Ventrikelfunktionsstörung auf (Abb. **A-9.3a**).

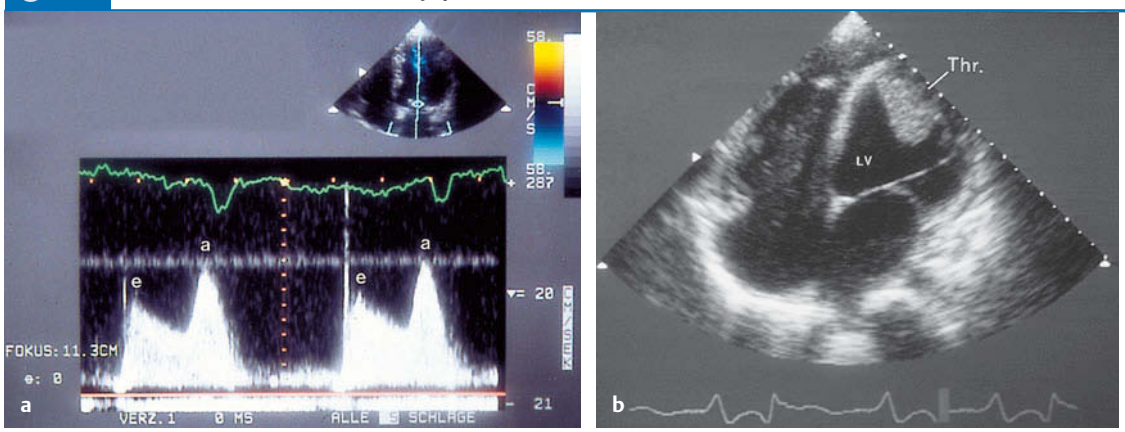
Herzkatheteruntersuchung: Die Koronararterien sind bei DCM typischerweise unverändert. Die linksventrikuläre Angiografie zeigt das Ausmaß der **systolischen** bzw. **diastolischen Funktionsstörung** ähnlich wie bei der Echokardiografie. Bei DCM sind gewöhnlich der **enddiastolische linksventrikuläre** Druck und der **pulmonalarterielle Druck erhöht**. Die medikamentöse Senkung des pulmonalarteriellen Drucks gilt als Gradmesser des Therapieerfolges.

Herzkatheteruntersuchung: Die Ventrikulografie zeigt das **Ausmaß** der **systolischen** und **diastolischen Funktionsstörung**. **Erhöht** sind **enddiastolisch-linksventrikulärer** und **pulmonalarterieller Druck**.

Myokardbiopsie: Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung kann auch eine Biopsie des rechtsventrikulären Myokards zum Nachweis oder Ausschluss einer Myokarditis durchgeführt werden. Typischerweise werden **unspezifische Veränderungen** nachgewiesen. Da es nur in wenigen Fällen gelingt, mit der endomyokardialen Biopsie eine ätiologische Klärung der DCM zu erreichen, ist ihre Bedeutung für die Diagnostik umstritten.

Die **Myokardbiopsie** kann im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Typischerweise werden **unspezifische Veränderungen** nachgewiesen.

A-9.3 Befunde bei dilatativer Kardiomyopathie



a Typischer dopplersonografischer Befund bei Linksherzinsuffizienz mit gesteigerter später Füllungsgeschwindigkeit (pathologisch hohe a-Welle). Die e-Welle kennzeichnet die frühdiastolische Füllung, während die a-Welle im Wesentlichen den Anteil der Vorhofkontraktion an der Füllung des linken Ventrikels reflektiert.

b Echokardiogramm bei dilatativer Kardiomyopathie. Thrombenbildung im linken Ventrikel, in diesem Fall ist eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzien angezeigt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Therapie der DCM stützt sich auf die Richtlinien der Herzinsuffizienztherapie. Neben **Allgemeinmaßnahmen** sind die **Basistherapeutika ACE-Hemmer**, **β-Blocker**, **Diuretika**, **Aldosteronantagonisten** und **Digitalisglykoside**. Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit bieten sich **Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten** an.

Therapie: Die Therapie der dilatativen Kardiomyopathie stützt sich auf die Richtlinien der Herzinsuffizienztherapie (S. 108). Neben **allgemeinen Maßnahmen** wie tägliche Gewichtskontrolle, kontrolliertes, aerobes, körperliches Training (Herzsportgruppen) sowie jährliche Influenzaimpfungen stellt die medikamentöse Therapie einen wichtigen Pfeiler in der Therapie der DCM dar.
Die **Basistherapie** der DCM besteht in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik aus **ACE-Hemmern**, **β-Rezeptoren-Blockern**, **Diuretika**, **Aldosteronantagonisten** und **Digitalisglykosiden**. Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit bieten sich in erster Linie **Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten** an. Es ist nachgewiesen, dass eine adäquate medikamentöse Basistherapie das Risiko eines plötzlichen Herztodes des Patienten mit DCM senkt.

Zur Therapie der DCM gehört auch die **orale Antikoagulation** mit **Kumarinderivaten** wegen des Risikos kardiogener Embolien (Abb. **A-9.3b**).

Zur umfassenden Therapie der DCM gehört auch die **orale Antikoagulation**, um das Risiko von systemischen und pulmonalen Embolien zu reduzieren. Ohne Antikoagulation kommt es bei ca. 18 % der Patienten mit DCM zu peripheren Embolien. Als Antikoagulanzien kommen **Kumarinderivate** infrage; ihr therapeutischer Einsatz muss jedoch angesichts der erhöhten Blutungsinzidenz abgewogen werden (Abb. **A-9.3b**). Eine Indikation liegt vor, wenn sich bei dem Patienten ein Vorhofflimmern oder ein Sinusrhythmus mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 30 %) findet.

Bei vielen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz kommt es aufgrund intraventrikulärer Leitungsverzögerung zu einer asynchronen ventrikulären Kontraktion. In Studien konnte eine **BVS-**Implantation die Morbidität und Mortalität senken.

Bei vielen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz besteht eine bedeutsame intraventrikuläre Leitungsverzögerung, die durch die asynchrone ventrikuläre Kontraktion zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz führt. Die Implantation eines **biventrikulären Schrittmachers (BVS)** kann die Synchronisierung der Kontraktion verbessern sowie die Morbidität und Mortalität signifikant senken. Die **Indikationen** sind: medikamentös refraktäre, symptomatische Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und IV; Linksschenkelblock (QRS > 130 ms), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 55 mm und Auswurffraktion < 35 % sowie echokardiografisch nachgewiesene asynchrone Ventrikelkontraktion.

► Merke.

► Merke. Wegen der hohen Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien und Fällen von plötzlichem Herztod spielen die Therapie und Prävention dieser Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit DCM eine wichtige Rolle.

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Indikation zur **Herztransplantation** bei Erwachsenen und Kindern.

Bei anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder nach einem überlebten plötzlichen Herztod wird ein **implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)** eingesetzt.

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Indikation zur **Herztransplantation** bei Erwachsenen und Kindern. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 80 %; die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 70 %.
Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder nach einem überlebten plötzlichen Herztod sollten durch einen **implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD)** geschützt werden. Eine ICD-Implantation zur Primärprophylaxe bei Patienten mit DCM und einer EF < 30 % hat nach derzeitiger Studienlage keinen Einfluss auf die Mortalität. Die biventrikuläre Stimulation (kardiale Resynchronisationstherapie, CRT) mit CRT-ICD senkt die Mortalität signifikant im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie.

Prognose: Der Verlauf der **primären DCM** kann lange stabil bleiben oder rasch progredient sein (Abb. **A-9.2b**). Er ist im Einzelfall nicht vorhersehbar. Der **plötzliche Herztod** ist bei bis zu 50 % der Patienten die Todesursache.

Prognose: Bei der **primären DCM** sind ein chronischer, mehr oder weniger stabiler Verlauf oder eine rasch progrediente Verschlechterung bekannt (Abb. **A-9.2b**). Der Verlauf ist im Einzelfall unvorhersehbar. Die 5-Jahres-Mortalität liegt unter einer adäquaten medikamentösen Therapie bei etwa 20 %. Ventrikuläre Tachyarrhythmien und der damit verbundene **plötzliche Herztod** sind bei 20–50 % der Patienten die Todesursache. Für die Prognose hat die Schwere der Dilatation und der linksventrikulären Funktionseinschränkung den höchsten Voraussagewert.

► Merke.

► Merke. Der **plötzliche Herztod** (S. 156) ist definiert als ein unerwarteter, natürlicher Tod infolge kardialer Ursachen bei einer Person mit bekannter oder unbekannter Herzerkrankung, der durch einen plötzlichen Bewusstseinsverlust eingeleitet wird und nach Definition der WHO innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden nach Krankheitsbeginn eintritt.

Tab. **A-9.2** stellt die prognostisch relevanten Faktoren bei DCM dar.

Tab. **A-9.2** fasst die prognostisch relevanten Faktoren bei DCM zusammen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-9.2 Prognostisch relevante Faktoren bei DCM

Klinik
- NYHA III u. IV
- Tachykardie, 3. Herzton

Röntgen-Thorax
- Herz-Thorax-Quotient > 0,5

EKG
- Linksschenkelblock, Vorhofflimmern

Langzeit-EKG
- ventrikuläre Arrhythmien, ventrikuläre Tachykardien

Echokardiogramm
- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 70 mm
- enddiastolisches Volumen > 130 ml
- Herzindex < 2,5 l/min/m^2
- mittlerer rechtsatrialer Druck > 10 mmHg
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck > 20 mmHg

Linksherzkatheter
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 %

Labor
- BNP stark erhöht
- Serum-Natrium erniedrigt
- Serum-Noradrenalin erhöht

A-9.2

9.3 Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

9.3 Hypertrophe Kardiomyopathie

▶ Definition. Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist als ventrikuläre Hypertrophie ohne adäquate hämodynamische Belastung definiert, die vorwiegend den linken Ventrikel betrifft und histologisch durch eine irreguläre Anordnung der Myozyten gekennzeichnet ist. Während der Systole kann es zu einer dynamischen intraventrikulären Obstruktion mit Ausbildung eines Druckgradienten kommen. Hinsichtlich der Hämodynamik werden deshalb zwei Formen der HCM unterschieden: die **hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)** und die **hypertrophisch nicht obstruktive Kardiomyopathie (HNCM)**.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz der HCM liegt bei 0,02–0,2 % der Bevölkerung.

Epidemiologie: Die Prävalenz liegt bei 0,02–0,2 %.

Ätiologie: Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine **autosomal-dominant vererbte** Erkrankung, die in ca. 50 % der Fälle familiär gehäuft auftritt. Ohne positive Familienanamnese wird eine Neumutation vermutet. Inzwischen sind 11 verschiedene Gene mit mehr als 100 (Punkt-)Mutationen bekannt, die Proteine des kontraktilen Apparates bzw. den Energiestoffwechsel der Herzmuskelzellen betreffen.

Ätiologie: Die HCM wird autosomal-dominant vererbt und tritt familiär gehäuft auf. Die Mutationen betreffen Proteine des kontraktilen Apparates bzw. des Energiestoffwechsels der Herzmuskelzellen.

Pathogenese: Die HCM entwickelt sich in der Fötalzeit oder kurz nach der Geburt. Die Hypertrophie des Myokards ist nicht immer unmittelbar nach der Geburt voll ausgebildet, sondern zeigt eine unterschiedliche Progression. Die Wanddicke kann spontan während der Kindheit oder im Jugendalter zunehmen, gehäuft findet sich das Phänomen während bzw. kurz nach der Pubertät. Die HCM wird deshalb gewöhnlich bei Kindern und jungen Erwachsenen diagnostiziert, die durch die typischen Symptome (s. u.) auffallen.

Pathogenese: Die Hypertrophie des Myokards zeigt bei der HCM eine unterschiedliche Progression, gehäuft nimmt die Wanddicke während der Kindheit oder im Jugendalter zu.

Trotz unterschiedlicher klinischer Ausprägung sind die **histologischen Charakteristika** der segmentalen Herzmuskelhypertrophie relativ einheitlich und bestehen in **fokalen Narben** im Herzmuskelgewebe, **Veränderungen** und Verengungen der **kleinen intramuralen Koronargefäße** sowie **Desorganisation der Muskelzellanordnung**, die bei 95 % der Fälle mit HCM auftritt und z. T. für die gestörte diastolische und systolische Funktion verantwortlich gemacht wird.

Histologische Charakteristika der segmentalen Hypertrophie:
- fokale Narben
- Einengungen der intramuralen Koronargefäße
- Desorganisation der Muskelzellanordnung.

Neben diesen histologischen Charakteristika haben sich **makroskopisch** unterscheidbare Formen der Hypertrophie herauskristallisiert. Nach **Maron** unterschiedet man je nach Ausprägung und Lokalisation der Hypertrophie **4 Typen** (Abb. **A-9.4**):

Außerdem gibt es **makroskopisch** unterscheidbare Formen der Hypertrophie (Abb. **A-9.4**).

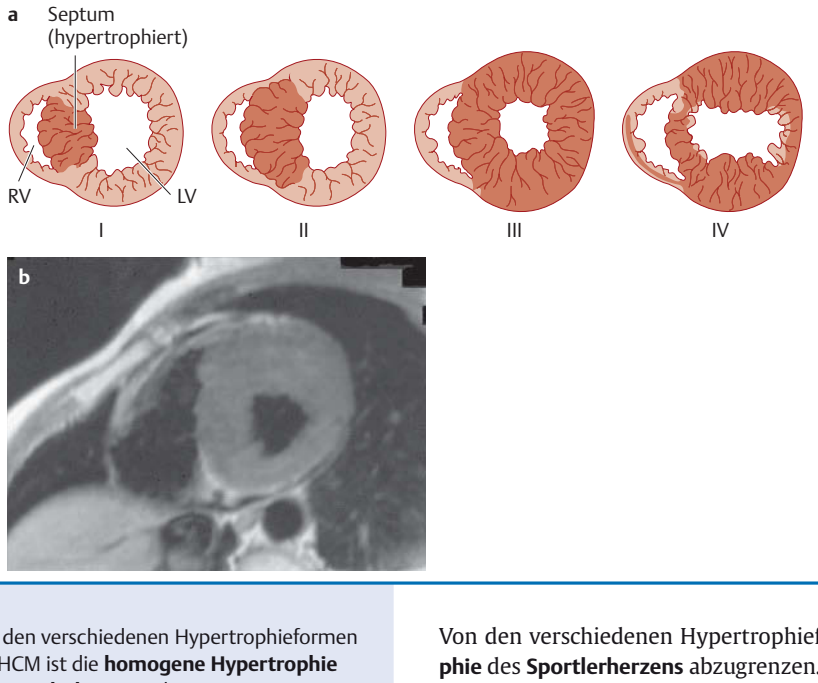
- **Typ I:** isolierte Hypertrophie des ventrikulären Septums
- **Typ II:** gesamtes Septum und Teile der angrenzenden Vorder- bzw. Hinterwand
- **Typ III:** gesamtes linksventrikuläres Myokard unter Einbeziehung sämtlicher Wandanteile
- **Typ IV:** Hypertrophie der anterioren bzw. posterioren Wandsegmente unter Ausschluss des Septums.

Zusätzlich existiert ein sogenannter **apikaler Hypertrophietyp**, der vor allem in Japan häufig vorkommt (Giant T-Wave-Syndrome, Yamaguchi-Typ).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-9.4 Hypertrophietypen



a Die 4 tpyischen Hypertrophiemuster bei hypertropher Kardiomyopathie (Maron-Typ I–IV). Die verschiedenen Typen unterscheiden sich nach der Verteilung der Hypertrophie im linksventrikulären Myokard.

b Kernspintomogramm eines Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, bei dem ein Typ-III-Muster nach Maron vorliegt, d. h., insbesondere das Septum und die Vorderwandanteile pathologisch verdickt sind.

Von den verschiedenen Hypertrophieformen der HCM ist die **homogene Hypertrophie** des **Sportlerherzens** abzugrenzen.
Sie entsteht durch extensives Training und zeichnet sich durch erhöhte enddiastolische und endsystolische Volumina aus.

Von den verschiedenen Hypertrophieformen der HCM ist die **homogene Hypertrophie** des **Sportlerherzens** abzugrenzen. Beim Sportlerherz kann es unter Dauerbelastung, vor allem durch ergometrisches Training, im Laufe der Jahre zu einer Gewichtszunahme kommen. Bei dieser Hypertrophie sind in der Regel das enddiastolische und endsystolische Volumen erhöht. Bei der inhomogenen Hypertrophie der HCM mit teilweiser Obliteration des linksventrikulären Cavums sind sie dagegen vermindert.

Klinik: Symptomatik der HCM:
- belastungsabhängige Angina
- Dyspnoe
- Ermüdungserscheinungen
- Schwindel, (Prä-)Synkope.

Klinik: Typische Symptome der hypertrophen Kardiomyopathie sind **belastungsabhängige Angina**, **Dyspnoe** und **Ermüdungserscheinungen** sowie **Schwindel**, **Präsynkope** oder **Synkope**. Der Schweregrad der Symptomatik scheint mit dem Hypertrophiegrad zu korrelieren, obwohl es auch Fälle von schwerer Symptomatik bei nur isolierter, geringgradiger Hypertrophie gibt. Die Höhe des intraventrikulären Gradienten, d. h. des Druckunterschiedes im linksventrikulären Cavum, scheint das Ausmaß der Symptome nicht widerzuspiegeln.

Ursachen für die **Symptome:**
- obstruierter linksventrikulärer Ausflusstrakt → systolische Funktion ↓
- gestörte Relaxation und Füllung → Auswurfvolumen ↓
- Missverhältnis zwischen Gefäßdichte und Gewebe → regionale Ischämie.

Die beschriebenen Symptome lassen sich aus den oben genannten pathogenetischen Vorgängen ableiten: Neben der **dynamischen Obstruktion** des **linksventrikulären Ausflusstraktes** mit systolischer Funktionseinschränkung spielt die **gestörte diastolische Relaxation** und damit **gestörte Füllung** des linken Ventrikels eine wichtige Rolle für das **begrenzte Auswurfvolumen** und die fehlende Steigerbarkeit unter Belastung. Das Auftreten von **regionaler Ischämie**, bedingt durch Verengung der kleinen, intramuralen Koronargefäße, und das **Missverhältnis** zwischen **Gefäßdichte** und **Herzmuskelgewebe** erklärt die Symptome der Angina pectoris.

▶ Merke.

▶ Merke. Klinisch ist die HCM durch eine Störung der systolischen und diastolischen Funktion sowie durch atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod gekennzeichnet.

Diagnostik:

Diagnostik: Die oben genannten Symptome geben in der Regel erste Hinweise auf die Diagnose.

▶ Merke.

▶ Merke. Besonders bei jungen Menschen sollte Luftnot oder Angina pectoris Anlass zur Abklärung einer HCM sein.

Typisch ist ein systolisches **Pressstrahlgeräusch** über dem Aortenareal.

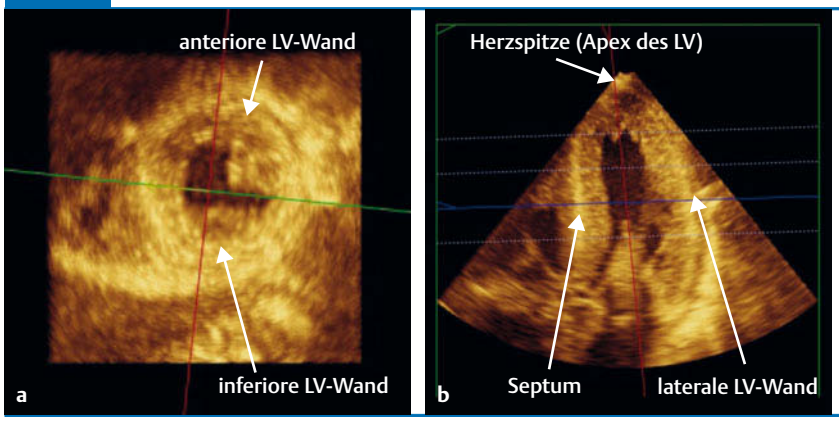
Typisch ist bei der körperlichen Untersuchung ein **systolisches Pressstrahlgeräusch** über dem Erb-Punkt während des Valsalva-Manövers. Durch diesen Versuch kann das Systolikum bei HCM von anderen Ursachen systolischer Geräusche abgegrenzt werden, s. VSD (S. 195), Pulmonalstenose (S. 199).

Die **definitive Diagnose** wird **echokardiografisch** gestellt (Abb. **A-9.5**).

Die **definitive Diagnose** wird in der Regel **echokardiografisch** durch Nachweis der regionalen Hypertrophie des linksventrikulären Myokards unter Betonung des Septums gestellt (Abb. **A-9.5**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-9.5 Hypertrophe Kardiomyopathie in der Echokardiografie



a Echokardiografische Standbilder in der parasternalen kurzen Achse und
b im apikalen Vierkammerblick bei hypertropher Kardiomyopathie mit ausgeprägter konzentrischer Hypertrophie aller linksventrikulären Segmente.

Das **EKG** der Patienten mit HCM ist in etwa 75 % der Fälle pathologisch. Die Veränderungen sind jedoch unspezifisch und können allenfalls die Diagnose erhärten. Es zeigen sich häufig eine **globale** oder **septal betonte Hypertrophie** mit erhöhtem Sokolow-Lyon-Index sowie ST-Strecken-Senkungen oder T-Negativierungen. Häufig liegen auch asymptomatische supraventrikuläre oder ventrikuläre Rhythmusstörungen vor, die überwiegend passager auftreten. Die Rhythmusstörungen lassen sich auch im **Langzeit-EKG** nachweisen.

Das **EKG** ist bei ca. 75 % der Patienten pathologisch, die Veränderungen sind unspezifisch. Es zeigt sich häufig eine **globale** oder **septal betonte Hypertrophie**. Häufig liegen auch asymptomatische Rhythmusstörungen vor.

Der intraventrikuläre Druckgradient kann bei der HOCM zunehmen unter:
- körperlicher Belastung
- Digitalisierung
- Therapie mit Sympathomimetika
- arterieller Hypertonie
- Valsalva-Manöver
- Amylnitrit-Inhalation (wird oft als Provokationstest während einer Echokardiografie angewandt).

Der intraventrikuläre Druckgradient kann bei der HOCM zunehmen unter:
- körperlicher Belastung
- Digitalisierung
- Therapie mit Sympathomimetika
- arterieller Hypertonie
- Valsalva-Manöver
- Amylnitrit-Inhalation.

Therapie: Generell sollten die Patienten schwere körperliche Belastungen meiden, da diese den intraventrikulären Druckgradienten erhöhen.

Therapie: Die Patienten sollten schwere körperliche Belastungen meiden.

Medikamentöse Therapie: Die medikamentöse Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie beruht auf dem Einsatz von negativ inotropen bzw. bradykardisierenden Medikamenten, die eine verbesserte Füllung und verlängerte Füllungsphase des linken Ventrikels erlauben. **β-Rezeptoren-Blocker** (Metoprolol, Propranolol) können die Hauptsymptome Angina, Dyspnoe, Schwindel und Synkope in vielen Fällen bessern. Die Dosierung muss im Einzelnen angepasst werden, um eine Hypotonie zu vermeiden. Die Standarddosen liegen zwischen 160 und 320 mg/d. Ähnlich gute, wenn nicht bessere Erfahrung wurde mit der oralen Gabe des Kalziumantagonisten **Verapamil** gemacht. Durch den negativ inotropen Effekt und die verbesserte diastolische linksventrikuläre Funktion kommt es zu einem höheren Auswurfvolumen. Die orale, individuell angepasste Gabe von Verapamil wirkt bei mehr als 50 % der Patienten positiv auf die kardialen Symptome und steigert auch die Belastungskapazität. Es werden Dosen bis zu 720 mg/d verwendet.

Medikamentöse Therapie: Durch Einsatz von negativ inotropen bzw. bradykardisierenden Medikamenten (**β-Blocker**, **Verapamil**) können die Hauptsymptome Angina, Dyspnoe, Schwindel und Synkope in vielen Fällen gebessert werden. Eine Hypotonie sollte vermieden werden.
Verapamil hat im Vergleich zu den β-Blockern eine bessere Wirkung auf die Relaxation des steifen linken Ventrikels. Dadurch werden eine verbesserte Füllung und ein höheres Auswurfvolumen erreicht.

▶ **Merke.** Patienten mit gleichzeitig bestehender, linksventrikulärer Dysfunktion im Spätstadium der HCM, mit Sinusknotendysfunktion oder AV-Block sollten nicht mit β-Rezeptoren-Blockern oder Verapamil behandelt werden. Diese Gruppe umfasste etwa 5 % aller Patienten. Durch die prophylaktische **Implantation** eines **Schrittmachers** lässt sich bei einigen Patienten diese Kontraindikation aufheben.

▶ **Merke.**

Kalziumantagonisten vom **Nifedipin-Typ** haben sich bisher in der Therapie der HCM als **ungünstig** erwiesen. **Kontraindiziert** sind außerdem Medikamente, die den systolischen Gradienten verstärken.

Kalziumantagonisten vom **Nifedipin-Typ** haben sich bisher in der Therapie der HCM als **ungünstig** erwiesen, da sie den peripheren Widerstand senken und den Blutstrom im linksventrikulären Ausflusstrakt zusätzlich beschleunigen. Der gesenkte periphere Widerstand unter Nifedipin bei unverändertem Druck im linken Ven-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

trikel steigert den Ausflusstraktgradienten durch Senkung des aortalen Blutdrucks, mit negativem Einfluss auf die Koronarperfusion. **Kontraindiziert** sind alle Medikamente, die den systolischen Gradienten am Ausflusstrakt des LV verstärken: positiv inotrope Substanzen (Digitalis, Sympathomimetika) sowie starke Nachlastsenker und Nitrate.

Interventionelle Therapie: Mittlerweile stellt die **transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH)** die Therapie der Wahl bei HCM dar. Durch die Injektion von 1–5 ml reinen Alkohols über einen Ballonkatheter in einen Septalast der linken Koronararterie wird eine Infarzierung im Bereich des Septums erreicht. So nehmen die Septummasse und dadurch die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes ab. Die wesentliche Komplikation des TASH ist das Auftreten eines AV-Blocks mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherversorgung in 20–30 % der Fälle.

Bei erfolgloser oder nicht durchführbarer TASH kann die **endokardiale Radiofrequenzablation der Septumhypertrophie (ERASH)** angewendet werden. Hier gibt der Ablationskatheter im Obstruktionsareal des rechtsventrikulären Septums Hochfrequenzstrom ab. Durch die Narbenbildung kommt es wie bei der TASH zu einer Abnahme des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt. Diese neue Methode wird erst in wenigen Zentren durchgeführt und stellt heute noch kein Routineverfahren im klinischen Alltag dar.

Auch die Implantation eines **Zweikammer-Schrittmachersystems** zur Therapie der HCM wurde diskutiert. Da weder die Hypertrophie noch das Risiko für einen plötzlichen Herztod beeinflusst werden, besteht keine generelle Therapieempfehlung.

Operative Therapie: Bei Versagen der vorgenannten Therapien wird die klassische **Myotomie** bzw. **Myotomie-Myektomie** eingesetzt, bei der ein Teil des hypertrophierten linksventrikulären Septums entfernt und der Ausflusstrakt vergrößert wird. Andere operative Formen sind die **Entfernung** der **Papillarmuskeln** und der **Mitralklappenersatz** mit dem Ziel, das linksventrikuläre Füllungsvolumen zu steigern.

Interventionelle Therapie: Die **transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH)** ist die Therapie der Wahl bei HCM. Über einen Ballonkatheter injizierter reiner Alkohol infarziert Bereiche des Septums, Septummasse und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes nehmen ab.

Bei der **endokardialen Radiofrequenzablation der Septumhypertrophie (ERASH)** wird elektrische Energie mittels eines Herzkatheters im Obstruktionsareal am rechtsventrikulären Septum abgegeben. Durch Narbenbildung kommt es zu einer Abnahme des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt.

Es gibt keine generelle Empfehlung für die **Implantation** eines **DDD-Schrittmacher-Systems** bei HCM.

Operative Therapie: Durch **Myotomie (-Myektomie)** wird das hypertrophierte Septum verkleinert, der Ausflusstrakt vergrößert. Andere Möglichkeiten sind die **Entfernung** der **Papillarmuskeln** und der **Mitralklappenersatz**.

Prognose: Neben den oben genannten Symptomen stellt die erhöhte Rate des **plötzlichen Herztodes** das größte Problem bei Patienten mit HCM dar. Betroffen sind vor allem jüngere Patienten zwischen 10 und 30 Jahren. Der Mechanismus ist offenbar komplex und unterschiedlich bei verschiedenen Patientengruppen. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes erhöhen, sind in Tab. **A-9.3** aufgeführt. Je mehr dieser Faktoren vorliegen, desto höher ist das Risiko. Die Implantation eines ICD ist die effektivste Maßnahme, einen plötzlichen Herztod zu verhindern.

Prognose: Der **plötzliche Herztod** betrifft vor allem Patienten zwischen 10 und 30 Jahren. Prognostisch ungünstige Faktoren sind in Tab. **A-9.3** aufgeführt. Die Implantation eines ICD verhindert einen plötzlichen Herztod bei Hochrisikopatienten am effektivsten.

A-9.3 Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, einen plötzlichen Herztod zu erleiden

- Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie (Wandstärke > 30 mm)
- plötzlicher Herztod in der Familienanamnese bei 2 oder mehr Angehörigen im Alter unter 45 Jahren
- registrierte nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien
- überlebter plötzlicher Herztod
- Synkope unklarer Genese im letzten Jahr
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes mit einem Gradienten > 30 mmHg
- spezielle Genotypen

9.4 Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

Definition. Die restriktiven Kardiomyopathien sind funktionell durch eine verminderte Compliance beider Ventrikel bei normaler systolischer Funktion charakterisiert. Insofern sind sie mit der Pericarditis constrictiva vergleichbar, die jedoch als Perikarderkrankung und wegen der anderen Therapie (Perikardektomie) abgegrenzt werden muss.

Epidemiologie: In den westlichen Industrieländern ist die restriktive Form die seltenste Kardiomyopathie. In tropischen Ländern sind Endomyokardfibrosen dagegen häufig und in bestimmten Regionen für bis zu 25 % aller kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiologie und Klassifikation: Die Einteilung erfolgt in die **primäre** RCM mit idiopathischer RCM und Endomyokardfibrosen und die **sekundäre** RCM, die infiltrative, endomyokardiale Erkrankungen und Speichererkrankungen beinhaltet (s. u.). Bei den **Endomyokardfibrosen** werden zwei Erkrankungen unterschieden: die tropische Endomyokardfibrose und das **Hypereosinophilie-Syndrom**, auch **Löffler-Endokarditis** (S. 174) genannt, das in gemäßigten Zonen auftritt. Da die histologischen Befunde in fortgeschrittenen Fällen identisch sind, besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass es sich um verschiedene Manifestationen derselben Erkrankung handelt. Die initiale Hypereosinophilie der Löffler-Endokarditis ruft scheinbar die typischen Veränderungen hervor. Es treten **3 Phasen** auf:

- In der ersten Phase findet sich eine ausgeprägte **eosinophile Myokarditis**.
- Nach ca. 1 Jahr (zweite Phase) kommt es zu einer zunehmenden **unspezifischen Myokardverdickung** und mehr oder weniger ausgeprägter **endokardialer Thrombenbildung** mit partieller Obliteration des linksventrikulären Cavums.
- Das letzte Stadium zeigt dann die ausgeprägte **endomyokardiale Fibrose**, wie sie auch bei der tropischen Form der Endomyokardfibrose bekannt ist, und die für die typische Pathophysiologie der restriktiven Kardiomyopathie verantwortlich ist.

Ätiologie und Klassifikation: Die vorwiegend in den Tropen vorkommende **Endomyokardfibrose** und das in gemäßigten Zonen anzutreffende **Hypereosinophilie-Syndrom** (auch **Löffler-Endokarditis** genannt) sind verschiedene Manifestationen derselben Erkrankung. Die mit der Löffler-Endokarditis assoziierte (initiale) **Hypereosinophilie** scheint die Ursache der Veränderungen zu sein.
3 Phasen treten auf:

- **eosinophile Myokarditis**
- unspezifische **Myokardverdickung** und endokardiale **Thrombenbildung** mit partieller Obliteration
- **endomyokardiale Fibrose**.

Pathogenese: Die hämodynamischen Auswirkungen der endokardialen Vernarbung bestehen in einer **erhöhten Steifigkeit** und **verschlechterten diastolischen Füllung** beider Ventrikel mit entsprechender Zunahme der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke sowie der atrialen Drücke.

Pathogenese: Auswirkungen sind eine **erhöhte Steifigkeit** und **schlechtere diastolische Füllung** beider Ventrikel.

Klinik: Die Klinik der restriktiven Kardiomyopathie ist davon abhängig, welcher Ventrikel überwiegend betroffen ist. Entsprechend können die Symptome der Links- oder Rechtsherzinsuffizienz einzeln oder in Kombination vorliegen.

Klinik: Abhängig vom hauptsächlich betroffenen Ventrikel dominieren die Symptome der Links- oder Rechtsherzinsuffizienz.

Diagnostik:
Bei der **körperlichen Untersuchung** können eine Halsvenenstauung sowie ein 3. und 4. Herzton auffallen. Ein paradoxer Anstieg des Venendruckes bei Inspiration wird Kußmaul-Zeichen genannt.
In der 2-dimensionalen **Echokardiografie** erkennt man kleine, möglicherweise verdickt erscheinende Herzkammern bei stark dilatierten Vorhöfen. Bei Fällen von Endomyokardfibrose lässt sich die bindegewebige Verdickung des Endokards direkt darstellen, die aber differenzialdiagnostisch von wandständigen Thromben abgegrenzt werden muss.
Dopplerechokardiografisch lässt sich das pathologische Füllungsverhalten mit deutlich reduziertem Füllungsvolumen der Ventrikel anhand der Mitralflusskurve erfassen.
In der **Herzkatheteruntersuchung** finden sich häufiger erhöhte diastolische Drücke im rechten und linken Ventrikel. Dieses **„Dip-Plateau-Phänomen“** im rechten und/oder linken Ventrikel ist typisch, aber nicht spezifisch für eine restriktive Kardiomyopathie.

Diagnostik:
körperliche Untersuchung: Halsvenenstauung, 3. und 4. Herzton, Kußmaul-Zeichen.

Echokardiografie: kleine, evtl. verdickte Herzkammern bei stark dilatierten Vorhöfen. Bei Endomyokardfibrose bindegewebige Verdickung des Endokards.

Dopplerechokardiografie: pathologisches Füllungsverhalten des Ventrikels.

In der **Herzkatheteruntersuchung** finden sich häufiger erhöhte diastolische Drücke im rechten und linken Ventrikel **(„Dip-Plateau-Phänomen“)**.

Therapie: Die medikamentöse Therapie ist symptomatisch und beinhaltet eine Herzinsuffizienztherapie mit **Diuretika, β-Rezeptoren-Blockern** und **nachlastsenkenden Substanzen**. Bei Löffler-Endokarditis wird zusätzlich mit **Cortison** therapiert. Letztlich kann aber die fibrotisch bedingte Einengung des Ventrikelcavums auf diese Weise nicht beseitigt werden. Die **operative Exzision** des **verdickten Endokards** bewirkt oft eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und ist daher die Therapie der Wahl.

Therapie: Diuretika, β-Blocker und **nachlastsenkende Substanzen**, bei Löffler-Endokarditis zusätzlich Cortison. Medikamentös wird die Einengung des Ventrikels nicht beseitigt. Die **operative Exzision** des **verdickten Endokards** ist die Therapie der Wahl.

Verlauf: Es liegen wenig Daten über den Spontanverlauf der unterschiedlichen Formen der RCM vor. Als Faustregel gilt, dass das Ausmaß der systolischen und diastolischen Funktionsstörung mit der Einschränkung der Lebenserwartung korreliert.

Verlauf: Das Ausmaß der systolischen und diastolischen Funktionsstörung korreliert mit der Einschränkung der Lebenserwartung.

9.4.1 Sekundäre RCM

Amyloidose

Eine Herzbeteiligung bei systemischer Amyloidose ist nicht selten und zählt neben der Niereninsuffizienz zu den typischen Todesursachen. Histologisch findet man ausgedehnte extrazelluläre Amyloidablagerungen zwischen den Myozyten der Ventrikel und der Vorhöfe unter Beteiligung des spezifischen Reizleitungssystems. Auch die intramuralen Koronararterien können beteiligt sein und durch Lumeneinengung Anlass zu fokalen Nekrosen geben. Makropathologisch erscheint das **Ventrikelmyokard** abnorm **steif** und **verdickt**; die inneren Ventrikeldurchmesser sind normal, die Vorhöfe dilatiert.

9.4.1 Sekundäre RCM

Amyloidose

Eine Herzbeteiligung bei systemischer Amyloidose ist nicht selten und zählt neben der Niereninsuffizienz zu den typischen Todesursachen. Auch die intramuralen Koronararterien können beteiligt sein. Makropathologisch erscheint das **Ventrikelmyokard** abnorm **steif** und **verdickt**.
Echokardiografisch imponiert eine **erhöhte**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Echokardiografisch lässt sich neben den dilatierten Vorhöfen eine **erhöhte Echogenität** des **Myokards** nachweisen, was als schollige Myokardtextur oder „granular sparkling" bezeichnet wird.

Sarkoidose

Bei 5 % der Patienten mit Sarkoidose kommt es zu Rhythmusstörungen sowie zu systolischer und diastolischer Funktionsstörung beider Ventrikel. Ursache ist eine Infiltration mit **nicht verkäsenden Granulomen** und folgender Vernarbung.

Obwohl bei der Sarkoidose eine Herzbeteiligung histologisch in 20–30 % der Fälle nachgewiesen werden kann, führt sie nur bei ca. 5 % der Patienten zu klinisch fassbaren Symptomen. Neben Rhythmusstörungen kann die kardiale Sarkoidose eine systolische sowie eine diastolische Funktionsstörung beider Ventrikel verursachen. Ursache ist die Infiltration mit den typischen **nicht verkäsenden Granulomen** und die folgende Vernarbung, welche alle Abschnitte des Herzens betreffen kann.

Hämosiderose

Die **Eisenablagerung** bei Hämosiderose kann eine systolische und diastolische Funktionsstörung der Ventrikel verursachen.

Auch die **Eisenablagerung** bei Hämosiderose kann neben einer systolischen eine diastolische Funktionsstörung der Ventrikel verursachen. In schweren Fällen ist die Eisenüberladung makroskopisch als braune Verfärbung des Myokards erkennbar.

Lipid- und Polysaccharid-Speicherkrankheiten

Eine Herzbeteiligung geschieht durch Infiltration des jeweiligen pathologischen Substrats.

Eine Herzbeteiligung durch Infiltration mit dem pathologischen Substrat findet sich besonders beim α-1,4-Glukosidasemangel (Typ II, Morbus Pompe), beim α-L-Iduronidasemangel (Morbus Hurler), beim Ceramid-Trihexosidasemangel (Morbus Fabry) und beim β-Glukosidasemangel (Morbus Gaucher).

Therapie: Es existiert keine spezifische Therapie. Die weitere Eiseneinlagerung muss bei Hämosiderose vermieden werden. Die Sarkoidose wird mit Cortison günstig beeinflusst. Zeichen der Herzinsuffizienz werden behandelt.

Therapie: Für die sekundären restriktiven Kardiomyopathien existieren keine spezifischen Therapien. Bei der Hämosiderose kann eine weitere Eiseneinlagerung durch das Meiden der Noxe verhindert werden. Die Sarkoidose wird durch eine Behandlung mit Cortison günstig beeinflusst. Im Übrigen werden Zeichen der Herzinsuffizienz klassischerweise mit Diuretika und vorsichtig mit ACE-Hemmern behandelt.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Gabe von Digitalis (Digoxin, Digitoxin) bei Amyloidose ist äußerst umstritten, da die konventionelle Dosierung zu schweren Arrhythmien führen kann, die ihrerseits möglicherweise durch Bindung des Digoxins an Amyloidfibrillen im Myokard hervorgerufen werden.

Evtl. kann ein permanenter Schrittmacher indiziert sein.

In Einzelfällen kann ein permanenter Schrittmacher bei Patienten mit symptomatischen Erregungsleitungsstörungen indiziert sein.

9.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

▶ Definition.

▶ Definition. Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist durch eine progressive, lokalisierte oder generalisierte Degeneration und den Abbau von Herzmuskelzellen des rechten Ventrikels mit nachfolgendem Ersatz durch Fett- und/oder Bindegewebe charakterisiert.

Epidemiologie: Meist sind junge Männer betroffen.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt in der Gesamtbevölkerung 1 : 10 000. Die ARVC betrifft meist **junge Männer**, bei ihnen ist sie für 10–20 % der Fälle von plötzlichem Herztod verantwortlich. Geografisch gehäuft tritt die ARVC in Italien auf.

Ätiologie: Die Ätiologie der ARVC ist unvollständig geklärt, meist wird sie autosomal-dominant vererbt.

Ätiologie: Die Ätiologie der ARVC ist nicht vollständig geklärt. Sie wird meist autosomal-dominant, seltener autosomal-rezessiv vererbt. Die Familienanamnese ist in 40 % der Fälle positiv.

Pathogenese: Ein Gendefekt führt zu einem Ersatz des Myokards durch Fett- und Bindegewebe. Meist ist der rechte Ventrikel betroffen.

Pathogenese: Es wird postuliert, dass ein Gendefekt zu einem Ersatz des Myokards durch Fettgewebe mit eingestreuten Myozyten und fibrotischem Gewebe führt. Der rechte Ventrikel ist dabei fast immer dilatiert, z. T. sind aber auch der linke Ventrikel und das Septum beteiligt.

Klinik: Bei Synkopen, Kammertachykardien, plötzlichem Herztod sollte an eine ARVC gedacht werden.

Klinik: Synkopen, Kammertachykardien, plötzlicher Herztod sind typische Befunde. Das Vorliegen einer ARVC sollte bei diesen Symptomen vor allem bei jungen Männern in Betracht gezogen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Das **EKG** zeigt häufig eine Inversion der T-Wellen in den rechtspräkordialen Ableitungen (V_1–V_3), ohne dass ein Rechtsschenkelblock vorliegt. Es findet sich oft eine **Epsilon-Welle**, ein kleines elektrisches Potenzial am Ende des QRS-Komplexes bzw. zu Anfang des ST-Segmentes. Dies ist ein hochspezifisches Zeichen, das in ca. 30 % der Fälle vorliegt.
Echokardiografisch stellt sich der rechte Ventrikel häufig dilatiert und hypokinetisch dar. In der **Kernspintomografie** lassen sich Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels gut darstellen. Außerdem erlaubt das Verfahren die Unterscheidung von muskulären und lipomatösen Wandanteilen des Myokards.
Um die Diagnosestellung zu erleichtern, hat die europäische Arbeitsgruppe für Kardiomyopathien in den letzten Jahren entsprechende Kriterien erarbeitet.

Diagnostik: In bis zu 30 % der Fälle findet sich im **EKG** eine **Epsilon-Welle**.
Echokardiografisch stellt sich der rechte Ventrikel oft dilatiert und hypokinetisch dar. Morphologie und Funktion lassen sich auch in der **Kernspintomografie** gut darstellen.

Die Diagnosestellung erfolgt nach speziellen Kriterien.

Differenzialdiagnose: Beim **Morbus Uhl** handelt es sich um eine Aplasie des rechten Ventrikels, die zu einer Dilatation und Hypokinesie führt. Die Erkrankung manifestiert sich meist schon im Kindesalter und mündet in eine Herzinsuffizienz. Im Gegensatz zur AVRC sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen.

Differenzialdiagnose: Es muss an den **Morbus Uhl** gedacht werden.

Therapie und Prognose: Eine kausale Therapie der ARVC ist nicht möglich. Die effektivste medikamentöse antiarrhythmische Therapie wird mit Sotalol erreicht. Die Implantation eines ICD stellt den besten Schutz vor der häufigsten Todesursache, dem plötzlichen Herztod dar. Die jährliche Mortalität der ARVC wird mit 2–3 % angegeben.

Therapie und Prognose: Ein ICD schützt die Patienten am effektivsten vor der häufigsten Todesursache, dem plötzlichen Herztod. Die jährliche **Mortalität** der ARVC liegt bei 2–3 %.

9.6 Unklassifizierte Kardiomyopathien

9.6 Unklassifizierte Kardiomyopathien

Die **unklassifizierten Kardiomyopathien umfassen wenige, seltene Kardiomyopathien**, die keiner anderen Gruppe zuzuordnen sind. Dazu gehören die Fibroelastose, die systolische Dysfunktion mit minimaler Dilatation, mitochondriale Erkrankungen, die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und die linksventrikuläre Non-Compaction-Kardiomyopathie.

Die **unklassifizierbaren Kardiomyopathien** umfassen wenige, sehr seltene Kardiomyopathien, die keiner anderen Gruppe zuzuordnen sind.

► Exkurs. Die seltene **Tako-Tsubo-Kardiomyopathie** (apical ballooning syndrome) ist ein als akuter Myokardinfarkt imponierendes Syndrom, das häufig **stressbedingt** nach starken, plötzlich einsetzenden emotionalen Geschehen auftritt und meist Frauen befällt. Es kommt zu **heftigen Thoraxschmerzen**, ST-Hebungen oder T-Inversionen im EKG und einer Freisetzung von kardialen Nekrosemarkern (Troponin), bei Vorliegen **stenosefreier Herzkranzgefäße**. Charakteristisch ist eine vollständig reversible mitventrikuläre und apikale Akinesie des linken Ventrikels. Der Pathomechanismus ist noch weitgehend unklar. Es werden überschießende sympathische Stimulationen mit lokalem Katecholaminexzess, Vasospasmen der epikardialen Koronararterien und Störungen der Mikrozirkulation diskutiert. Da die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie wiederholt auftreten kann (Rezidivrate bis zu 11 % in 4 Jahren), wird eine dauerhafte Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und β-Blockern empfohlen.
Die **Non-Compaction-Kardiomyopathie** des linken Ventrikels ist eine seltene **kongenitale** Kardiomyopathie. Typisch ist eine stark vermehrte ventrikuläre Trabekulierung mit Endothelialisierung und tiefen intramyokardialen Recessus. Die Erkrankung kann sich in jeder Altersstufe mit Symptomen der Herzinsuffizienz, arteriellen Thromboembolien und Arrhythmien darstellen. Für die Diagnostik ist die Echokardiografie (schwammartige Myokardmorphologie) Methode der Wahl. Im Vordergrund der Behandlung stehen die Therapie der Herzinsuffizienz und der Arrhythmien sowie die Prävention thromboembolischer Ereignisse.

► Exkurs.

9.7 Myokarditis

9.7 Myokarditis

► Definition. Die Myokarditis ist eine durch infektiöse, immunologische, chemisch-toxische oder physikalische Ursachen hervorgerufene Entzündung des Myokards. Der inflammatorische Prozess kann die Myozyten, das Interstitium und die vaskulären Anteile erfassen. Ist auch das Perikard betroffen, spricht man von einer Perimyokarditis.

► Definition.

Ätiologie: In den westlichen Industrieländern sind Viren die häufigsten Auslöser der Myokarditis, vor allem **Coxsackie-Viren** vom **Typ B**. Darüber hinaus kann eine Myokardbeteiligung bei vielen anderen Erkrankungen nachgewiesen werden. Tab. **A-9.1** gibt einige Ursachen wieder.

Ätiologie: Coxsackie-Viren Typ B sind häufige Auslöser der Myokarditis. Tab. **A-9.1** fasst die Ursachen der Myokarditis zusammen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Die Häufigkeit der aktiven Myokarditis ist wegen asymptomatischer Verläufe nicht genau bekannt.

Epidemiologie: Die Häufigkeit der aktiven Myokarditis kann nicht genau angegeben werden, da es viele asymptomatische Verläufe gibt. In Autopsiestudien wurde eine Häufigkeit von 1,2 % nachgewiesen.

Klinik: Die Dallas-Klassifikation (Tab. **A-9.4**) standardisiert die Diagnosekriterien.

Klinik: Um die diagnostischen Kriterien einer Myokarditis zu standardisieren, wurde die „Dallas-Klassifikation" entwickelt (Tab. **A-9.4**).

A-9.4

A-9.4 Dallas-Klassifikation

I Biopsie
- Myokarditis mit/ohne Fibrose
- grenzwertige Myokarditis (erneute Biopsie indiziert)
- keine Myokarditis

II Folgebiopsien
- persistierende Myokarditis mit/ohne Fibrose
- ausheilende Myokarditis mit/ohne Fibrose
- abgeheilte Myokarditis mit/ohne Fibrose

III Histopathologie
- inflammatorisches Infiltrat, klassifiziert als: lymphozytär, eosinophil, neutrophil, Riesenzellinfiltrat, granulomatöses gemischtes Infiltrat

▶ Merke.

▶ Merke. Ein lymphozytäres Infiltrat und geschädigte Myozyten sind Voraussetzung für den zweifelsfreien Nachweis einer Myokarditis.

Klinisches Bild:
- Herzinsuffizienz
- perikarditische Reizerscheinungen
- Herzrhythmusstörungen.

Die Ausprägung ist sehr variabel. Herzrhythmusstörungen können zu Synkopen oder zum Herztod führen.

Das klinische Bild der Myokarditis ist von **Herzinsuffizienzsymptomen**, **perikarditischen Reizerscheinungen** und **Herzrhythmusstörungen** geprägt. Entsprechend klagen die Patienten über Luftnot, thorakale Schmerzen oder Druckgefühl und Palpitationen. Die Ausprägung kann sehr variabel sein: Manche Patienten bleiben vollständig asymptomatisch, andere bemerken einen Leistungsknick, wieder andere entwickeln Symptome einer schweren progredienten Herzinsuffizienz. Ventrikuläre Rhythmusstörungen oder höhergradige AV-Blockierungen können zu Synkopen oder auch zum plötzlichen Herztod führen.

Diagnostik: Körperliche Untersuchung: Es können Zeichen der **Herzinsuffizienz** auffallen. Ein systolisches Geräusch weist auf eine **Mitral-** oder **Trikuspidalinsuffizienz** hin.

Diagnostik: Körperliche Untersuchung: Erster objektiver Hinweis kann eine Sinustachykardie sein. Stauungszeichen in den basalen Lungenabschnitten und Beinödeme sprechen für eine **Herzinsuffizienz**. Bei stärkerer Ventrikeldilatation kann ein systolisches Geräusch als Zeichen der **Mitral-** oder **Trikuspidalinsuffizienz**, bei Perikardbeteiligung ein Perikardreiben auskultierbar sein.

EKG: Es gibt keine spezifischen Veränderungen bei Myokarditis.

Im **EKG** finden sich passagere Veränderungen des ST-Segmentes und der T-Welle, vorübergehend auftretende Q-Zacken, atriale und ventrikuläre Arrhythmien sowie Leitungsstörungen. Keine dieser Veränderungen ist jedoch spezifisch für eine Myokarditis.

Echokardiografie: Die echokardiografischen Zeichen der Myokarditis sind ebenfalls unspezifisch und polymorph. Die **Kernspintomografie** kann zusätzlich durch Mehraufnahme von Kontrastmittel Hinweise auf das Vorliegen einer Myokarditis geben.

Echokardiografisch findet sich häufiger alleine eine linksventrikuläre Dysfunktion als zusätzlich eine rechtsventrikuläre segmentale Wandbewegungsstörung. Die echokardiografischen Zeichen der Myokarditis sind ebenfalls unspezifisch und polymorph; sie erinnern an das Bild einer dilatativen, restriktiven oder ischämischen Kardiomyopathie. Die **Kernspintomografie** kann die ventrikuläre Dysfunktion und regionale Wandbewegungsstörungen ebenfalls darstellen. Durch Kontrastmittelgabe ist in der Frühphase der Myokarditis zunächst fokal, später auch global die Mehraufnahme von Kontrastmittel in der T1-Aufnahme bzw. ein Gewebeödem in T2-Aufnahmen zu beobachten.

Die Diagnose wird durch den Nachweis von **Virusantikörpern** aus der **Myokardbiopsie** oder im Perikardpunktat gestellt. Virale Nukleinsäuren lassen sich in 20–30 % der Fälle mittels **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR) und mittels In-situ-Hybridisierung nachweisen.

Durch eine **Szintigrafie** mit Gallium oder Indium können wegen der hohen Sensitivität für eine aktive Myokarditis die Patienten für eine diagnostische Biopsie vorselektiert werden (Abb. **A-9.6**).

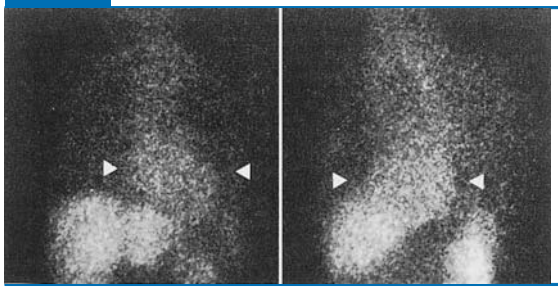
Die **Diagnose** einer viralen Myokarditis wird durch den Nachweis von **Virusantikörpern** im Blut, Stuhl, Rachenabstrich, aus der **Myokardbiopsie** oder im Perikardpunktat gestellt. Die Routineparameter sind häufig normal oder nur unspezifisch verändert. Bei ca. 30 % der Patienten findet sich in der Frühphase der Erkrankung eine Troponin-T- oder CK-MB-Erhöhung. Virale Nukleinsäuren lassen sich in 20–30 % der Fälle mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und In-situ-Hybridisierung nachweisen.

Eine weitere, nichtinvasive diagnostische Methode zum Nachweis einer aktiven Myokarditis ist die **Szintigrafie** nach Injektion von ^{67}Galliumcitrat, das von den entzündeten Myokardzellen etwa 72 Stunden nach der Injektion aufgenommen wird. Auf einem ähnlichen Ansatz beruht die Szintigrafie nach Injektion von ^{111}Indium-markierten monoklonalen Myosinantikörpern, die von nekrotischen Zellen im Rah-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-9.6 Typischer nuklearmedizinischer Befund bei Myokarditis



Nach Injektion von ^{111}Indium-markierten monoklonalen Myosinantikörpern zeigt sich bei Myokarditis eine Anreicherung dieser markierten Antikörper im entzündlich veränderten Myokard (s. Markierung durch Pfeile).

A-9.6

men einer aktiven Myokarditis selektiv aufgenommen werden. Die Szintigrafie ist sehr sensitiv und kann daher Patienten für eine diagnostische Biopsie vorselektieren (Abb. **A-9.6**).

Mit der **Biopsie** kann der direkte Nachweis einer Myokarditis geführt werden. Nach der Dallas-Klassifikation (s. o.) erfordert der histopathologische Nachweis einer Myokarditis ein entzündliches Infiltrat und Myozytennekrosen. Bei der Myokardbiopsie muss bedacht werden, dass die Diagnose nur bei positivem Befund gestellt werden kann, der Ausschluss einer Myokarditis ist jedoch nicht sicher möglich.

Mit der **Biopsie** können entzündliches Infiltrat und Myozytennekrosen nachgewiesen werden.

Therapie: Die Therapie bei Myokarditis ist symptomatisch und supportiv. In der **akuten Phase** sind Bettruhe, die Überwachung des Herzrhythmus, ausreichende Sauerstoffzufuhr und Analgetika-Gabe indiziert. Symptome der Herzinsuffizienz werden mit Digoxin, Betablockern, Diuretika sowie ACE-Hemmern behandelt.

Therapie: Sie ist supportiv. **Akute Phase:** Bettruhe, Überwachung, Sauerstoffzufuhr, Analgetika, medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz.

▶ **Merke.** Patienten mit Myokarditis haben eine höhere Sensitivität gegenüber Digitalis, was bei der Dosierung beachtet werden muss.

▶ Merke.

Neue Therapien basieren auf folgenden Ansätzen:

- Pleconaril, ein für Picornaviren wie Coxsackie- und Echoviren spezifisches **Virusstatikum**
- **Interferon**
- **Immunsuppressiva:** Prednison und Azathioprin (Cave: kontraindiziert bei nachgewiesener Viruspersistenz)
- **Immunadsorption** mit Entfernung von IgG-3-Immunglobulinen.

Neue Therapieansätze bieten:

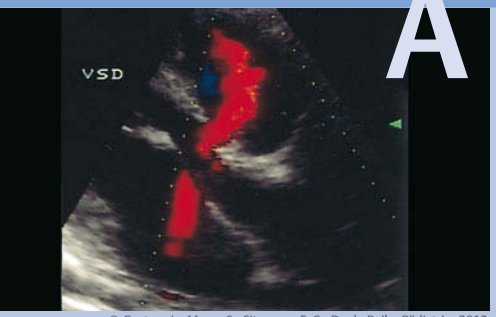
- Virusstatikum
- Interferon
- Immunsuppressiva
- Immunadsorption von IgG-Immunglobulinen.

Verlauf: ⅓ der Erkrankungen zeigt einen günstigen Spontanverlauf mit Verbesserung der linksventrikulären Funktion, ⅓ geht in ein chronisches Stadium ohne wesentliche Verbesserung über und ⅓ zeigt einen rasch progredienten Verlauf bis zur schweren Herzinsuffizienz.

Verlauf: Je ⅓ der Erkrankungen zeigt einen günstigen Spontanverlauf, geht in ein chronisches Stadium ohne Besserung über oder zeigt einen rasch progredienten Verlauf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie; 2012

A

10 Angeborene Herz- und Gefäßfehlbildungen

10.1 Übersicht 190
10.2 Kurzschlüsse zwischen linkem und rechtem Herzen 192
10.3 Kurzschlüsse zwischen den großen Gefäßen 197
10.4 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: rechtes Herz und Truncus pulmonalis 199
10.5 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: linkes Herz und Aorta 202
10.6 Fehlbildungen des Ursprungs und der Einmündung der großen Gefäße 205
10.7 Lageanomalien des Herzens 205

R. Köster, Ch. W. Hamm, T. Dill, H. Stern**

10.1 Übersicht

Epidemiologie: Etwa 0,8–1,0 % aller **Kinder** haben eine Herz- oder Gefäßfehlbildung. Ursache ist meist eine embryonale Entwicklungsstörung. Die Vielfalt der Fehlbildungen ist groß, ihre Häufigkeit unterschiedlich (Tab. **A-10.1**).

Epidemiologie: Etwa 0,8–1,0 % aller lebend geborenen **Kinder** weisen eine Herz- oder Gefäßfehlbildung auf, die meist auf eine embryonale Entwicklungsstörung zurückgeht. Die Vielfalt der Fehlbildungen ist groß, sodass an dieser Stelle nur auf die Formen eingegangen werden kann, die im Erwachsenenalter von Bedeutung sind. Die Häufigkeit der wichtigsten Fehlbildungen im Kindesalter ist unterschiedlich (Tab. **A-10.1**). Jedoch auch Patienten mit komplexen Herzfehlern erreichen derzeit das Erwachsenenalter.

A-10.1 Häufigkeit wichtiger angeborener Herz- und Gefäßfehlbildungen im Kindesalter

Herzfehler	Häufigkeit
▪ Ventrikelseptumdefekt	▪ 25–30 %
▪ Vorhofseptumdefekt	▪ 7–10 %
▪ persistierender Ductus arteriosus	▪ 9–11 %
▪ Aortenisthmusstenose	▪ 7 %
▪ Aortenklappenstenose	▪ 4– 7 %
▪ Pulmonalstenose	▪ 7 %
▪ Fallot-Tetralogie	▪ 4–10 %

Im **Erwachsenenalter** fallen oft die symptomarmen kongenitalen Fehlbildungen auf. Dabei überwiegen Vorhofseptumdefekte und kleine Ventrikelseptumdefekte.

Im **Erwachsenenalter** werden meist die symptomarmen kongenitalen Vitien und Gefäßfehler festgestellt. Dabei überwiegt der Vorhofseptumdefekt (ASD, 30–50 %) vor dem Ventrikelseptumdefekt (VSD, ca. 25 %), der Pulmonalstenose (15 %), dem persistierenden Ductus arteriosus (6 %) und der Fallot-Tetralogie (2–3 %).

Einteilung: Tab. **A-10.2**.

Einteilung: Hierzu s. Tab. **A-10.2**.

A-10.2 Einteilung der angeborenen Herz- und Gefäßfehlbildungen

Herz-/Gefäßfehler ohne Shunt (20–30 %)	Herz-/Gefäßfehler mit Links-rechts-Shunt (azyanotisch, ca. 50 %)	Herz-/Gefäßfehler mit Rechts-links-Shunt (oft zyanotisch, 20–30 %)
▪ Pulmonalklappenvitien	▪ Ventrikelseptumdefekt	**mit verminderter Lungendurchblutung:**
▪ Aortenklappenvitien	▪ Vorhofseptumdefekt	▪ Fallot-Tetralogie
▪ Mitralklappenvitien	▪ persistierender Ductus arteriosus Botalli	▪ Pulmonalstenose/-atresie
▪ Aortenisthmusstenose		**mit vermehrter Lungendurchblutung:**
▪ Ebstein-Anomalie		▪ weitere komplexe Fehlbildungen mit ASD oder VSD

Ätiopathogenese: Kardiovaskuläre Entwicklungsstörungen sind oft mit **chromosomalen Defekten oder Gendefekten** assoziiert (z. B. bei Trisomien oder Turner-Syndrom).

Exogene Faktoren, die die kardiovaskuläre Entwicklung beeinflussen können, sind: ionisierende Strahlen, teratogene Medikamente, Alkohol, Viren.

Ätiopathogenese: Kardiovaskuläre Entwicklungsstörungen sind gehäuft mit **chromosomalen Veränderungen an einzelnen oder multiplen Genen** assoziiert. So gehen Trisomien gehäuft mit einem AV-Septumdefekt einher, das Turner-Syndrom mit einer Aortenisthmusstenose und Bindegewebeveränderungen. Die häufigste Mikrodeletion des Menschen 22q11 ist in 80 % mit Herzfehlern assoziiert.

Exogene Faktoren wie ionisierende Strahlen, teratogene Medikamente wie Zytostatika und Immunsuppressiva, Alkohol und Virusinfekte (z. B. Röteln, Coxsackie, Herpes simplex) können die Entwicklung des kardiovaskulären Systems, insbesondere im ersten Drittel der Schwangerschaft, beeinflussen. Bei einer Rötelnembryopathie im ersten Trimenon kom

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Pathophysiologie bei vermehrter Durchblutung des Lungenkreislaufs: Bei angeborenen Herzfehlern wie dem Vorhofseptumdefekt und Ventrikelseptumdefekt liegt ein Links-rechts-Shunt vor, durch den der Lungenkreislauf vermehrt durchblutet wird. Oft entsteht eine irreversible pulmonale Hypertonie und der pulmonale Gefäßwiderstand steigt an. Übersteigt der pulmonale Gefäßwiderstand denjenigen des Systemkreislaufs, kommt es bei ASD oder VSD zu einer Shunt-Umkehr **(Eisenmenger-Reaktion)**. Dann fließt venöses, nicht arterialisiertes Blut in den großen Kreislauf.
Durch die Sauerstoffuntersättigung entstehen eine **zentrale Zyanose**, eine **Polyglobulie** sowie **Trommelschlägelfinger und -zehen**.

Pathophysiologie bei vermehrt durchblutetem Lungenkreislauf: Ein Links-rechts-Shunt führt zur pulmonalen Hypertonie mit erhöhtem Gefäßwiderstand. Übersteigt dieser den systemischen Gefäßwiderstand, tritt eine Shunt-Umkehr auf **(Eisenmenger-Reaktion)**. Es entstehen **zentrale Zyanose, Polyglobulie, Trommelschlägelfinger und -zehen**.

Klinik: Bei **Säuglingen** sind Trinkschwäche, Gedeihstörung und Tachy-/Dyspnoe typisch. **Ältere Patienten** klagen häufig über eine zunehmende Leistungsminderung. Patienten mit Rechts-links-Shunt haben meist eine zentrale Zyanose (S. 40). Bei Links-rechts-Shunt liegt nie eine Zyanose vor. Bei starker Rechtsherzbelastung kann es zu rechtsparasternal tastbaren Pulsationen und, bei noch nicht verkalktem Thoraxskelett, zu einem Herzbuckel (Voussure) kommen. Die Linksherzbelastung verschiebt den Herzspitzenstoß nach links. Ein systolisches Schwirren kann bei Aortenstenose, Pulmonalstenose und kleinem VSD tastbar sein.

Klinik: Bei **Säuglingen** treten Trinkschwäche, Gedeihstörung, Tachy-/Dyspnoe auf, bei **älteren Patienten** eine Leistungsminderung. Bei Links-rechts-Shunt besteht eine zentrale Zyanose (S. 40), bei starker Rechtsherzbelastung evtl. ein Herzbuckel (Voussure). Schwirren ist bei verschiedenen Vitien palpabel.

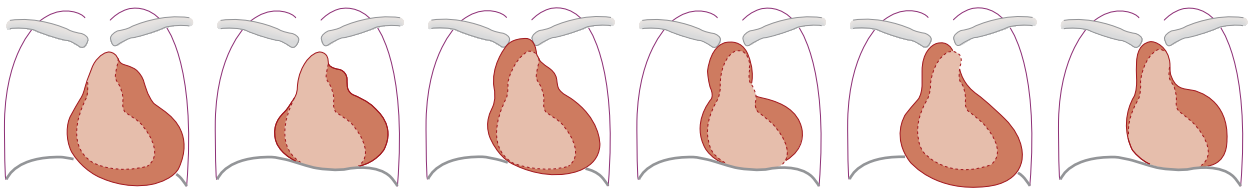
Diagnostik: Hinweise auf angeborene Herzfehler ergeben sich neben der **klinischen Untersuchung** aus dem **EKG** (Nachweis z. B. einer Rechtsherzbelastung). Mithilfe der **Röntgenaufnahme** des **Thorax** kann die Blutfülle im Lungenkreislauf abgeschätzt, und anhand charakteristischer Herzkonfigurationen können sich Hinweise auf einen angeborenen Herzfehler ergeben (Abb. **A-10.1**).
Einen sehr großen Stellenwert haben die **Echokardiografie** und die kardiovaskuläre **Magnetresonanztomografie (MRT)**, die Morphologie und Shunt darstellen können. Mittels **Herzkatheter** können Shunt-Volumina und Kreislaufwiderstände sowie anatomische Besonderheiten genau analysiert werden.

Diagnostik: Zur Diagnostik dienen die **klinische Untersuchung**, das **EKG**, die **Röntgenaufnahme** des **Thorax** (Abb. **A-10.1**), die **Echokardiografie**, die **kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie** und die **Herzkatheteruntersuchung** (Bestimmung hämodynamischer Messgrößen, Analyse anatomischer Besonderheiten).

Differenzialdiagnose: Hierzu s. Tab. **A-10.3**.

Differenzialdiagnose: Tab. **A-10.3**.

A-10.1 Schematische Darstellung der Herzkonfiguration bei verschiedenen angeborenen Vitien



a Ventrikelseptumdefekt **b** Vorhofseptumdefekt **c** Persistierender Ductus arteriosus **d** Fallot-Tetralogie **e** Ebstein-Anomalie **f** Transposition der großen Gefäße

A-10.3 Differenzialdiagnose angeborener Herz- und Gefäßfehlbildungen

Fehlbildungen ohne Zyanose	Auskultations-/Palpationsbefund
▪ Vorhofseptumdefekt	▪ Systolikum 2./3. ICR linksparasternal, fixiert gespaltener 2. Herzton
▪ Ventrikelseptumdefekt	▪ Systolisches Pressstrahlgeräusch P. m. 4. ICR linksparasternal, häufig präkordiales Schwirren bei kleinem VSD („viel Lärm um nichts"); bei großem VSD kann ein Geräusch fehlen; bei pulmonaler Hypertonie ist der 2. Herzton betont.
▪ Pulmonalstenose	▪ Systolikum 2./3. ICR linksparasternal, gespaltener 2. Herzton
▪ persistierender Ductus arteriosus	▪ systolisch-diastolisches „Maschinengeräusch", P. m. im 2. ICR linksparasternal
▪ Aortenstenose	▪ Systolikum im 2. ICR rechtsparasternal, Schwirren im Jugularbereich
▪ Aortenisthmusstenose	▪ Blutdruck an der oberen Körperhälfte erhöht, an den unteren Extremitäten erniedrigt
Fehlbildungen mit Zyanose in den ersten Lebenstagen	
▪ Transposition der großen Arterien	
▪ Trikuspidalatresie mit Reduktion der Lungenperfusion	
▪ Pulmonalatresie, selten Fallot-Tetralogie	
Fehlbildungen mit Entwicklung einer Zyanose im ersten Lebensjahr	
▪ Fallot-Tetralogie	
▪ beginnende Shunt-Umkehr (Eisenmenger-Reaktion)	
▪ Ebstein-Anomalie bei ASD und Rechts-Links-Shunt	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei den meisten Vitien ist eine **konservative** Behandlung der entstehenden Herzinsuffizienz nötig. Wichtig ist die Endokarditisprophylaxe (siehe Tab. **A-8.7**). Bei zahlreichen Herzfehlern kann eine **Katheterintervention** die Hämodynamik verbessern (z. B. durch Ballon-Valvuloplastie, Okkluder und/oder Stent-Implantation).

Viele kongenitale Vitien müssen **operativ korrigiert** werden. Bei hohem Operationsrisiko erfolgen ein Palliativeingriff und eine spätere definitive Korrektur. Bei **Links-rechts-Shunt** mit **> 40 %** des **Kleinkreislaufvolumens** sollte eine **operative Korrektur** durchgeführt werden. Bei einer fixierten pulmonalen Hypertonie mit hohem pulmonalem Widerstand ist eine Korrektur nicht möglich. Eine kombinierte **Herz-Lungen-Transplantation** ist die einzige Therapiemöglichkeit.

Verlauf und Prognose: Bei erhöhtem Entleerungswiderstand in der ventrikulären Ausflussbahn entsteht eine Druckbelastung, die ebenso wie eine Volumenbelastung (z. B. bei Shunts) zu einer Herzinsuffizienz führt. Die operative Korrektur verbessert die Hämodynamik oft deutlich, häufig ist die Lebenserwartung dann normal.

10.2 Kurzschlüsse zwischen linkem und rechtem Herzen

10.2.1 Vorhofseptumdefekt

▶ Synonym.

▶ Definition.

Epidemiologie: Der ASD ist der häufigste im Erwachsenenalter diagnostizierte Herzfehler.

Einteilung:
1. Sinus-venosus-Defekt: hoher Vorhofseptumdefekt an der Grenze zur V. cava superior (inferiorer Typ sehr selten).
2. Ostium-secundum-Defekt (ASD II): häufigster ASD, liegt im mittleren Teil des Septums.
3. Ostium-primum-Defekt (ASD I): Der ASD I reicht bis zur AV-Klappen-Ebene. Zu den Endokardkissendefekten (atrioventrikulären Septumdefekten) zählen:
- **partieller AV-Kanal:** ASD I + AV-Klappenanomalie
- **totaler AV-Kanal:** ASD I + VSD + AV-Klappenanomalie.

Therapie: Die **konservative** Therapie ist abhängig vom jeweils vorliegenden Herzfehler. Bei den meisten Vitien ist eine Behandlung der entstehenden Herzinsuffizienz erforderlich. Wichtig ist eine adäquate Endokarditisprophylaxe. Diese ist nach den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2015 und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung von 2016 erforderlich bei Patienten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines schweren oder letalen Verlaufs einer infektiösen Endokarditis (siehe Tab. **A-8.7**).
Außerdem besteht bei zahlreichen Herzfehlern die Möglichkeit, die Hämodynamik über **Katheterinterventionen** zu verbessern (z. B. Ballon-Valvuloplastie einer valvulären Pulmonal- oder Aortenklappenstenose oder Ballon-Atrioseptostomie bei der Transposition der großen Gefäße, durch die ein Shunt auf Vorhofebene hergestellt werden kann).
Die meisten angeborenen Vitien bedürfen einer **chirurgischen Korrektur**. Sofern aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos keine völlständige Korrektur möglich ist, erfolgt ein Palliativeingriff (z. B. mit Anlegen eines Bändchens um die A. pulmonalis = Banding, das durch Drosselung des Lungendurchflusses die pulmonale Hypertonie reduziert und deren Fixierung entgegenwirkt). Die definitive Korrektur wird dann zwei- oder mehrzeitig durchgeführt. Besteht bei einem hämodynamisch relevanten Vitium die Gefahr, dass sich eine Herzinsuffizienz oder eine pulmonale Hypertonie entwickeln, sollte die operative Korrektur so früh wie möglich erfolgen. Bei **Links-rechts-Shunt** mit **mehr als 40 %** des **Kleinkreislaufvolumens** ist eine **operative Korrektur indiziert**. Bei einer fixierten pulmonalen Hypertonie mit $R_{pulmonalis}/R_{systemisch} > 0{,}8$ ist eine operative Korrektur mit kombinierter **Herz- und Lungentransplantation** die einzige verbleibende Möglichkeit.

Verlauf und Prognose: Bei vielen angeborenen Herzfehlern ist der Entleerungswiderstand im linken oder rechten Herzen erhöht (z. B. Aortenstenose, Pulmonalstenose), was zur Druckbelastung und zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz führt. Auch eine längerfristige Volumenbelastung (wie z. B. bei Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekten) verursacht eine Herzinsuffizienz.
Etwa die Hälfte der angeborenen Herzfehler sind ohne adäquate Therapie bereits im Säuglingsalter letal. Nach operativer Korrektur kann bei den meisten Patienten eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik erreicht werden. In vielen Fällen ist die Lebenserwartung dann annähernd normal.

10.2 Kurzschlüsse zwischen linkem und rechtem Herzen

10.2.1 Vorhofseptumdefekt

▶ Synonym. Atrioseptaldefekt (ASD)

▶ Definition. Angeborene offene Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof (Links-rechts-Shunt).

Epidemiologie: 10 % aller angeborenen Herzfehler sind Vorhofseptumdefekte. Der ASD ist der häufigste erst bei Erwachsenen diagnostizierte Herzfehler.

Einteilung:
1. Sinus-venosus-Defekt: Seltener „hoher" Vorhofseptumdefekt an der Grenze zur V. cava superior, welcher fast immer mit partieller Fehleinmündung der rechten oberen Lungenvene einhergeht. Der inferiore Typ an der V. cava inferior ist sehr selten.
2. Ostium-secundum-Defekt (ASD II): Mit 80 % häufigste Form des Vorhofseptumdefektes, der durch eine Entwicklungsstörung des Septum secundum bedingt ist und gelegentlich mit fehleinmündenden Lungenvenen kombiniert sein kann. Der ASD II liegt im mittleren Teil des Vorhofseptums.
3. Ostium-primum-Defekt (ASD I): zweithäufigste Form des Vorhofseptumdefekts (15 %). Tiefsitzender, bis zur AV-Klappen-Ebene reichender Vorhofseptumdefekt, der durch eine Hemmungsmissbildung der Endokardkissen bedingt ist. Der ASD I ist in der Regel mit einer Spaltung des vorderen Mitralsegels und einer Mitralklappeninsuffizienz verbunden **(partieller AV-Kanal)**. Beim **totalen AV-Kanal** bestehen ein ASD I,

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

ein VSD und eine AV-Klappen-Anomalie. Die Endokardkissendefekte werden auch als **atrioventrikuläre Septumdefekte** bezeichnet.
4. Offenes Foramen ovale: offene Verbindung im Bereich der Fossa ovalis.

4. Offenes Foramen ovale: Verbindung in der Fossa ovalis.

Pathogenese: Durch die Volumenbelastung der Lungengefäße entstehen selten eine pulmonale Hypertonie und nachfolgend eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. Bei Shunt-Umkehr **(Eisenmenger-Reaktion)** tritt eine **zentrale Zyanose** auf.

Pathogenese: Es entstehen pulmonale Hypertonie, Rechtsherzbelastung und **zentrale Zyanose** bei **Eisenmenger-Reaktion**.

Klinik: Die Symptome hängen von der Shunt-Größe ab, meist entwickeln sie sich nach dem 2.–20. Lebensjahr. Bei **kleinem ASD II** mit einem Shunt unter 30 % des Kleinkörperkreislaufvolumens bestehen meist **bis** ins **Erwachsenenalter keine Beschwerden**. Bei 50 % der Patienten fallen Herzrhythmusstörungen in der 4.–5. Lebensdekade auf. Herzinsuffizienzzeichen treten ebenfalls meist erst im höheren Erwachsenenalter auf. Die Patienten haben häufig ein blasses Hautkolorit und eine leichte periphere Zyanose. Bei **größerem ASD II** kommt es im **Kleinkindalter** oder später zu Palpitationen, Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung, gelegentlich auch zu Vorhofrhythmusstörungen.

Klinik: Symptome treten meist nach dem 2.–20. Lebensjahr auf. **Kleine ASD II** sind meist **bis** ins **Erwachsenenalter asymptomatisch**. Bei **größeren ASD II** treten ab dem **Kleinkindalter** Belastungsdyspnoe, Palpitationen und Leistungsminderung auf.

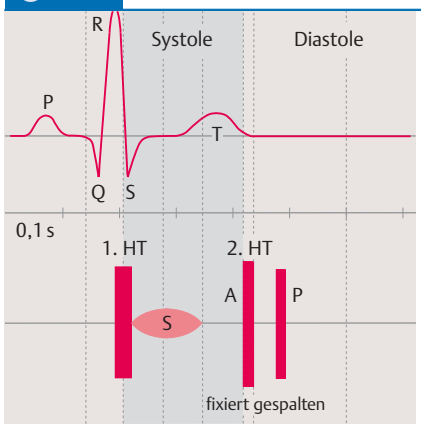
Diagnostik: Der volumenbelastete rechte Ventrikel wird häufig im 3. und 4. ICR linksparasternal durch Pulsationen sicht- und tastbar und führt gelegentlich zu einer präkordialen Vorwölbung.
Auskultatorisch fallen auf:
- atmungsunabhängige, **fixierte Spaltung des 2. Herztons**, bedingt durch die ständige atemunabhängig verlängerte Systole des volumenbelasteten rechten Ventrikels (Abb. **A-10.2a**)
- **raues, spindelförmiges Systolikum mit P. m. im 2. ICR linksparasternal** (relative Pulmonalstenose)
- bei großem Links-rechts-Shunt: **mesodiastolisches Geräusch im 4. ICR linksparasternal** (relative Trikuspidalstenose).

Diagnostik: Der volumenbelastete rechte Ventrikel wird häufig linksparasternal durch Pulsationen sicht- und tastbar.
Der **2. Herzton** ist **fixiert gespalten**. Häufig ist ein **raues Systolikum mit P. m. im 2. ICR linksparasternal** auskultierbar (relative Pulmonalstenose, Abb. **A-10.2a**). Bei großem Links-rechts-Shunt tritt ein **mesodiastolisches Geräusch im 4. ICR linksparasternal** auf (relative Trikuspidalstenose).

EKG: Beim **ASD II** liegt in der Regel ein **Steil- bis Rechtstyp** bis ins Erwachsenenalter vor (Abb. **A-10.2b**). Für den **ASD I** ist ein **Links- bis überdrehter Linkstyp** typisch, häufig ist ein (in-)kompletter Rechtsschenkelblock (rSR-Konfiguration des QRS in V_1). Gelegentlich sind auch ein P-Pulmonale und Rechtsherzhypertrophiezeichen nachweisbar. Bei der **Thoraxaufnahme** kann der vergrößerte rechte Ventrikel links randbildend werden (Abb. **A-10.3**), im Seitenbild ist der Retrosternalraum eingeengt. Das Pulmonalissegment ist betont, die **Hilusgefäße** sind **erweitert** und die **Lungengefäßzeichnung** bis in die Peripherie **vermehrt**. Bei Durchleuchtung zeigen sich Weiten-

EKG: Typisch sind bei **ASD II** ein **Steil- bis Rechtstyp** und bei **ASD I** ein **Links- bis überdrehter Linkstyp** (Abb. **A-10.2b**) sowie ein (in-)kompletter Rechtsschenkelblock. **Röntgen-Thorax** (Abb. **A-10.3**): Das Pulmonalissegment ist betont, die **Hilusgefäße** sind **erweitert** und pulsieren bei Durchleuchtung **(„tanzende Hili“)**, die **Lungengefäßzeichnung** ist **vermehrt**.

A-10.2 Befunde beim Vorhofseptumdefekt



a

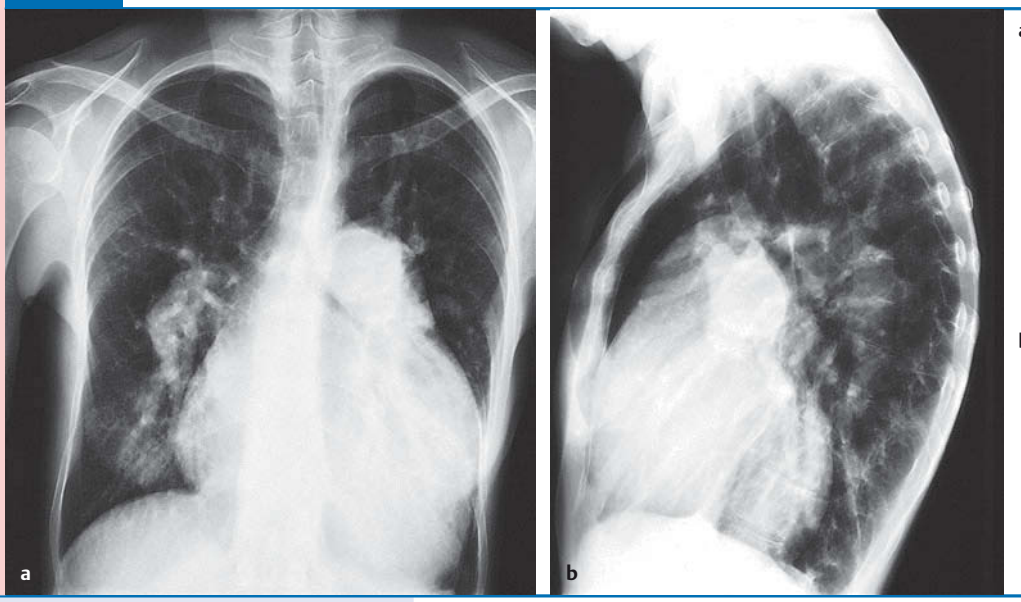


b

a Auskultation: 1. HT = 1. Herzton, S = spindelförmiges Systolikum (P. m. 2. ICR linksparasternal, Folge relativer Pulmonalstenose), 2. HT = 2. Herzton, fixiert gespalten in aortales (A) und pulmonales (P) Segment.
b EKG eines 17-jährigen Patienten mit ASD II: charakteristisch sind Steiltyp und inkompletter Rechtsschenkelblock.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-10.3 Röntgen-Thorax-Übersicht einer Patientin mit ASD

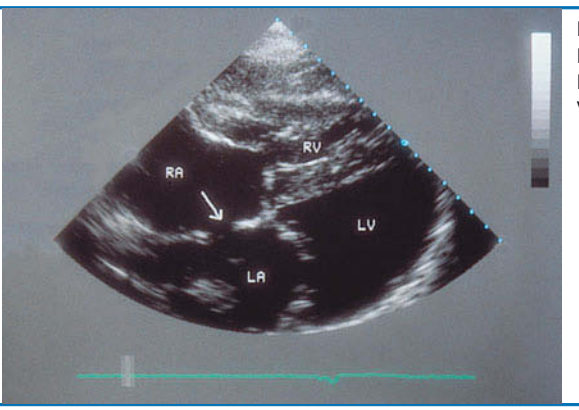


a Posterioanteriorer Strahlengang: Das Herz ist nach links durch den vergrößerten rechten Ventrikel verbreitert. Der dilatierte rechte Vorhof führt zu einer Verbreiterung nach rechts. Der Truncus pulmonalis und die zentralen Lungenarterien sind aufgrund des zusätzlichen Shunt-Volumens erweitert.

b Auffällig ist die **Vorwölbung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und des Truncus pulmonalis** nach vorn oben. Die linken Pulmonalarterien (in Projektion auf den Hilus) sind deutlich dilatiert.

A-10.4

A-10.4 Subkostale echokardiografische Darstellung eines Vorhofseptumdefektes vom Sekundum-Typ (Pfeil)



RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel.

veränderungen der Pulmonalarterien infolge des großen Schlagvolumens **(„tanzende Hili“)**.

Ziel der Diagnostik mittels transthorakaler bzw. transösophagealer **Echokardiografie** (Abb. **A-10.4**), **MRT** und **Herzkatheteruntersuchung** ist die Lokalisation und Größenbestimmung des Defektes. Auch seine hämodynamischen Auswirkungen, wie die Vergrößerung von rechtem Vorhof und Ventrikel, können nachgewiesen sowie weitere Fehlbildungen diagnostiziert werden.

Mithilfe von **Echokardiografie, MRT** und **Herzkatheter** können die ASD-Morphologie und der Shunt dargestellt werden (Abb. **A-10.4**).

Differenzialdiagnose: Bei der Pulmonalstenose kommt es zu einem vergleichsweise lauteren systolischen Austreibungsgeräusch über der Pulmonalklappe mit **nicht fixiert** gespaltenem 2. Herzton.

Differenzialdiagnose: Pulmonalstenose (2. Herzton **nicht fixiert** gespalten).

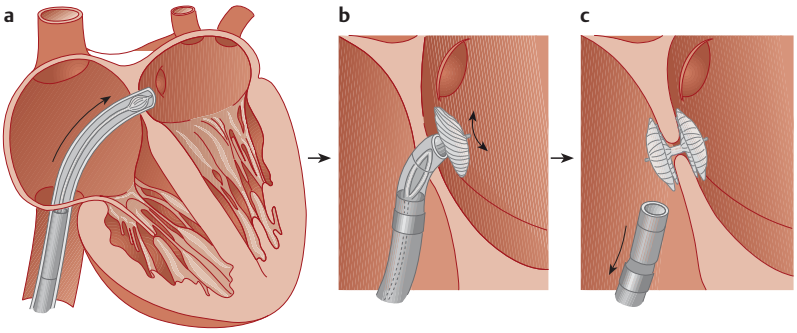
Therapie: Asymptomatische Patienten mit einem Shunt-Volumen unter 40 % bedürfen keiner Therapie. Eine Endokarditisprophylaxe (S. 172) ist nur bei zyanotischer Situation notwendig. Bei Herzinsuffizienzzeichen erfolgt eine entsprechende Therapie.

Die **Indikation** zum **Verschluss** ist bei einem **Links-rechts-Shunt > 40 %** des **Minutenvolumens** im **kleinen Kreislauf oder** beim **Auftreten** von **Symptomen** gegeben. Bei der interventionellen Katheterbehandlung wird ein **ASD II** mit einem eingebrachten Schirm (sog. Occluder) verschlossen (Abb. **A-10.5**). Ein chirurgischer Verschluss erfolgt bei **großen Defekten** oder zusätzlichen **Fehlbildungen**. Bei Verschluss im Erwachsenenalter wird die späte Rhythmusstörung nicht mehr verhindert. Bei einer Eisenmenger-Reaktion sollte ein Verschluss vermieden werden.

Therapie: Asymptomatische Patienten mit einem Shunt-Volumen < 40 % des Kleinkreislaufvolumens bedürfen keiner Therapie. Eine Endokarditisprophylaxe (S. 172) ist nur bei zyanotischer Situation notwendig. Bei einem **Links-rechts-Shunt > 40 %** oder bei **Symptomen** sollte der ASD **verschlossen** werden. Bei einer Eisenmenger-Reaktion sollte ein Verschluss vermieden werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-10.5 Schematische Darstellung eines ASD-Verschlusses mittels perkutan eingeführtem Occluder



a Ein Katheter, auf dessen Spitze das Schirmchen aufmontiert ist, wird über den Defekt vorgeschoben.
b Durch Zurückziehen der auf dem zusammengefalteten Schirmchen liegenden Schutzhülle entfaltet sich zunächst das distale – im linken Vorhof liegende – Schirmchenteil.
c Durch weiteres Zurückziehen der Schutzhülle entfaltet sich der im rechten Vorhof liegende Schirmchenteil, sodass der Defekt verschlossen wird.

▶ Merke. Bei eingetretener Eisenmenger-Reaktion kann nur noch mit einer kombinierten Herz- und Lungentransplantation operativ behandelt werden.

▶ Merke.

Verlauf und Prognose: Es besteht eine **Neigung** zu **bronchopulmonalen Infekten**. Bei Patienten mit geringem Shunt-Volumen bestehen eine normale Leistungsfähigkeit und Lebenserwartung. Bei operationsbedürftigem Befund entwickelt sich ohne Operation in seltenen Fällen eine Eisenmenger-Reaktion nach dem 40. Lebensjahr.

Verlauf und Prognose: Es besteht eine Neigung zu **bronchopulmonalen Infekten**. Bei geringem Shunt-Volumen sind Leistungsfähigkeit und Lebenserwartung normal.

▶ Klinischer Fall. Während des Auskultationskurses fallen bei einem 22-jährigen Medizinstudenten ein Systolikum über der Pulmonalregion sowie eine atmungsunabhängige, fixierte Spaltung des 2. Herztones auf. Der Student, der gelegentliche Palpitationen und geringgradige Dyspnoe bei starken Belastungen auf Bewegungsmangel und Nikotinkonsum zurückgeführt hatte, fühlte sich körperlich bislang normal belastbar. Aufgrund der Befunde wird ein EKG geschrieben, das einen Steiltyp sowie einen inkompletten Rechtsschenkelblock zeigt. In der Echokardiografie ist der rechte Vorhof vergrößert. Farbdopplerechokardiografisch und nach Kontrastmittelinjektion wird ein Shunt zwischen linkem und rechtem Vorhof nachgewiesen. Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung wird ein Sauerstoffsättigungssprung, d. h. plötzlicher Anstieg der O_2-Sättigung, auf Vorhofebene festgestellt und ein zentral liegender Defekt durch Sondierung dargestellt. Das Shunt-Volumen beträgt 40 % des Kleinkreislaufminutenvolumens. Dem Patienten wird daher ein Verschluss des ASD II empfohlen.

▶ Klinischer Fall.

10.2.2 Ventrikelseptumdefekt

10.2.2 Ventrikelseptumdefekt

▶ Definition. Offene Verbindung zwischen linker und rechter Herzkammer, entweder im membranösen oder muskulären Septum (Links-rechts-Shunt).

▶ Definition.

Epidemiologie: Der Ventrikelseptumdefekt (VSD) ist mit 25–30 % der häufigste angeborene Herzfehler. Bei der Hälfte der Patienten kommt er in Kombination mit anderen Herzfehlern vor.

Epidemiologie: Häufigster angeborener Herzfehler (25–30 % der Fälle).

Einteilung: Nach der Lage in den vier Anteilen des interventrikulären Septums unterscheidet man 4 Formen:
- (peri-)membranöser VSD
- infundibulärer VSD
- muskulärer VSD
- VSD vom AV-Kanal-Typ mit Fehlbildung der linken AV-Klappe oder kleinem Inlet-VSD.

Außerdem bestehen in 10 % der Fälle Kombinationen verschiedener Defekte. Die genaue Kenntnis der Lage ist wichtig für die Wahl des Zugangs bei einer Verschlussoperation.

Einteilung: Nach der Lage im Septum werden 4 VSD-Formen unterschieden:
- (peri-)membranös
- infundibulär
- muskulär
- VSD vom AV-Kanal-Typ (Inlet-VSD).

Außerdem kommen Kombinationen verschiedener Defekte vor.

Ätiopathogenese: Die überwiegende Zahl der VSD ist angeboren. Zum erworbenen VSD kommt es gelegentlich nach Myokardinfarkten mit Beteiligung des interventrikulären Septums, selten nach Trauma. Anhand der Defektgröße und der Druckverhältnisse werden die VSD unterteilt in:
Kleiner drucktrennender VSD: Das Shunt-Volumen liegt < 30 % des Lungendurchflusses, die Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Ventrikel ist weitgehend erhalten, der Druck im Lungenkreislauf ist normal.

Ätiopathogenese: Der VSD ist meist angeborene, selten erworben durch Infarkt. Die VSD werden unterteilt in:

- kleiner drucktrennender VSD
- mittelgroßer druckreduzierender VSD
- großer druckangleichender VSD.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Mittelgroßer druckreduzierender VSD: Der Links-rechts-Shunt liegt > 30 % des Lungendurchflusses und hat somit hämodynamische Relevanz. Der Druck im Lungenkreislauf ist gering erhöht. Der Patient wird klinisch symptomatisch.
Großer druckangleichender VSD: Der Links-rechts-Shunt beträgt > 50 %. Es besteht eine pulmonale Hypertonie. Schon im 2. Lebensjahr können Pulmonalsklerose und Eisenmenger-Reaktion auftreten.

Klinik: Bei großem VSD treten Herzinsuffizienzzeichen und Zyanose auf.

Klinik: Bei kleinem VSD treten keine Symptome auf, bei mittelgroßem VSD kommt es zu Belastungsdyspnoe und Neigung zu bronchopulmonalen Infekten. Bei großem VSD treten bereits im Säuglingsalter Herzinsuffizienzzeichen und Zyanose auf.

Diagnostik:
Kleiner VSD: Es besteht ein lautes Pressstrahlgeräusch mit P. m. im 3./4. ICR rechtsparasternal („viel Lärm um nichts“) (Abb. **A-10.6a**).

Mittelgroßer VSD: Zusätzlich tritt ein diastolisches Mitralströmungsgeräusch (relative Mitralstenose) auf.

Großer VSD: Das Systolikum wird leiser oder fehlt ganz. Bei Rechts-links-Shunt kommt es zu einer Zyanose. Es entwickeln sich Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel.

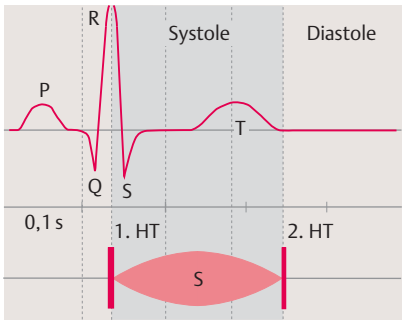
Diagnostik: Bei **kleinem VSD** fühlt man ein systolisches **Schwirren** am linken unteren Sternalrand. Auskultierbar ist ein **lautes**, bandförmiges, **holosystolisches Pressstrahlgeräusch** mit P. m. im 3./4. ICR linksparasternal („viel Lärm um nichts“) und Fortleitung über das gesamte Präkordium bis zum Rücken (Abb. **A-10.6a**).
Bei **mittelgroßem VSD** ist zusätzlich ein tieffrequentes diastolisches Mitralströmungsgeräusch (relative Mitralstenose) zu hören. Bei pulmonaler Hypertonie ist der 2. Herzton eng gespalten bis singulär, der Pulmonalisanteil ist betont.
Bei **großem VSD** ist der Herzspitzenstoß nach links verlagert, präkordiale Pulsationen sind häufig. Gelegentlich bildet sich eine Voussure. Besteht eine pulmonale Hypertonie, wird das Systolikum leiser oder kann ganz fehlen. Mit zunehmendem Rechts-links-Shunt tritt eine Zyanose auf, es entwickeln sich Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel. Das Mitralströmungsgeräusch wird wieder leiser und verschwindet.

Im **EKG** treten je nach Defekt Zeichen der **Links-/Rechts-/biventrikulären Hypertrophie** auf.

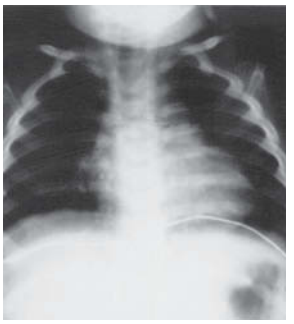
Röntgen-Thorax bei **mittelgroßem VSD:** Der linke Vorhof und Ventrikel sind vergrößert, das Pulmonalissegment prominent, die Lungengefäße verbreitert und erst bei ausgeprägter Hypertonie verkleinert (Abb. **A-10.6b**). Bei Durchleuchtung sind „tanzende Hili“ sichtbar.

Das **EKG** ist bei kleinem VSD normal. Es bestehen Zeichen der **Linksherzhypertrophie** bei **mittelgroßem** Defekt, der **Rechtsherzhypertrophie** bei **pulmonaler Hypertonie** und der **biventrikulären Hypertrophie** bei **großem** Defekt.
Bei kleinem VSD ist der **Röntgenbefund** unauffällig. Bei **mittelgroßem VSD** sind der linke Vorhof und Ventrikel vergrößert (Abb. **A-10.6b**). Das Pulmonalarteriensegment ist prominent, die Lungengefäße sind bis in die Peripherie deutlich verbreitert und bei Durchleuchtung sind „tanzende Hili“ sichtbar. In der seitlichen Aufnahme ist der Retrokardialraum eingeengt. Bei pulmonaler Hypertonie ist das Pulmonalissegment unverändert weit, das Kaliber der Gefäße verringert sich jedoch zur Peripherie hin deutlich („Kalibersprung“).

A-10.6 Befunde beim Ventrikelseptumdefekt



a



b

a Auskultation: 1. HT = 1. Herzton, S = Systolikum (bei kleinem Defekt besteht ein lautes bandförmiges Pressstrahlgeräusch mit P. m. im 3./4. ICR linksparasternal, bei großem Defekt wird das Geräusch leiser und spindelförmig). 2. HT = 2. Herzton (bei pulmonaler Hypertonie ist der Pulmonalisanteil betont).
b Röntgen-Thorax-Übersicht: Das Herz ist bei vergrößertem rechten und linken Ventrikel im Transversaldurchmesser verbreitert. Der Lungendurchfluss ist erhöht und der Truncus pulmonalis ist erweitert. (aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

Die bildgebenden Verfahren erfassen Größe und Lage des Defekts (Abb. **A-10.7**) sowie die hämodynamischen Auswirkungen und weitere Fehlbildungen.

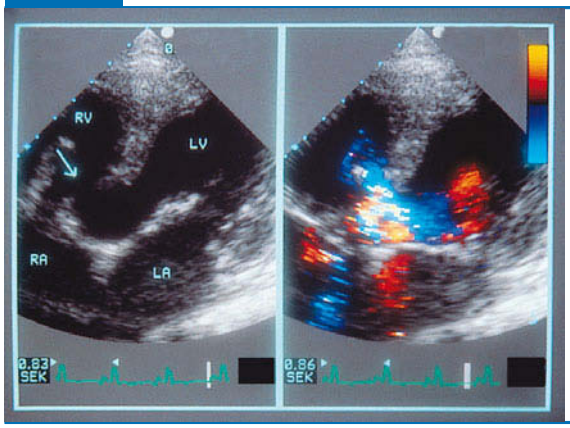
Die bildgebenden Verfahren **Echokardiografie**, **Farbdopplerechokardiografie** (Abb. **A-10.7**), **MRT, Herzkatheter** und **Angiokardiografie** zeigen Größe und Lage des Defekts. Auch die hämodynamischen Auswirkungen auf die Herzhöhlen und den Pulmonalarteriendruck sowie weitere Fehlbildungen lassen sich erfassen.

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose umfasst Aortenstenose, Mitralinsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz, HOCM, Pulmonalstenose, Fallot-Tetralogie und den persistierenden Ductus Botalli.

Differenzialdiagnose: Die Aortenstenose und die Mitralinsuffizienz können aufgrund der typischen Geräuschmaxima leicht differenziert werden. Das Trikuspidalinsuffizienzgeräusch nimmt bei Inspiration zu, das Geräusch bei hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) ändert sich typischerweise bei Lagewechsel oder Valsalva-Manöver. Die Abgrenzung der infundibulären Pulmonalstenose ist auskultatorisch schwierig und erfolgt daher primär durch Echokardiografie. Bei mittelgroßem Links-rechts-Shunt sind die azyanotische Form der Fallot-Tetralogie sowie ein persistierender Ductus Botalli auszuschließen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-10.7 Großer VSD im membranösen Teil des interventrikulären Septums



Links: Der Pfeil deutet auf den Defekt. Rechts: Im Farbdoppler erkennt man eine turbulente Blutströmung zwischen den beiden Ventrikeln. RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel.

A-10.7

Therapie: Bei Herzinsuffizienz wird eine entsprechende medikamentöse Therapie durchgeführt.
Der chirurgische Verschluss des Defektes ist bei einer Volumenbelastung des linken Ventrikels ein Standardverfahren. Bei perimembranösem oder muskulärem VSD kann auch der Verschluss mit einem Occluder-System erwogen werden. Bei sehr großen VSD mit pulmonaler Hypertonie muss eine Korrekturoperation oder eine palliative Verengung des Pulmonalarterienstammes (Banding-Operation) bereits im Säuglingsalter erfolgen, um irreversiblen pulmonalen Schäden zu begegnen. Bei Shunt-Umkehr und hohem Pulmonalwiderstand ist die einzige operative Therapiemöglichkeit eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation.

Therapie: Bei Herzinsuffizienz entsprechende Therapie.

Bei einer Volumenbelastung des linken Ventrikels ist ein Verschluss des VSD indiziert. Bei sehr großen VSD mit pulmonaler Hypertonie muss die Therapie früh erfolgen. Bei Shunt-Umkehr und hohem Pulmonalwiderstand ist die Herz-Lungen-Transplantation die einzige Therapieoption.

Verlauf und Prognose: Mehr als 50 % der kleinen VSD verschließen sich spontan bis zum Adoleszenzalter, ein großer Anteil der VSD verkleinert sich deutlich. Es verbleiben ca. 10 % operationsbedürftige Defekte. Bei ca. 5 % der Patienten entwickelt sich eine Aorteninsuffizienz, bei ca. 10 % eine subvalvuläre Ausflussbahnstenose des rechten Ventrikels. Nach operativem Verschluss tritt häufig ein Rechtsschenkelblock auf.
Die Prognose bei kleinem VSD ist gut. Bei großem VSD liegt die natürliche Lebenserwartung bei 30–40 Jahren. 25 % aller Patienten ohne Operation entwickeln eine fixierte pulmonale Hypertonie nach dem 1. Lebensjahr; die Lebenserwartung liegt dann im Mittel bei 24 Jahren. Die Neigung zur bakteriellen Endokarditis beeinflusst die Prognose ungünstig. Bei rechtzeitiger Operation oder interventioneller Versorgung ist die Korrektur meist kurativ und die Lebenserwartung normal.

Verlauf und Prognose: VSD verschließen/verkleinern sich meist spontan, nur 10 % sind operationsbedürftig.

Bei kleinem VSD ist die Prognose gut. Bei großem VSD liegt die Lebenserwartung ohne Operation bei 30–40 Jahren, bei rechtzeitiger Operation ist sie normal. Die Neigung zur bakteriellen Endokarditis ist prognostisch ungünstig.

10.3 Kurzschlüsse zwischen den großen Gefäßen

10.3 Kurzschlüsse zwischen den großen Gefäßen

10.3.1 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

10.3.1 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

▶ Synonym. offener Ductus Botalli

▶ Synonym.

▶ Definition. Beim persistierenden Ductus arteriosus (PDA) Botalli hat sich die fetale Gefäßverbindung zwischen dem linken Pulmonalarterienstamm und der Aorta nach der Geburt nicht verschlossen.

▶ Definition.

Einteilung:
- isolierter PDA
- PDA in **Kombination** mit **anderen Vitien** (15 %), wobei er in Form des **kompensierenden** PDA lebenswichtig sein kann, etwa bei Herzfehlern mit verminderter Lungendurchblutung (z. B. bei Pulmonalatresie oder Pulmonalstenose) oder mit vermindertem Aortendurchfluss (z. B. Aortenisthmusstenose).

Einteilung:
- isolierter PDA
- PDA **kombiniert** mit **anderen Vitien:** lebenswichtig als **kompensierender** PDA bei Lungendurchblutung/Aortendurchfluss ↓.

Epidemiologie: Aufgrund der hohen spontanen Verschlussrate macht der PDA ca. 2 % der angeborenen Herzfehler beim Erwachsenen aus.

Epidemiologie: Der PDA macht beim Erwachsenen ca. 2 % der kongenitalen Herzfehler aus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Pathogenese: Fetal wird der Lungenkreislauf weitgehend über den Ductus arteriosus Botalli umgangen. Postnatal kommt es normalerweise zu einem Verschluss des Ductus. Beim PDA verursacht der Shunt eine **Volumenbelastung** des Lungenkreislaufs und des **linken** Herzens. Es entstehen pulmonale Hypertonie und später Eisenmenger-Reaktion.

Pathogenese: Etwa 60 % des rechtsventrikulären Auswurfvolumens werden im fetalen Kreislauf über den Ductus arteriosus Botalli unter Umgehung des Lungenkreislaufs in die Aorta befördert. Durch den pO_2-Anstieg im Blut kontrahiert sich der Ductus postnatal und wird funktionell verschlossen, später obliteriert er. Beim PDA kommt es durch den gesunkenen pulmonalen Lungengefäßwiderstand zu einer Umkehr der fetalen Shunt-Richtung in einen Links-rechts-Shunt. Dieser verursacht eine **Volumenbelastung** des Lungenkreislaufs und des **linken** Herzens. Die pulmonale Hypertonie führt zu einer Rechtsherzbelastung. Nach Entwicklung einer fixierten pulmonalen Hypertonie mit Pulmonalsklerose kommt es zu einer Eisenmenger-Reaktion.

Klinik: Ein kleiner PDA verursacht keine Beschwerden. Bei größerem PDA treten **Belastungsdyspnoe, herabgesetzte Leistungsfähigkeit** und **Palpitationen** auf.

Klinik: Bei kleinem PDA sind die Patienten beschwerdefrei und körperlich voll leistungsfähig. Bei größerem Ductus kommt es zu **Belastungsdyspnoe, herabgesetzter körperlicher Leistungsfähigkeit** und zu **Palpitationen**. Nur bei sehr großem Ductus treten im Säuglingsalter manifeste Herzinsuffizienzzeichen mit Dyspnoe, Trinkschwäche und Gedeihstörung auf.

Diagnostik:
Körperliche Untersuchung: Bei **großem Shunt** bestehen ein **Pulsus celer et altus** mit hoher Blutdruckamplitude und ein systolisches Schwirren im 2. ICR links. Charakteristisch sind ein **mittel- bis hochfrequentes kontinuierliches systolisch-diastolisches Crescendo-Decrescendo-Geräusch („Maschinengeräusch")** mit P. m. im 2. ICR links medioklavikulär (Abb. **A-10.8**) sowie ein Mitralströmungsgeräusch bei großem Shunt. Bei pulmonaler Hypertonie verschwindet das Maschinengeräusch.

Im **EKG** können Zeichen der Linksherzhypertrophie und der Rechtsherzbelastung sichtbar sein.

Röntgen-Thorax: Bei **großem Shunt** vergrößern sich linker Vorhof und Ventrikel, die Pulmonalgefäße sind zentral und peripher weit.

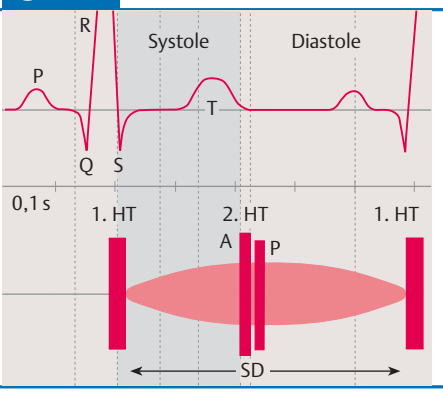
Mittels **Echokardiografie** und bei zu geringer Bildqualität mit **MRT** wird der PDA dargestellt und die Hämodynamik beurteilt.

Diagnostik:
Körperliche Untersuchung: Bei **großem Shunt** kommt es zu:
- **Pulsus celer et altus** (schnelle und hohe Blutdruckamplitude)
- häufig systolisches Schwirren im 2. ICR linksinfraklavikulär
- hebender, nach links verlagerter Herzspitzenstoß
- **mittel- bis hochfrequentes kontinuierliches systolisch-diastolisches Crescendo-Decrescendo-Geräusch („Maschinengeräusch")** mit P. m. im 2. ICR links medioklavikulär und Fortleitung zur linken Schulter und in den Rücken (Abb. **A-10.8**)
- Es kann ein **mesodiastolisches Mitralströmungsgeräusch** hörbar sein.

Bei pulmonaler Hypertonie ist der Pulmonalklappenschlusston betont, das Maschinengeräusch wird mit zunehmendem Druck im Lungenkreislauf schwächer oder fehlt ganz und bei fixierter pulmonaler Hypertonie ist ein hochfrequentes frühdiastolisches Decrescendogeräusch (**Graham-Steel-Geräusch**, Pulmonalinsuffizienz) auskultierbar. Eine zentrale Zyanose tritt nur bei Eisenmenger-Reaktion auf.
Bei großem Shunt zeigen sich im **EKG** Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie mit Volumenbelastung (große R-Zacken und Q-Zacken in V_5, V_6). Bei pulmonaler Hypertonie kommen Zeichen der Rechtsherzbelastung hinzu.
Röntgen-Thorax: Bei **großem Shunt-Volumen** vergrößert sich der Herzschatten nach links, die A. pulmonalis wird prominent und die Lungengefäßzeichnung stellt sich vermehrt dar. Im Seitenbild zeigt sich eine Einengung des Retrokardialraumes. Für die pulmonale Hypertonie ist ein Kalibersprung der Lungengefäße typisch.
Die weitere bildgebende Diagnostik dient der Darstellung des PDA und der Einschätzung der hämodynamischen Situation. Angewendet werden die **Echokardiografie**, bei ungenügender Bildqualität auch die **MRT**. Ein **Herzkatheter** wird bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie durchgeführt oder um einen interventionellen Verschluss vorzunehmen.

A-10.8

A-10.8 Auskultationsbefund bei persistierendem Ductus arteriosus



1. HT = 1. Herzton, 2. HT = 2. Herzton mit aortalem (A) und pulmonalem (P) Segment, SD = systolisch-diastolisches Crescendo-Decrescendo-Geräusch („Maschinengeräusch", P. m. 2. ICR links medioklavikulär, Fortleitung zur linken Schulter und in den Rücken).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Ein maschinengeräuschartiger Auskultationsbefund tritt auf bei aortopulmonalem Fenster, Koronarfistel, perforierendem Sinus-Valsalvae-Aneurysma und Nonnensausen (kontinuierliches zervikales Venengeräusch, verschwindet nach Kompression der Halsvene). Beim kombinierten Aortenvitium sind die Geräusche voneinander abgesetzt.

Differenzialdiagnose: Maschinengeräuschartige Auskultationsbefunde treten auf bei aortopulmonalem Fenster, Koronarfistel und perforierendem Sinus-Valsalvae-Aneurysma.

Therapie: Bei Frühgeborenen mit kleinem PDA erfolgt eine Ibuprofengabe über mehrere Tage. Über die Hemmung der Prostaglandinsynthese wird der gefäßerweiternde Effekt der Prostaglandine antagonisiert und der Verschluss gefördert. Aufgrund der hohen Endokarditisgefahr sollte jeder PDA schon bei geringer hämodynamischer Beeinträchtigung verschlossen werden. Die Therapie der Wahl ist die interventionelle Occluder- bzw. Coil-Einlage. Nur in Ausnahmefällen erfolgt ein chirurgischer Verschluss. Bei Eisenmenger-Reaktion sollte jedoch ein Verschluss vermieden werden.

Therapie: Jeder PDA sollte schon bei geringer hämodynamischer Beeinträchtigung mit einem Occluder verschlossen werden. Bei Eisenmenger-Reaktion sollte jedoch ein Verschluss vermieden werden.

Verlauf und Prognose: Kinder mit kleinem PDA und geringem Shunt-Volumen können asymptomatisch sein und sich normal entwickeln. Kinder mit großem PDA werden bald nach der Geburt symptomatisch und sterben ohne Behandlung früh. Patienten mit PDA haben ein erhöhtes Risiko einer **bakteriellen Endokarditis/Endarteritis**, die die Prognose verschlechtert. Bei Linksherzinsuffizienz infolge der Volumenbelastung kann es zum Pumpversagen kommen.
Die mittlere Lebenserwartung bei mittelgroßem PDA beträgt ohne operative Therapie 3 Jahrzehnte. Vor dem Eintritt von Komplikationen ist die Operationssterblichkeit gering und die Lebenserwartung normal.

Verlauf und Prognose: Ein kleiner PDA beeinträchtigt die Entwicklung selten. Die **bakterielle Endokarditis/Endarteritis** verschlechtert die Prognose, bei Linksherzinsuffizienz kann es zu Pumpversagen kommen.
Bei mittelgroßem PDA liegt die Lebenserwartung ohne Operation bei ca. 30 Jahren, bei rechtzeitiger Operation ist sie normal.

10.4 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: rechtes Herz und Truncus pulmonalis

10.4 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: rechtes Herz und Truncus pulmonalis

10.4.1 Pulmonalstenose

10.4.1 Pulmonalstenose

► Definition. Bei einer Pulmonalstenose liegt eine Verengung der pulmonalen Strombahn vor. Die Stenose kann **valvulär**, **subvalvulär (infundibulär)** oder **supravalvulär** lokalisiert sein.

► Definition.

Epidemiologie: Die Pulmonalstenose macht etwa 7 % aller angeborenen Herzklappenfehler aus; am häufigsten ist der valvuläre Typ.

Epidemiologie: 7 % der kongenitalen Herzfehler.

Ätiopathogenese: Die angeborene Pulmonalstenose ist gelegentlich mit anderen Herzfehlern (z. B. bei Fallot-Tetralogie) oder genetischen Defekten kombiniert.
Durch die Druckbelastung des rechten Ventrikels entstehen eine konzentrische Hypertrophie und nachfolgend eine Rechtsherzinsuffizienz mit herabgesetztem Herzzeitvolumen. Bei kritischer Stenose zusammen mit einem offenen Foramen ovale kommt es zum Rechts-links-Shunt und einer zentralen Zyanose.

Ätiopathogenese: Die Pulmonalstenose ist meist angeboren, seltener erworben.
Durch Druckbelastung entstehen eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und nachfolgend eine Rechtsherzinsuffizienz.

Klinik: Patienten mit leichter Pulmonalstenose sind häufig asymptomatisch. Bei schweren Fällen treten eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, Brustschmerz, Präsynkopen sowie eine periphere Zyanose auf.

Klinik: Bei schwerer Stenose treten Leistungsabfall, Brustschmerz, Präsynkopen und periphere Zyanose auf.

Diagnostik: Palpatorisch ist im **2./3. ICR linksparasternal** ein systolisches Schwirren tastbar. Auskultatorisch sind mit P. m. an dieser Stelle ein **raues, spindelförmiges Systolikum** und ein systolischer „Klick" hörbar (Abb. **A-10.9a**). Der 2. Herzton ist gespalten, wobei der Pulmonalanteil verspätet und abgeschwächt ist. Bei Inspiration und hochgradiger Stenose wird das Intervall zwischen dem Aorten- und Pulmonalissegment des 2. Herztons größer.
Bei hochgradiger Stenose sind im **EKG** häufig Rechtstyp, inkompletter Rechtsschenkelblock, p-dextrokardiale und Rechtsherzhypertrophiezeichen nachweisbar.
Im **p.–a. Röntgenbild** des Thorax ist als Zeichen der **rechtsventrikulären Hypertrophie** eine abgerundete, angehobene Herzspitze sichtbar. Im Seitenbild ist der Retrokardialraum eingeengt. Das Pulmonalissegment stellt sich durch eine **poststenotische Dilatation der A. pulmonalis** prominent dar. Bei kritischer Pulmonalstenose ist die Lungengefäßzeichnung vermindert.

Diagnostik: Es besteht ein **raues, spindelförmiges Systolikum** mit **P. m.** im **2./3. ICR linksparasternal** (Abb. **A-10.9a**).

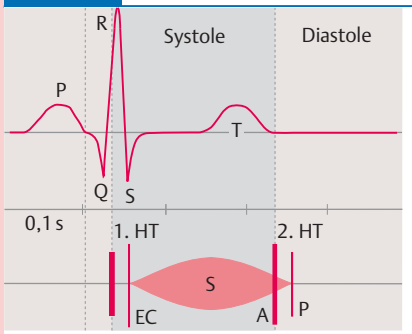
Im **EKG** zeigen sich Zeichen der Rechtsherzbelastung.

Im **p.–a. Röntgenbild** sind Zeichen der **rechtsventrikulären Hypertrophie** und eine **poststenotische A.-pulmonalis-Dilatation** zu sehen.

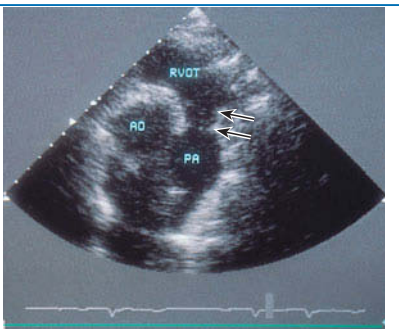
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

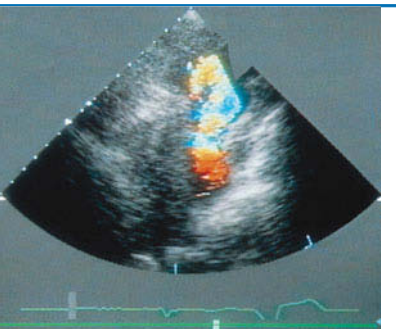
A-10.9 Befunde bei Pulmonalstenose



a



b



c

a Auskultation: 1. HT = 1. Herzton, S = raues, spindelförmiges Systolikum (P. m. 2./3. ICR linksparasternal), A, P = aortale und pulmonale Komponente des gespaltenen 2. Herztones (2. HT).

b + c Echokardiografie einer supravalvulären, membranösen Pulmonalstenose: Der obere Pfeil zeigt auf die Pulmonalklappe, der untere Pfeil auf die Membran im Pulmonalarterienhauptstamm. RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, Ao = Aorta, PA = Pulmonalarterie.

c In der Farbdopplerdarstellung erkennt man eine turbulente Flussbeschleunigung (Mosaikmuster) im Bereich der Stenose.

Echokardiografie (Abb. **A-10.9b**, Abb. **A-10.9c**) und **Rechtsherzkatheter** zeigen Morphologie und Hämodynamik der Pulmonalstenose.

Differenzialdiagnose:
- hyperzirkulatorische Kreislaufregulation
- Vorhofseptumdefekt
- Ventrikelseptumdefekt
- Aortenstenose
- Mitralinsuffizienz.

Therapie: Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz. Ab einem transvalvulären Druckgradienten > 50 mmHg oder dem Auftreten von Symptomen ist die Indikation zur Ballonvalvuloplastie gegeben.

Die Methode der Wahl, um Morphologie und Hämodynamik der Pulmonalstenose zu beschreiben, ist die **(Doppler-)Echokardiografie** (Abb. **A-10.9b**, Abb. **A-10.9c**). Ein **Rechtsherzkatheter** wird meist nur bei gleichzeitig geplanter interventioneller Therapie durchgeführt.

Differenzialdiagnose: Ein systolisches Geräusch in der Pulmonalisregion kann bei Jugendlichen auch bei hyperzirkulatorischer Kreislaufregulation entstehen. Beim Vorhofseptumdefekt ist die Spaltung des zweiten Herztons fixiert. Das Geräuschmaximum beim Ventrikelseptumdefekt liegt im 3.–5. ICR, während das der Pulmonalstenose im 2. ICR liegt. Die Aortenstenose und die Mitralinsuffizienz unterscheiden sich ebenfalls durch ihre Geräuschmaxima.

Therapie: Die konservative Therapie umfasst die medikamentöse Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz. Ab einem maximalen Druckgradienten über der Stenose > 50 mmHg oder beim Auftreten von Symptomen ist die Indikation zur interventionellen Behandlung gegeben. Bei valvulärer Stenose kann mittels Ballonkatheter eine Valvuloplastie mit Kommissureneröffnung erfolgen. Bei supravalvulärer Stenose werden Dilatation und Stenteinlage durchgeführt. Nur bei erfolgloser Ballonvalvuloplastie oder dysplastischer Klappe wird eine chirurgische Valvulotomie oder ein Klappenersatz vorgenommen.

10.4.2 Fallot-Tetralogie

10.4.2 Fallot-Tetralogie

▶ Definition.

▶ Definition. Als Fallot-Tetralogie bezeichnet man die Kombination aus einem großen **Ventrikelseptumdefekt**, einer meist **infundibulären Pulmonalstenose**, einer sekundären **rechtsventrikulären Hypertrophie** und einer das Ventrikelseptum **überreitenden Aorta** (s. Abb. **A-10.1**). Bei zusätzlichem **Vorhofseptumdefekt** besteht eine Fallot-Pentalogie.

Epidemiologie: Bei ca. 10 % der angeborenen Herzfehler liegt eine Fallot-Fehlbildung vor.

Ätiologie: 15 % = 22q11-Deletion.

Pathogenese: Es entstehen verminderte Lungendurchblutung und Rechts-links-Shunt.

Klinik: Im Erwachsenenalter wird sehr selten eine unoperierte Fallot-Tetralogie diagnostiziert. Palliativ operierte Patienten zeigen eine leichte Zyanose, korrektiv therapierte Patienten evtl. Belastungsdyspnoe und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit.

Epidemiologie: Bei 10 % aller angeborenen Herzfehler liegt eine Fallot-Fehlbildung vor, davon sind 17 % Pentalogien. Das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen.

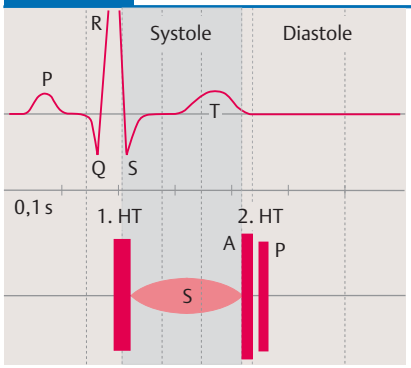
Ätiologie: Bei 15 % der Patienten liegt eine Deletion 22q11 vor.

Pathogenese: Durch die Pulmonalstenose kommt es zu verminderter Lungenperfusion, rechtsventrikulärer Hypertrophie und einem Rechts-links-Shunt über den meist großen und hochsitzenden VSD.

Klinik: Im Erwachsenenalter wird heute nur noch bei sehr wenigen unoperierten Patienten eine Fallot-Tetralogie diagnostiziert. Bei palliativ operierten Patienten zeigt sich eine leichte Zyanose, Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz sowie einer pulmonalen Drucksteigerung. Bei korrektiv therapierten Patienten können als Restsymptome eine Belastungsdyspnoe und eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bestehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-10.10 Befunde bei Fallot-Tetralogie



a



b

a Auskultation bei nicht operierten Patienten: 1. HT = 1. Herzton, S = raues Systolikum (entsteht an der Pulmonalklappe), A, P = aortale und pulmonale Komponenten des gespaltenen 2. Herztons (2. HT).

b Röntgen-Thorax: Das Herz ist durch den vergrößerten rechten Ventrikel nach links verbreitert und weist eine typische „Holzschuh"-Form auf. Die Lungengefäßzeichnung ist vermindert. (aus: Staatz G et al.: Pareto-Reihe Radiologie. Kinderradiologie, Thieme; 2006)

Diagnostik: Auskultatorisch hört man bei unoperierten Patienten ein **raues, spindelförmiges Systolikum** mit P. m. über dem 3.–4. ICR links parasternal als Ausdruck der Pulmonalstenose (Abb. **A-10.10a**). Der Pulmonalklappenschlusston ist abgeschwächt.

Charakteristisch für das **EKG** sind ein Rechtstyp, P-pulmonale sowie **Rechtsherzhypertrophiezeichen** (hohe R-Zacken in V_1, tiefe S-Zacken in V_5). Herzrhythmusstörungen kommen häufiger vor als in der Normalbevölkerung.

Radiologische Befunde: Im Kindesalter entwickelt sich bei normal großem Herz eine typische **„Holzschuh"-Form** des **Herzens** („cœur en sabot") mit ausgeprägter Herztaille infolge der Pulmonalishypoplasie und angehobener Herzspitze infolge der rechtsventrikulären Hypertrophie (Abb. **A-10.10b**). Die **Lungengefäßzeichnung** ist **vermindert**.

Bei nicht operierten Patienten können im **Echokardiogramm** die meist infundibuläre Pulmonalstenose, der VSD, die „reitende Aorta" und das Ausmaß der rechtsventrikulären Hypertrophie dargestellt werden. Nach einer operativen Korrektur ist vor allem die Beurteilung einer weiter bestehenden Pulmonalinsuffizienz von Bedeutung. Häufig wird auch die **MRT** eingesetzt. Die Widerstands- und morphologischen Verhältnisse werden mittels **Herzkatheteruntersuchung** und **Angiokardiografie** bestimmt.

Differenzialdiagnose: Alle zyanotischen Herzfehler mit verminderter Lungenperfusion sind zu berücksichtigen.

Therapie: Bei der primären Korrekturoperation im Alter von 1 Jahr wird der VSD durch einen Kunststoff-Patch verschlossen und die rechtsventrikuläre Obstruktion möglichst beseitigt. Ist eine **frühzeitige primäre Korrektur** z. B. wegen hypoplastischer Lungengefäße nicht möglich, wird palliativ der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt erweitert oder ein Shunt zwischen Aorta oder A. subclavia und der A. pulmonalis angelegt (klassische Blalock-Taussig-Anastomose oder entsprechende Modifikationen). Auch Stenting eines offenen Ductus Botalli oder des rechtsventrikulären Ausflusstrakts sind eine Palliativ-Option.

Verlauf und Prognose: Bei Rechtsherzbelastung kann sich eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln. Die mittlere Lebenserwartung ohne Operation beträgt ca. 12 Jahre. Bei rechtzeitiger Operation ist die Lebenserwartung annähernd normal.

10.4.3 Ebstein-Anomalie

Bei der Ebstein-Anomalie ist der Ansatz des septalen und posterioren Trikuspidalklappensegels in den rechten Ventrikel verlagert (s. Abb. **A-10.1**). Meist bestehen eine Trikuspidalinsuffizienz und ein ASD, sodass ein Rechts-links-Shunt resultieren kann. Der rechte Vorhof ist dilatiert. Die Diagnose wird in der Regel echokardiografisch gestellt. Oft findet sich gleichzeitig ein WPW-Syndrom (S. 141). Häufig werden die Patienten erst durch Auftreten von Herzrhythmusstörungen symptomatisch. Therapeutisch ist bei schweren Formen der Anomalie, insbesondere bei höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Rechtsherzbelastung, eine operative Korrektur indiziert.

Diagnostik: Auskultatorisch besteht ein **raues Systolikum** mit P. m. im 3./4. ICR links parasternal (s. Abb. **A-10.10a**).

Im **EKG** bestehen oft Zeichen der **Rechtsherzbelastung**.

Radiologische Befunde: Das **Herz** weist eine **„Holzschuh"-Form** auf („cœur en sabot", Abb. **A-10.10b**). Die **Lungengefäßzeichnung** ist **vermindert**.

In **Echokardiogramm** und **MRT** wird die Morphologie der Herzfehler vor und nach Operation beurteilt. **Herzkatheter** und **Angiokardiografie** stellen die Widerstands- und morphologischen Verhältnisse dar.

Differenzialdiagnose: Alle zyanotischen Herzfehler mit Lungenperfusion ↓.

Therapie: Ziel ist eine **frühe operative Korrektur**. Ist dies nicht möglich, erfolgt eine palliative Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder eine Shunt-Anlage zwischen Aorta oder A. subclavia und A. pulmonalis. Auch Stenting eines offenen Ductus Botalli oder des rechtsventrikulären Ausflusstrakts sind eine Palliativ-Option.

Verlauf und Prognose: Es kann sich eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln. Ohne Operation ist die Prognose schlecht, mit Operation sehr gut.

10.4.3 Ebstein-Anomalie

Der Trikuspidalklappenansatz ist in den rechten Ventrikel verlagert (s. Abb. **A-10.1**), der rechte Vorhof vergrößert. Meist bestehen Trikuspidalinsuffizienz und ASD. Symptome treten oft erst durch Herzrhythmusstörungen auf. Bei schweren Formen ist die Operation indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

10.5 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: linkes Herz und Aorta

10.5.1 Aortenisthmusstenose

10.5 Klappen- und Gefäßfehlbildungen mit und ohne Kurzschluss: linkes Herz und Aorta

10.5.1 Aortenisthmusstenose

▶ Synonym.

▶ **Synonym.** Coarctatio aortae = CA

▶ Definition.

▶ **Definition.** Bei der Aortenisthmusstenose besteht eine Verengung der thorakalen Aorta am Übergang vom Aortenbogen zur Aorta descendens. Man unterscheidet nach dem Zeitpunkt der Manifestation zwischen der **infantilen** (früher präduktalen, s. Lehrbücher der Pädiatrie) und der **Erwachsenen-** (früher postduktalen) **Form**, auf die sich die folgenden Informationen beziehen.

Epidemiologie: Bei 7 % der angeborenen Herzfehler besteht eine Aortenisthmusstenose.

Epidemiologie: Die Aortenisthmusstenose macht ca. 7 % aller angeborenen Herzfehler aus. Das männliche Geschlecht ist doppelt so häufig betroffen wie das weibliche. Die Aortenisthmusstenose ist häufig mit anderen Fehlbildungen, besonders mit einer bikuspidalen Aortenklappe, assoziiert.

Pathogenese: Die Druckdifferenz zwischen prä- und poststenotischer Aorta wird meist durch ein **Kollateralsystem** reduziert.

Pathogenese: Der Ductus arteriosus Botalli ist meist verschlossen. Es entsteht eine Druckdifferenz zwischen prä- und poststenotischem Gefäßabschnitt. Häufig wird sie von einem deutlich ausgeprägten **Kollateralsystem** über die Aa. intercostales und mammariae herabgesetzt.

Klinik: Es kommt zu Kopfschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, Tinnitus und Kältegefühl an den Füßen.

Klinik: Bei wenig ausgeprägter Stenose besteht oft Beschwerdefreiheit bis zum Schulalter. Dann kommt es zu Kopfschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, Tinnitus, Kältegefühl an den Füßen und Claudicatio intermittens. Es entwickelt sich eine Herzinsuffizienz.

Diagnostik: Bei prästenotischem Abgang der A. subclavia ist die gesamte **obere Körperhälfte hyperton** und die **untere hypoton**. Bei poststenotischem Abgang der A. subclavia besteht eine **Blutdruckdifferenz zwischen rechtem und linkem Arm**.

Diagnostik: Palpatorisch fallen häufig ein Schwirren und verstärkte Pulsationen im Jugulum sowie über den Halsgefäßen auf. Die interkostalen Kollateralgefäße sind gelegentlich tastbar. Die Pulse an den Armen sind kräftig und an den unteren Extremitäten schwach. Bei prästenotischem Abgang der A. subclavia besteht eine **Hypertonie** der gesamten **oberen Körperhälfte**, bei **Hypotonie** der **unteren**. Geht die linke A. subclavia jenseits der Stenose ab, ist der Blutdruck am linken Arm ebenfalls niedrig; es besteht also eine **Blutdruckdifferenz zwischen rechtem und linkem Arm**.

▶ Merke.

▶ **Merke.** Der Blutdruck sollte an beiden Armen und einem Bein gemessen werden, um eine Aortenisthmusstenose nicht zu übersehen.

Auskultation: systolischer Klick und Systolikum im 3./4. ICR linksparasternal (Abb. **A-10.11a**).

Im Jugendalter zeigt sich eine Linksherzhypertrophie im **EKG**. **Röntgenologisch** sind **Rippenusuren** und eine **prominente Aorta ascendens** typisch.

Echokardiografie: Meist wird die linksventrikuläre Hypertrophie nachgewiesen, bei einigen Patienten auch die Stenose.

MRT und **digitale Subtraktionsangiografie** ermöglichen eine gute Darstellung der Stenose, in **Katheteruntersuchung** und **Angiografie** sind Morphologie und Hämodynamik zu beurteilen (Abb. **A-10.11b**).

Auskultatorisch hört man einen frühsystolischen Klick infolge der Aortendehnung und ein Mesosystolikum mit P. m. über dem 3.–4. ICR linksparasternal mit Fortleitung in den Rücken (Abb. **A-10.11a**).
Das **EKG** zeigt im Kindesalter häufig Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie, später Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie. Ab dem 6.–8. Lebensjahr lassen sich im **Röntgenbild Rippenusuren** infolge des Kollateralkreislaufs nachweisen. Die **Aorta ascendens** ist **prominent**.
Echokardiografisch ist meist eine linksventrikuläre Hypertrophie nachweisbar. Mithilfe der 2-dimensionalen Technik kann die Stenose bei einem Teil der Patienten dargestellt werden. Durch Doppleruntersuchung kann der Druckgradient bestimmt werden.
Mithilfe der **MRT** bzw. **digitalen Subtraktionsangiografie** ist die Stenose in der Regel gut darstellbar.
Durch **Herzkatheteruntersuchung** und **Aortografie** können die Stenose und gegebenenfalls begleitende Fehlbildungen dargestellt (Abb. **A-10.11b**) und der Druckgradient über der Stenose gemessen werden. Die Untersuchung erfolgt gleichzeitig mit Ballonangioplastie und Stent-Implantation.

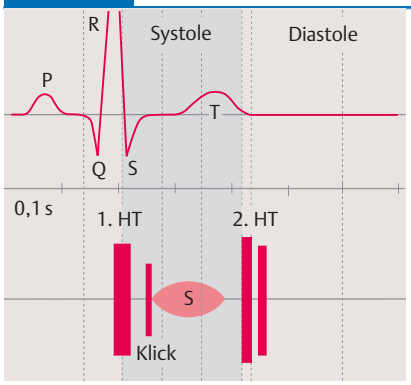
Differenzialdiagnose: Bei Hypertonie anderer Genese fehlt die Druckdifferenz zwischen den Extremitäten.

Differenzialdiagnose: arterielle Hypertonie anderer Genese. Dabei fehlt jedoch in der Regel die Druckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität.

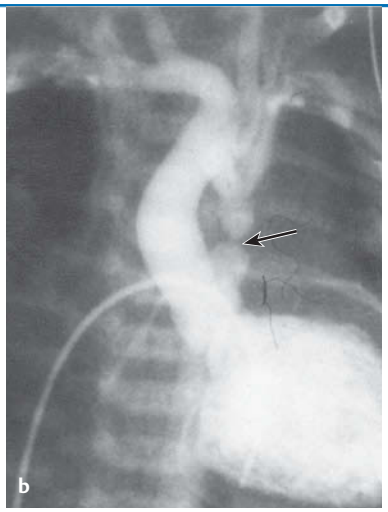
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-10.11 Befund bei Aortenisthmusstenose



a



b

a **Auskultation:** 1. HT = 1. Herzton, frühsystolischer „Klick", S = mittel- bis spätsystolisches Geräusch (P. m. 3./4. ICR links parasternal mit Fortleitung in den Rücken, das gelegentlich bis in die Diastole hineinreicht).

b **Herzkatheteruntersuchung:** typische Einengung des Aortenrohres im Isthmusbereich. (aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

A-10.11

Therapie: Ein systolischer Druckgradient zwischen oberer und unterer Körperhälfte > 20 mmHg oder eine arterielle Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie sind Operations- bzw. Interventionsindikationen. In den meisten Zentren wird heute bei geeigneten anatomischen Verhältnissen die Stent-Implantation der operativen Versorgung vorgezogen. Spätfolgen können Aneurysmen und Restenosen (bis zu 50 %) sein.
Die Behandlung mit End-zu-End-Anastomose oder Erweiterungsplastik sollte spätestens bis zum 6. Lebensjahr erfolgen.

Therapie: Ein Druckgradient zwischen oberer und unterer Körperhälfte oder eine arterielle Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie sind Indikationen zur Intervention bzw. Operation.

Verlauf und Prognose: Komplikationen sind Apoplex, Ruptur zerebraler und aortaler Aneurysmen, frühe Arteriosklerose, Herzinfarkt und Linksherzinsuffizienz. Das Endokarditisrisiko ist erhöht. Die mittlere Lebenserwartung liegt bei mittelgradiger Aortenisthmusstenose **ohne** Operation bei 30–35 Jahren. Bei rechtzeitiger Operation oder Stent-Implantation besteht eine normale Lebenserwartung. Erfolgt die operative Therapie nach dem Kleinkindesalter, bleibt die Hypertonie bei einigen Patienten lebenslang bestehen.

Verlauf und Prognose: Komplikationen sind Apoplex, Aneurysmaruptur, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz. Die mittlere Lebenserwartung bei mittelgradiger Stenose beträgt 30–35 Jahre, mit Operation oder Stent-Implantation kann sie normal sein.

► Klinischer Fall. Bei der Musterungsuntersuchung berichtet ein 18-Jähriger über gelegentliches Nasenbluten sowie häufige Kopfschmerzen und Schwindel. Der Blutdruck beträgt 160/90 mmHg beidseits. Die Pulse der Aa. femorales sind deutlich abgeschwächt. Der Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Körperhälfte beträgt etwa 40 mmHg und vergrößert sich deutlich bei körperlicher Belastung. Auskultatorisch fallen ein frühsystolischer Klick und ein Systolikum (P. m. 3.–4. ICR linksparasternal) mit Fortleitung in den Rücken auf. Die weitere Diagnostik wird stationär durchgeführt. Im Ruhe-EKG sind Zeichen der beginnenden linksventrikulären Hypertrophie sichtbar. Echokardiografisch wird der aufgrund der vorliegenden Befunde erhobene Verdacht auf eine Aortenisthmusstenose bestätigt. Der dopplerechokardiografisch ermittelte Druckgradient über der Stenose liegt bei 35 mmHg. Im MRT bestätigt sich der Befund. Dem Patienten wird eine Beseitigung der Stenose mittels Stent-Implantation empfohlen.

► Klinischer Fall.

10.5.2 Angeborene Aortenklappenstenose

10.5.2 Angeborene Aortenklappenstenose

► Definition. Bei der angeborenen **valvulären** Aortenklappenstenose besteht eine Einengung der Aortenklappe. Davon abzugrenzen ist die **supravalvuläre** Stenose, die oberhalb der Klappe zu einer Einengung führt. Die **subvalvuläre** Stenose ist entweder durch eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie (S. 181) oder durch eine membranöse Verdickung der Ausflussbahn des linken Ventrikels bedingt.

► Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Die valvuläre Aortenstenose kommt bei 3–6 % der Patienten mit kongenitalen Herzfehlern vor.

Epidemiologie: Eine kongenitale valvuläre Aortenstenose kommt bei 3–6 % der Patienten mit kongenitalen Herzfehlern vor und ist beim männlichen Geschlecht häufiger.

Pathogenese und Klinik: Die Aortenklappe kann uni-, bi- oder trikuspidal angelegt sein. Durch Stenosierung des Ausflusstraktes entstehen linksventrikuläre Hypertrophie und **Herzinsuffizienz**. Die Symptome sind Ermüdbarkeit, Schwindel, Belastungsdyspnoe, pektanginöse Beschwerden und Synkopen.

Pathogenese und Klinik: Die Aortenklappe kann unikuspidal, bikuspidal oder trikuspidal (physiologisch) angelegt sein. Durch die Einengung des Ausflusstraktes entsteht infolge der Druckbelastung des linken Ventrikels eine linksventrikuläre Hypertrophie und später eine linksventrikuläre Dilatation mit Zeichen der **Herzinsuffizienz**. Die valvuläre Aortenstenose bleibt lange asymptomatisch. Erste Symptome sind leichte Ermüdbarkeit, Schwindel und Belastungsdyspnoe sowie pektanginöse Beschwerden. Bei höhergradiger Stenose treten Synkopen unter Belastung auf.

Diagnostik: Im Jugulum ist häufig ein systolisches Schwirren tastbar. Auskultatorisch entwickelt sich ein **raues, systolisches Austreibungsgeräusch**.

EKG: Oft gibt es Zeichen linksventrikulärer Hypertrophie und linkspräkordiale Erregungsbildungsstörungen.

Röntgen-Thorax: Das Herz ist oft aortal konfiguriert.

Diagnostik: Oft ist der Herzspitzenstoß verbreitert und im Jugulum ein systolisches Schwirren tastbar. Auskultatorisch entwickelt sich meist erst im Laufe der Jahre ein **raues, systolisches Austreibungsgeräusch** mit P. m. im 2. ICR rechtsparasternal, welches in die Karotiden fortgeleitet wird.
EKG: Die häufig im EKG vorhandenen Zeichen linksventrikulärer Hypertrophie korrelieren nicht immer mit dem Schweregrad der Stenose. Linkspräkordiale Erregungsbildungsstörungen sprechen für eine höhergradige Stenose.
Röntgen-Thorax: Das Herz ist oft normal groß oder nur geringfügig vergrößert und aortal konfiguriert. Meist ist eine poststenotische Erweiterung der Aorta ascendens nachweisbar.

Echokardiografie: Methode der Wahl zur Beurteilung der Klappenmorphologie, des Ausmaßes und der Form der ventrikulären Hypertrophie sowie der Pumpfunktion. Mit der Echokardiografie werden die Klappenöffnungsfläche und der **Druckgradient** über der Stenose bestimmt.

Echokardiografie: Methode der Wahl zur Beurteilung von Klappenmorphologie, Ausmaß und Form der ventrikulären Hypertrophie sowie Pumpfunktion. Es werden die Klappenöffnungsfläche und der Druckgradient über der Stenose bestimmt, die Aufschluss über den Schweregrad der Stenose geben. Bei normaler Auswurfleistung gilt:
Bei mittlerem Gradienten < 30 mmHg besteht eine leichte Stenose, bei 30–49 mmHg eine mittelgradige Stenose und bei ≥ 50 mmHg eine hochgradige Stenose.
Eine kritische Einengung der Aortenklappenöffnungsfläche besteht unter 0,5 cm^2/m^2 Körperoberfläche.

Herzkatheter: Bei Patienten ab 40 Jahren mit entsprechender Risikokonstellation wird meist eine präoperative Koronarangiografie durchgeführt.

Herzkatheter: Mit der Herzkatheteruntersuchung kann grundsätzlich eine hämodynamische Untersuchung mit Bestimmung des Druckgradienten über der Herzklappe erfolgen. Diese Technik wurde jedoch weitgehend von der Echokardiografie verdrängt.
Bei Patienten ab 40 Jahren wird bei entsprechender Risikokonstellation meist präoperativ eine Koronarangiografie durchgeführt, um eine evtl. bestehende KHK und Koronaranomalien zu erfassen.

Differenzialdiagnose: Aortenisthmusstenose, Ventrikelseptumdefekt.

Differenzialdiagnose: Die Aortenisthmusstenose ist zu berücksichtigen. Bei kleinen subvalvulären Stenosen ist differenzialdiagnostisch an einen kleinen Ventrikelseptumdefekt zu denken.

Therapie: Konservative Therapie bei niedriggradigen Stenosen. Bei höher- und hochgradigen symptomatischen Stenosen werden Aortenklappenvalvuloplastie und operative Verfahren durchgeführt.

Therapie: Niedriggradige asymptomatische Stenosen werden konservativ behandelt. Bei höher- und hochgradigen valvulären Stenosen wird gelegentlich eine Aortenklappenvalvuloplastie durchgeführt, bei der die Klappe durch einen Ballonkatheter gedehnt wird. Eine Indikation zur Operation (Kommissurotomie, Klappenersatz, Resektion des stenosierenden Gewebes) ist bei allen symptomatischen Patienten und bei einem mittleren Druckgradienten > 50 mmHg gegeben.

Verlauf und Prognose: Unikuspidale Klappen verursachen häufig früh Symptome. Bei bikuspidalen und trikuspidalen Klappen treten Symptome meist erst im Erwachsenenalter auf.

Verlauf und Prognose: Unikuspidale Klappen verursachen häufig schon im ersten Lebensjahr Zeichen der Ausflusstraktobstruktion. Biskuspidale und trikuspidale Klappen werden nicht immer symptomatisch. Bei Kindern und Jugendlichen kompensiert ein hypertrophierter Ventrikel häufig die Stenose. Symptome treten meist erst nach Kalzifikation der Klappe im Erwachsenenalter auf.

Komplikationen: plötzlicher Herztod.

Komplikationen: Ein plötzlicher Herztod tritt fast ausschließlich bei vorher symptomatischen Patienten auf.

► Merke.

► Merke. Bei einer höhergradigen Aortenklappenstenose sollten starke körperliche Anstrengungen wegen der Gefahr der **Synkope** vermieden werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

10.5.3 Angeborene Mitralklappenfehler

Die angeborenen Mitralklappenfehler sind im Gegensatz zu den erworbenen Mitralvitien fast immer subvalvulär. Isolierte angeborene Mitralklappenfehler sind selten. Die Symptomatik gleicht der der erworbenen Vitien (S. 215). Die Therapie ist operativ.

10.6 Fehlbildungen des Ursprungs und der Einmündung der großen Gefäße

10.6.1 Transposition der großen Gefäße

Bei der Transposition der großen Gefäße (TGA) **entspringt** die **Aorta** aus dem **rechten Ventrikel** und die **A. pulmonalis** aus dem **linken Ventrikel**. Somit sind System- und Lungenkreislauf getrennt. Diese Entwicklungsstörung ist nur dann mit dem Leben vereinbar, wenn gleichzeitig ein ASD (S. 192), VSD (S. 195) oder persistierender Ductus arteriosus Botalli (S. 197) besteht. Die Transposition der großen Gefäße ist der zweithäufigste zyanotische Herzfehler und liegt bei ca. 4 % aller angeborenen Herzfehler vor. Bei den Patienten tritt innerhalb der ersten Lebenstage eine **zentrale Zyanose** auf. Zudem zeigen sich rasch Zeichen der **Herzinsuffizienz**. Wesentliche diagnostische Hinweise ergeben sich aus dem echokardiografischen Befund und aus der Herzkatheteruntersuchung. Therapeutisch wird Prostaglandin E appliziert, um den Ductus arteriosus Botalli offen zu halten. Mittels Herzkatheter kann eine Ballonatrioseptostomie nach Rashkind erfolgen. Dabei wird durch den Ballonkatheter ein Shunt auf Vorhofebene hergestellt. Die Therapie der Wahl ist die Korrektur durch eine arterielle Switch-Operation, bei der die großen Gefäße auf die dazugehörigen Ventrikel gesetzt werden. Die Koronararterien müssen hierbei transferiert werden. Bei der korrigierten Transposition (sog. Levo-TGA oder L-TGA) sind zusätzlich der rechte und der linke Ventrikel vertauscht.

10.7 Lageanomalien des Herzens

Lageanomalien wie der **Situs inversus partialis (thoracalis)** oder der **Situs inversus totalis** (mit Inversion der Bauchorgane) haben keine hämodynamische Bedeutung. Die klinische Symptomatik erworbener Erkrankungen kann jedoch unterschiedlich sein (z. B. strahlt der Angina-pectoris-Schmerz bei Situs inversus meist in die rechte Schulter und in den rechten Arm aus). Der Situs inversus ist gehäuft mit komplexen Herzfehlern assoziiert.

10.5.3 Angeborene Mitralklappenfehler

Symptomatik und Therapie gleichen denen der erworbenen Vitien (S. 215).

10.6 Fehlbildungen des Ursprungs und der Einmündung der großen Gefäße

10.6.1 Transposition der großen Gefäße

Die **Aorta entspringt** aus dem **rechten Ventrikel**, die **A. pulmonalis** aus dem **linken Ventrikel**. Lebensfähigkeit besteht nur bei einem weiteren Herzfehler mit Shunt. Die Transposition liegt in 4 % aller angeborenen Herzfehler vor. Meist besteht eine **zentrale Zyanose**.
Es entwickelt sich rasch eine **Herzinsuffizienz**. Diagnostisch wesentlich sind die Echokardiografie und Herzkatheteruntersuchung. Die Therapie der Wahl ist die arterielle Switch-Operation.

10.7 Lageanomalien des Herzens

Die meisten Lageanomalien des Herzens (z. B. **Situs inversus**) haben keine hämodynamische Bedeutung. Die Symptomatik (z. B. Angina pectoris) kardialer Erkrankungen kann jedoch unterschiedlich sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© ingenium-design.de / Fotolia.com

11 Erworbene Herzklappenfehler

11.1 Einleitung 206
11.2 Aortenstenose 208
11.3 Aorteninsuffizienz 213
11.4 Mitralinsuffizienz 215
11.5 Mitralstenose 220
11.6 Trikuspidalinsuffizienz 223
11.7 Trikuspidalstenose 224
11.8 Pulmonalinsuffizienz 225
11.9 Pulmonalstenose 226
11.10 Kombinierte Vitien und Erkrankung mehrerer Klappen 226

*R. Brandt, W.-K. Kim, Ch. W. Hamm, T. Dill**

11.1 Einleitung

11.1.1 Allgemeines

Während bis zum Ende des 20. Jahrhunderts die rheumatische Karditis die häufigste Ursache von erworbenen Klappenfehlern war, stehen heute **degenerative Prozesse** im Vordergrund. Erworbene Klappenfehler entstehen meist **chronisch**, selten akut. Häufig liegt eine Kombination von Stenose und Insuffizienz vor. Eine aus einem Klappenfehler resultierende Volumenbelastung wird längerfristig oft besser toleriert als eine Druckbelastung. Bei den **akut** entstandenen Vitien handelt es sich meist um Klappeninsuffizienzen, die durch Klappenperforation (z. B. Endokarditis) oder Papillarmuskelabriss (mechanische Frühkomplikation eines Myokardinfarkts) bedingt sind. Die Beurteilung der subjektiven Leistungseinschränkung erfolgt nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) durch Einstufung von Symptomen und Belastbarkeit in 4 Schweregrade (s. Tab. **A-6.5**.). Nach den neuen Leitlinien besteht bei Patienten mit degenerativen oder rheumatischen Klappenfehlern keine Indikation mehr für eine Endokarditisprophylaxe.

11.1.2 Diagnostik

Neben einer gründlichen **Anamnese** erfolgt die Diagnose von Herzklappenfehlern durch die **körperliche Untersuchung** mit Inspektion des Jugularvenenpulses, Palpation der arteriellen Pulse sowie des Präkordiums zur Beurteilung des Herzspitzenstoßes und Erkennung eines präkordialen Schwirrens sowie durch Auskultation von Herztönen und Herzgeräuschen. Zur genauen Quantifizierung von Vitien gehören zusätzlich **apparative Untersuchungen**.

Ein routinemäßiges **EKG** ermöglicht die Diagnose von begleitenden Rhythmusstörungen und gibt Hinweise zur Größe der Vorhöfe und Hypertrophie der Ventrikel. Ein **Belastungs-EKG** kann bei vermeintlich asymptomatischen Patienten eine latente Belastungsinsuffizienz aufdecken und Anhaltspunkte für eine begleitende KHK liefern. Das **Thorax-Röntgenbild** gibt Aufschluss über Veränderungen der Herzhöhlen und großen Gefäße (Aorta, Pulmonalarterien) sowie eine Beteiligung der Lungenstrombahn (Abb. **A-11.1**). Die **Echokardiografie** gilt heutzutage als Goldstandard in der Vitiendiagnostik und erlaubt neben einer morphologisch-pathologischen Beurteilung der Herzklappen eine genaue Quantifizierung des Schweregrads von Vitien mittels **Dopplerechokardiografie**. Zusätzlich werden wichtige Daten zur Größe und Funktion der Herzhöhlen gewonnen. Außerdem können das Herzzeitvolumen und der pulmonalarterielle Druck errechnet werden. Mit **MRT** und **CT** stehen weitere bildgebende Verfahren zur Verfügung, die allerdings nicht routinemäßig eingesetzt werden müssen. Im Allgemeinen ist eine **Herzkatheteruntersuchung** nur noch zur präoperativen Koronardiagnostik bei bestehender Indikation zur operativen Therapie indiziert. Allerdings kann eine Rechts-/Linksherzkatheteruntersuchung bei eingeschränkter echokardiografischer Bildqualität oder einer Diskrepanz zwischen der Symptomatik und dem nichtinvasiv ermittelten Schweregrad nützlich sein. Im Allgemeinen sollten **nichtinvasive Kontrolluntersuchungen** bei asymptomatischen Pa-

11.1 Einleitung

11.1.1 Allgemeines

Erworbene Klappenfehler entstehen meist **chronisch** aufgrund von **degenerativen Prozessen**. Häufig liegt eine Kombination von Stenose und Insuffizienz vor. **Akut** entstandene Vitien sind meist durch Klappenperforation oder Papillarmuskelabriss bedingt. Die Beurteilung der subjektiven Leistungseinschränkung erfolgt nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (s. Tab. **A-6.5**).

11.1.2 Diagnostik

Nach gründlicher **Anamnese** erfolgt die **körperliche Untersuchung** mit Inspektion (Jugularvenenpuls), Palpation (arterielle Pulse, Präkordium) und Auskultation des Herzens. Der Quantifizierung dienen **apparative Untersuchungen**.

Im **EKG** können sich HRST oder Hypertrophiezeichen zeigen. Ein **Belastungs-EKG** kann eine Belastungsinsuffizienz oder begleitende KHK aufdecken. Das **Thorax-Röntgenbild** gibt Aufschluss über Veränderungen der Herzhöhlen und großen Gefäße (Abb. **A-11.1**). Die **Echokardiografie** erlaubt eine Beurteilung der Herzklappen und eine Quantifizierung des Schweregrads von Vitien mittels **Dopplerechokardiografie**. **MRT** und **CT** müssen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Die **Herzkatheteruntersuchung** ist vor allem präoperativ indiziert. **Nichtinvasive Kontrolluntersuchungen** sollten bei asymptomatischen Patienten mit normaler linksventrikulärer EF und schweren Vitien alle 6 Monate, bei mittel- und leichtgradigen Vitien alle 2 Jahre erfolgen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© ingenium-design.de / Fotolia.com

11 Erworbene Herzklappenfehler

11.1 Einleitung 206
11.2 Aortenstenose 208
11.3 Aorteninsuffizienz 213
11.4 Mitralinsuffizienz 215
11.5 Mitralstenose 220
11.6 Trikuspidalinsuffizienz 223
11.7 Trikuspidalstenose 224
11.8 Pulmonalinsuffizienz 225
11.9 Pulmonalstenose 226
11.10 Kombinierte Vitien und Erkrankung mehrerer Klappen 226

*R. Brandt, W.-K. Kim, Ch. W. Hamm, T. Dill**

11.1 Einleitung

11.1.1 Allgemeines

Während bis zum Ende des 20. Jahrhunderts die rheumatische Karditis die häufigste Ursache von erworbenen Klappenfehlern war, stehen heute **degenerative Prozesse** im Vordergrund. Erworbene Klappenfehler entstehen meist **chronisch**, selten akut. Häufig liegt eine Kombination von Stenose und Insuffizienz vor. Eine aus einem Klappenfehler resultierende Volumenbelastung wird längerfristig oft besser toleriert als eine Druckbelastung. Bei den **akut** entstandenen Vitien handelt es sich meist um Klappeninsuffizienzen, die durch Klappenperforation (z. B. Endokarditis) oder Papillarmuskelabriss (mechanische Frühkomplikation eines Myokardinfarkts) bedingt sind. Die Beurteilung der subjektiven Leistungseinschränkung erfolgt nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) durch Einstufung von Symptomen und Belastbarkeit in 4 Schweregrade (s. Tab. **A-6.5**.). Nach den neuen Leitlinien besteht bei Patienten mit degenerativen oder rheumatischen Klappenfehlern keine Indikation mehr für eine Endokarditisprophylaxe.

11.1.2 Diagnostik

Neben einer gründlichen **Anamnese** erfolgt die Diagnose von Herzklappenfehlern durch die **körperliche Untersuchung** mit Inspektion des Jugularvenenpulses, Palpation der arteriellen Pulse sowie des Präkordiums zur Beurteilung des Herzspitzenstoßes und Erkennung eines präkordialen Schwirrens sowie durch Auskultation von Herztönen und Herzgeräuschen. Zur genauen Quantifizierung von Vitien gehören zusätzlich **apparative Untersuchungen**.

Ein routinemäßiges **EKG** ermöglicht die Diagnose von begleitenden Rhythmusstörungen und gibt Hinweise zur Größe der Vorhöfe und Hypertrophie der Ventrikel. Ein **Belastungs-EKG** kann bei vermeintlich asymptomatischen Patienten eine latente Belastungsinsuffizienz aufdecken und Anhaltspunkte für eine begleitende KHK liefern. Das **Thorax-Röntgenbild** gibt Aufschluss über Veränderungen der Herzhöhlen und großen Gefäße (Aorta, Pulmonalarterien) sowie eine Beteiligung der Lungenstrombahn (Abb. **A-11.1**). Die **Echokardiografie** gilt heutzutage als Goldstandard in der Vitiendiagnostik und erlaubt neben einer morphologisch-pathologischen Beurteilung der Herzklappen eine genaue Quantifizierung des Schweregrads von Vitien mittels **Dopplerechokardiografie**. Zusätzlich werden wichtige Daten zur Größe und Funktion der Herzhöhlen gewonnen. Außerdem können das Herzzeitvolumen und der pulmonalarterielle Druck errechnet werden. Mit **MRT** und **CT** stehen weitere bildgebende Verfahren zur Verfügung, die allerdings nicht routinemäßig eingesetzt werden müssen. Im Allgemeinen ist eine **Herzkatheteruntersuchung** nur noch zur präoperativen Koronardiagnostik bei bestehender Indikation zur operativen Therapie indiziert. Allerdings kann eine Rechts-/Linksherzkatheteruntersuchung bei eingeschränkter echokardiografischer Bildqualität oder einer Diskrepanz zwischen der Symptomatik und dem nichtinvasiv ermittelten Schweregrad nützlich sein. Im Allgemeinen sollten **nichtinvasive Kontrolluntersuchungen** bei asymptomatischen Pa-

11.1 Einleitung

11.1.1 Allgemeines

Erworbene Klappenfehler entstehen meist **chronisch** aufgrund von **degenerativen Prozessen**. Häufig liegt eine Kombination von Stenose und Insuffizienz vor. **Akut** entstandene Vitien sind meist durch Klappenperforation oder Papillarmuskelabriss bedingt. Die Beurteilung der subjektiven Leistungseinschränkung erfolgt nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (s. Tab. **A-6.5**).

11.1.2 Diagnostik

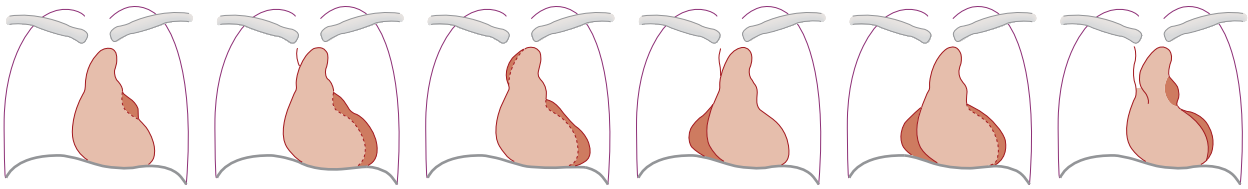
Nach gründlicher **Anamnese** erfolgt die **körperliche Untersuchung** mit Inspektion (Jugularvenenpuls), Palpation (arterielle Pulse, Präkordium) und Auskultation des Herzens. Der Quantifizierung dienen **apparative Untersuchungen**.

Im **EKG** können sich HRST oder Hypertrophiezeichen zeigen. Ein **Belastungs-EKG** kann eine Belastungsinsuffizienz oder begleitende KHK aufdecken. Das **Thorax-Röntgenbild** gibt Aufschluss über Veränderungen der Herzhöhlen und großen Gefäße (Abb. **A-11.1**). Die **Echokardiografie** erlaubt eine Beurteilung der Herzklappen und eine Quantifizierung des Schweregrads von Vitien mittels **Dopplerechokardiografie**. **MRT** und **CT** müssen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Die **Herzkatheteruntersuchung** ist vor allem präoperativ indiziert. **Nichtinvasive Kontrolluntersuchungen** sollten bei asymptomatischen Patienten mit normaler linksventrikulärer EF und schweren Vitien alle 6 Monate, bei mittel- und leichtgradigen Vitien alle 2 Jahre erfolgen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-11.1 Charakteristische Veränderungen der Herzkonfiguration bei erworbenen Herzfehlern



tienten mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion und schweren Vitien alle 6 Monate, bei mittel- und leichtgradigen Vitien alle 2 Jahre erfolgen.

11.1.3 Therapie

Zur **medikamentösen Therapie** stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, deren Indikation vom zugrunde liegenden Vitium abhängt. Es gibt keine allgemeinen Empfehlungen, da ein und dasselbe Medikament bei einem Vitium nützlich und bei einem anderen schädlich sein kann. Zum Beispiel verbessert ein Betablocker durch seine negativ chronotrope Wirkung die Füllung des linken Ventrikels bei einer Mitralstenose, während unter bradykardisierenden Medikamenten bei der Aorteninsuffizienz das Regurgitationsvolumen und der linksventrikuläre enddiastolische Druck zunehmen. Eine medikamentöse Therapie kann als flankierende Maßnahme die Symptomatik verbessern; eine kurative Therapie erfordert ein operatives oder interventionelles Vorgehen.

Die Empfehlung zum **operativen Vorgehen** ist abhängig vom Klappenvitium, im Allgemeinen wird sie beim Auftreten von Symptomen gegeben. Allerdings profitieren – insbesondere bei schwerer Mitralinsuffizienz – auch beschwerdefreie Patienten, wenn bestimmte echokardiografische Kriterien vorliegen. Schließlich sollte auch der Patientenwunsch berücksichtigt werden. Bei der **Klappenrekonstruktion** wird meist eine bessere Hämodynamik erreicht. Deshalb ist sie, wenn anatomisch möglich, dem Klappenersatz vorzuziehen.

Beim Klappenersatz werden mechanische oder biologische **Klappenprothesen** verwendet (Abb. **A-11.2**). Bei den **mechanischen** Prothesen kommen am häufigsten Doppelflügelklappenprothesen (z. B. St.-Jude-Medical, Carbomedics) mit verbesserten hämodynamischen Eigenschaften zum Einsatz. Der Vorteil mechanischer Prothesen ist eine nahezu unbegrenzte Lebensdauer. Nachteilig ist die lebenslang notwendige Antikoagulation, um **thromboembolische Komplikationen** zu vermeiden. Bei künstlichen Mitralklappen beträgt der INR-Zielwert (INR = International Normalized Ratio) 3,0 und bei Aortenkunstklappen 2,5. Generell ist das Thromboserisiko bei Aortenkunstklappen geringer als bei Mitralkunstklappen und am höchsten bei Trikuspidalkunstklappen. Bei adäquater und besonders bei zu intensiver Dauerantikoagulation besteht ein **Blutungsrisiko**. Obwohl ein höheres Lebensalter kein unabhängiger Risikofaktor für ein erhöhtes Blutungsrisiko ist, treten zerebrovaskuläre, renale und hepatische Begleiterkrankungen häufiger auf, die für ein erhöhtes Blutungsrisiko verantwortlich sind. An mechanischen Klappen kann es zur **intravasalen Hämolyse** mit LDH-Anstieg, Haptoglobinabfall und Retikulozytenanstieg kommen. Bei ausgeprägter Hämolyse fällt der Hämoglobinwert ab.

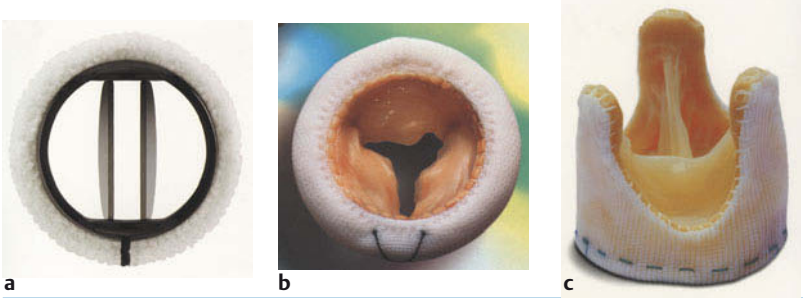
11.1.3 Therapie

Die **medikamentöse Therapie** wird abhängig vom Vitium gewählt. Sie kann als flankierende Maßnahme die Symptomatik verbessern; eine kurative Therapie erfordert operatives oder interventionelles Vorgehen.

Die Empfehlung zum **operativen Vorgehen** ist im Allgemeinen bei Symptomen gegeben. Die **Klappenrekonstruktion** ist dem Klappenersatz vorzuziehen, da sie meist eine bessere Hämodynamik bewirkt.

Beim Klappenersatz werden mechanische oder biologische **Klappenprothesen** verwendet (Abb. **A-11.2**). Der Vorteil **mechanischer** Prothesen liegt in der nahezu unbegrenzten Lebensdauer, der Nachteil in der lebenslangen Antikoagulation mit **Blutungsrisiko** zur Vermeidung **thromboembolischer Komplikationen**. An mechanischen Klappen kann es zur **intravasalen Hämolyse** kommen.

A-11.2 Häufig verwendete Herzklappenprothesen



a Mechanisch (Doppelflügel).
b + c Biologisch (Heterograft): konventionell mit einem Stentgerüst bzw. gerüstfrei, vorgesehen für Aortenposition.

(aus: Hirner A., Weise K.: Chirurgie, Thieme; 2008)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei älteren Patienten werden **biologische** Klappenprothesen ohne Antikoagulation vom Schwein/Rind oder humanen Spendern bevorzugt (s. Abb. **A-11.2**). Vorwiegend bei jüngeren Patienten und Dialysepatienten degenerieren die Klappen schneller, sodass ein erneuter Klappenersatz notwendig werden kann.

Beide Prothesenarten können zu **paravalvulären Lecks** mit Klappeninsuffizienz führen, die evtl. eine Reoperation und postoperative Kontrolle erfordern. Bei Bioprothesen jährliche echokardiografische Untersuchung empfohlen. Patienten mit Klappenprothesen sollten besonders bei zahnärztlichen Eingriffen eine **Endokarditisprophylaxe** (S. 172) erhalten.

Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter (ab 65–70 Jahren) werden bevorzugt mit **biologischen** Klappenprothesen ohne Notwendigkeit zur Antikoagulation versorgt, die aus Klappen oder Perikard vom Schwein oder Rind (Xenograft) oder aus Klappen von humanen Spendern (Homograft) hergestellt werden (s. Abb. **A-11.2**). Allerdings kommt es besonders bei jüngeren Patienten und bei Dialysepatienten zu einer beschleunigten Degeneration mit der Notwendigkeit eines erneuten Klappenersatzes. Trotzdem kann es z. B. bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch sinnvoll sein, eine biologische Kunstklappe zu verwenden, da es unter Kumarin-Therapie zu einer erhöhten Rate kindlicher Missbildungen kommt.
Bei beiden Klappenprothesenarten treten gelegentlich **paravalvuläre Lecks** auf, die zu einer Insuffizienz der jeweiligen Klappe führen und manchmal eine Reoperation erforderlich machen. Nach einer postoperativen Kontrolluntersuchung brauchen mechanische Prothesen nach neueren Leitlinien nicht routinemäßig echokardiografisch kontrolliert werden. Bei Bioprothesen mit einem etwas höheren Risiko für degenerative Veränderungen werden ab dem 1. Jahr echokardiografische Untersuchungen empfohlen. Patienten mit Klappenprothesen haben ein **erhöhtes Endokarditisrisiko** und sollten daher bei unsterilen Eingriffen (z. B. Zahnbehandlung) eine **Endokarditisprophylaxe** (S. 172) erhalten.

▶ Merke.

▶ Merke. Mechanische Kunstklappen haben eine lange Lebensdauer, erfordern aber eine dauerhafte Antikoagulation. Da biologische Klappen keine Antikoagulation erfordern, werden sie heute ab einem Alter von 65–70 Jahren bevorzugt, führen aber besonders bei jüngeren (< 60 Jahren) und dialysepflichtigen Patienten zu einer vorzeitigen Degeneration.

11.2 Aortenstenose

▶ Definition.

▶ Definition. Eine Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn kann bedingt sein durch eine subvalvuläre, valvuläre oder supravalvuläre Obstruktion.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Aortenstenose ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt.

Valvuläre Stenose: Die **kongenitale bikuspidale Klappe** (S. 203) ist die häufigste Ursache für eine Aortenstenose bei Patienten < 55 Jahren. Bei Geburt ist die Klappe nicht stenotisch, erst später kommt es zu Klappenfibrose und -verkalkung.

Die **degenerative** Aortenklappenstenose ist im Alter > 55 Jahre häufiger.

Beim selteneren **postrheumatischen** Typ fusionieren und verkalken die Klappensegel. Begleitend liegt immer ein Mitralklappenfehler vor.

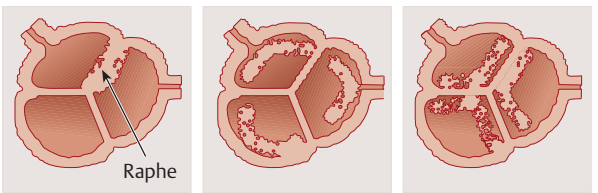
Siehe Abb. **A-11.3**.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Aortenstenose ist nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt.

- **Valvuläre Stenose:** Die **kongenitale bikuspidale Klappe** (S. 203) ist die häufigste Ursache für eine Aortenstenose im Alter bis zu 55 Jahren. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Klappe nicht stenotisch, erst mit der Zeit kommt es durch die hämodynamische Belastung zu einer progressiven Fibrosierung und Verkalkung der Klappensegel. Im fortgeschrittenen Stadium ist es oft schwierig, dieses angeborene Vitium von den beiden folgenden Aortenklappenstenosen zu unterscheiden.
- Die **degenerative** Aortenklappenstenose ist die häufigste Form im Alter über 55 Jahre. Die anatomisch normale trikuspidale Klappe ist deutlich verkalkt. Meist liegt gleichzeitig eine leichte Aorteninsuffizienz vor.
- Der **postrheumatische** Typ tritt in der westlichen Welt deutlich seltener auf, er manifestiert sich im Alter von 40–60 Jahren. Dabei kommt es bei einer ursprünglich unauffälligen Klappe zu einer Fusion der Klappensegel und sekundären Verkalkung. Begleitend liegen immer eine Aorteninsuffizienz und ein Mitralklappenfehler vor.

Die unterschiedlichen pathologischen Veränderungen sind in Abb. **A-11.3** dargestellt.

A-11.3 Schematische Darstellung von pathogenetischen Veränderungen einer stenosierten Aortenklappe



a kongenital bikuspid **b** degenerativ **c** postrheumatisch

a Eine kongenitale bikuspidale Aortenklappe entsteht durch eine fehlende embryonale Separation zweier Segel. Der degenerative Prozess mit Fibrosierung und Verkalkung beginnt oft an der Fusionsnaht (Raphe).
b Bei der degenerativen Aortenstenose beginnt der Prozess an den Segelbasen.
c Beim postrheumatischen Typ sind vornehmlich die Segelränder und Kommissuren betroffen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die sub- und supravalvuläre Stenose sind seltene Sonderformen.

- **Subvalvuläre Stenose:** Eine Subaortenstenose resultiert aus einer Obstruktion unterhalb der Aortenklappe entweder durch ein membranöses **Diaphragma** bzw. einen **fibrösen Ring**, die den linksventrikulären Ausflusstrakt einschnüren (fixierte Stenose) oder durch eine **Septumverdickung** bei hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie (dynamische Stenose).
- **Supravalvuläre Stenose:** Diese Anomalie ist assoziiert mit dem **Williams-Syndrom** (Hyperkalzämie, Elfengesicht, geistige Retardierung) und resultiert aus einer sanduhrförmigen Einengung der Aorta ascendens direkt oberhalb der Sinus Valsalvae. Da die Koronararterien dem erhöhten linksventrikulären Druck ausgesetzt werden, sind sie dilatiert, verdickt und von vorzeitiger Arteriosklerose betroffen.

Eine **subvalvuläre Stenose** resultiert aus einer Obstruktion durch ein membranöses **Diaphragma** bzw. einen **fibrösen Ring** oder durch **Septumverdickung** bei HOCM.

Die **supravalvuläre Stenose** ist mit dem **Williams-Syndrom** assoziiert und geht mit Dilatation, Verdickung und vorzeitiger Arteriosklerose der Koronararterien einher.

Pathogenese: Eine hämodynamisch bedeutsame Obstruktion mit **Zunahme** der **Wandspannung** im **linken Ventrikel** führt zu einer **konzentrischen Hypertrophie**. So kann die systolische Funktion bis ins Endstadium der Erkrankung aufrechterhalten werden. Gleichzeitig besteht häufig eine diastolische Funktionsstörung mit erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Druck. Im Ruhezustand ist das Herzzeitvolumen regelrecht, steigt aber bei Belastung unzureichend an. Mit fortschreitender Erkrankung erschöpfen sich die Kompensationsmechanismen und es kommt zu einer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dilatation.

Pathogenese: Eine Obstruktion mit **Zunahme** der **Wandspannung** im **linken Ventrikel** führt zur **konzentrischen Hypertrophie**. Bei Belastung steigt das HZV unzureichend an. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es zur Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dilatation.

Klinik: Belastungsdyspnoe, **Angina pectoris** und **Synkopen** gehören zur klassischen Symptomentrias, obwohl viele Patienten auch mit einer hochgradigen Stenose im Alltag asymptomatisch sind. Allerdings setzen sich insbesondere ältere Patienten keiner gesteigerten körperlichen Belastung mehr aus, sodass der Schweregrad maskiert ist. Dyspnoe ist das häufigste Initialsymptom. Angina pectoris deutet nicht zwangsläufig auf eine begleitende KHK hin, sondern ist Zeichen einer relativen Myokardischämie im hypertrophierten linken Ventrikel.
Synkopen oder Präsynkopen treten bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose auf. Ein erhöhter intrakavitärer Druckgradient führt zu übermäßiger Aktivierung der myokardialen Barorezeptoren mit reflektorischer peripherer Vasodilatation. Aufgrund der Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt kann das Herzzeitvolumen nicht entsprechend gesteigert werden, sodass es zu einer zerebralen Minderperfusion mit Schwindelgefühl oder Synkope kommen kann. Seltener sind ein kompletter AV-Block oder andere Rhythmusstörungen für Synkopen verantwortlich.

Klinik: Belastungsdyspnoe, **Angina pectoris** und **Synkopen** sind klassische Symptome, einige Patienten können aber auch asymptomatisch sein.

(Prä-)Synkopen treten bei hochgradiger Aortenstenose auf. Sie entstehen durch reflektorische periphere Vasodilatation bei erhöhtem intrakavitärem Druckgradienten oder durch eine zerebrale Minderperfusion bei unzureichendem HZV. Seltener sind HRST für Synkopen verantwortlich.

► Merke. Die Kardinalsymptome der Aortenstenose sind Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Die Aortenstenose kann lange Zeit asymptomatisch bleiben.

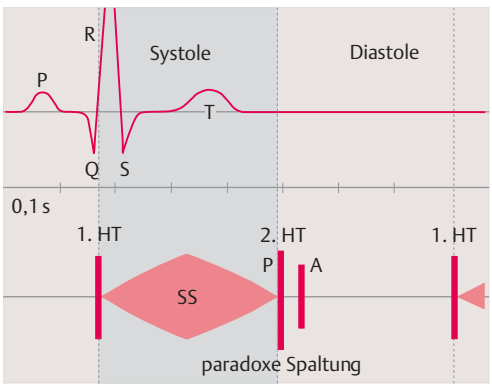
► Merke.

Diagnostik: Körperliche Untersuchung: Die periphere arterielle Pulswelle hat eine kleine Amplitude und steigt langsam an **(Pulsus parvus et tardus)**. Allerdings kann ein langsamer Anstieg der Pulswelle durch ein altersbedingt starres Gefäßsystem maskiert werden. Der **Herzspitzenstoß** ist hebend und gelegentlich nach lateral verlagert (linksventrikuläre Hypertrophie). Es sind zu **auskultieren:**

- **systolisches Austreibungsgeräusch** mit **Crescendo-Decrescendo-Form** (Spindelgeräusch) im 2. ICR rechts, Fortleitung in beide Karotiden (Abb. **A-11.4**)

Diagnostik: In der körperlichen Untersuchung zeigt sich ein **Pulsus parvus et tardus**. Der **Herzspitzenstoß** ist hebend und nicht verbreitert. Man **auskultiert** ein **systolisches Austreibungsgeräusch mit Crescendo-Decrescendo-Form** im 2. ICR rechts (Abb. **A-11.4**). Der 2. HT ist paradox gespalten oder leise, oft hört man einen 4. HT.

⊙ A-11.4 Auskultationsbefund bei Aortenstenose



SS = spindelförmiges Systolikum.

⊙ A-11.4

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- paradoxe Spaltung des 2. Herztons (HT), wenn die aortale Komponente des 2. HT (A_2) verspätet ist
- ein leiser 2. HT, wenn A_2 abgeschwächt ist oder fehlt
- oft ein 4. HT.

Eine leichte Stenose kann zu frühsystolischen Ejektionsklicks führen. Bei hochgradiger Aortenstenose ist ein präkordiales systolisches Schwirren palpabel.

Bei leichter Aortenstenose mit noch elastischer Klappe kann es zu einem oder mehreren frühsystolischen Ejektionsklicks kommen. Mit zunehmendem Schweregrad verlagert sich das Geräuschmaximum in die späte Systole. Bei hochgradiger Aortenstenose kann man auch ein präkordiales systolisches Schwirren palpieren.

▶ Merke. Eine schwere Aortenstenose zeichnet sich durch ein Crescendo-Decrescendo-Geräusch mit spätsystolischem Maximum und einen leisen 2. HT aus.

Das **EKG** zeigt oft eine linksventrikuläre Hypertrophie, die **weder spezifisch noch sensitiv** für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose ist. Später kann es zum Linksschenkel- oder AV-Block kommen.

EKG: Das Elektrokardiogramm zeigt häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie, die aber **weder spezifisch noch sensitiv** für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose ist. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu einem Linksschenkelblock oder kompletten AV-Block kommen, wenn die degenerative Verkalkung der Aortenklappe das benachbarte Erregungsleitungssystem beeinträchtigt.

Das **Belastungs-EKG** sollte nur bei **asymptomatischen Patienten** zur **Aufdeckung belastungsabhängiger Symptome** eingesetzt werden. Die Aussagekraft bezüglich KHK ist beschränkt. Bei belastungsinduziertem RR-Abfall ist ein Klappenersatz indiziert.

Belastungs-EKG: In der Vergangenheit wurde von einem Belastungstest bei Patienten mit Aortenstenose abgeraten, auch weiterhin sollte er bei Patienten mit symptomatischer Aortenstenose nicht durchgeführt werden. Bei vermeintlich **asymptomatischen Patienten** ist er aber vertretbar und kann eine eingeschränkte Belastbarkeit oder sogar **belastungsabhängige Symptome aufdecken**. Aufgrund vorbestehender EKG-Veränderungen (s. o.) und eingeschränkter koronarer Flussreserve ist die Aussagekraft bezüglich des Vorhandenseins einer KHK allerdings beschränkt. Ein belastungsinduzierter Blutdruckabfall deutet auf einen ungünstigen Verlauf hin und stellt eine hinreichende Indikation für einen baldigen Aortenklappenersatz dar. Obwohl ein submaximaler Belastungstest unter ärztlicher Aufsicht unbedenklich ist, sollten sich Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Aortenstenose im täglichen Leben keiner übermäßigen körperlichen Belastung aussetzen.

Im **Röntgen-Thorax** ist die Herzgröße i. d. R. normal, der **Aortenbogen** ist **prominent**. Auf den Seitaufnahmen sind evtl. Klappenverkalkungen erkennbar.

Röntgen-Thorax: Die Herzgröße auf der Röntgenaufnahme ist in der Regel normal, da die Myokardhypertrophie mit Wandverdickung auf Kosten des Kavums geht. Der **Aortenbogen** stellt sich durch eine poststenotische Dilatation **prominent** dar. Auf den Seitaufnahmen kann man häufig die verkalkten Aortenklappensegel bei einer degenerativen Aortenklappenstenose erkennen.

Die **Echokardiografie** ist der **Goldstandard** in der Diagnostik der Aortenstenose. Die Messung des Druckgradienten (s. Abb. **A-11.6b**) mittels Doppler dient der **Schweregradbestimmung** (Tab. **A-11.1**). Hohe Flussgeschwindigkeiten weisen auf eine bedeutsame Stenose hin (Abb. **A-11.5b**). Die Aortenöffnungsfläche kann auch planimetrisch mittels TEE bestimmt werden (Abb. **A-11.5c**).

Echokardiografie: Die Echokardiografie ist heute der **Goldstandard**, um eine Aortenstenose zu diagnostizieren. Zusätzlich liefert sie Informationen über die linksventrikuläre Funktion und begleitende Klappenvitien. Eine Stenose kann im Allgemeinen bereits in der 2-dimensionalen Echokardiografie erkannt werden. Zur **Schweregradbestimmung** (Tab. **A-11.1**) werden in der Dopplerechokardiografie bestimmte Druckgradienten herangezogen (s. Abb. **A-11.6b**). Hohe Flussgeschwindigkeiten weisen auf eine bedeutsame Stenose hin (Abb. **A-11.5b**). Allerdings schließt ein niedriger Druckgradient bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion eine signifikante Stenose nicht aus. In diesem Fall helfen eine direkte Messung der Aortenöffnungsfläche in der transösophagealen Echokardiografie (Abb. **A-11.5c**) oder eine Berechnung mit der Kontinuitätsgleichung. Eine auf die Körperoberfläche indizierte Aortenöffnungsfläche von 0,6 cm^2/m^2 spricht für eine schwere Aortenstenose und ist besonders bei Patienten mit kleiner Körperoberfläche nützlich.

A-11.1 Schweregradeinteilung der Aortenstenose

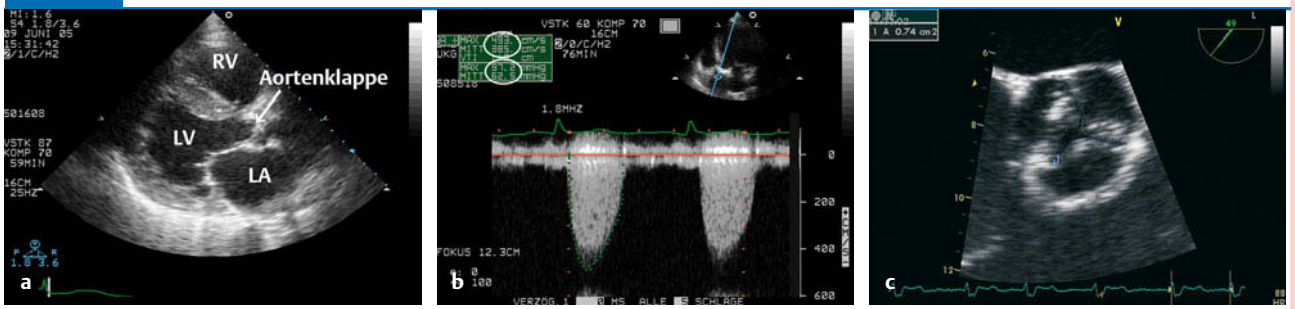
	mittlerer Druckgradient [mm Hg]	Aortenöffnungsfläche [cm^2]
Normalzustand	–	2,0–3,0
leichte Stenose	< 20	1,5–2,0
mittelschwere Stenose	20–40	1,0–1,5
schwere Stenose	> 40	< 1,0

▶ Merke. Die Echokardiografie ist die Methode der Wahl in der Diagnostik und Schweregradbestimmung einer Aortenstenose. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion schließt ein niedriger Druckgradient eine signifikante Aortenstenose allerdings **nicht** aus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-11.5 Echokardiografie bei Aortenstenose

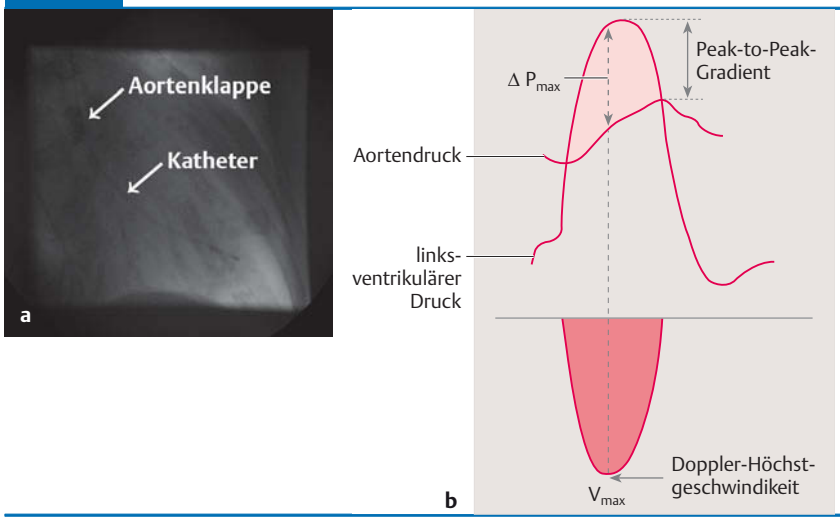


a **Längsschnitt des linken Ventrikels bei einem Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose:** Die Aortenklappensegel (↓) sind verdickt und echogen als Zeichen einer starken Verkalkung. Der linke Ventrikel ist konzentrisch hypertrophiert mit verdickten Wandsegmenten. LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof.

b **Kontinuierliche (cw) Doppleruntersuchung bei einem Patienten mit Aortenstenose:** Die eingebaute Software hat einen maximalen Druckgradienten von 97 mmHg nach einer vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($P = 4V^2$) aus der maximalen Flussgeschwindigkeit von 493 cm/s berechnet. Der über die Systole gemittelte Druckgradient beträgt 62 mmHg, somit liegt eine schwere Aortenstenose vor.

c **TEE:** Dargestellt ist die geöffnete Aortenklappe in der Systole im Querschnitt. Die planimetrisch bestimmte Aortenklappenöffnungsfläche beträgt 0,74 cm^2. Dies entspricht einer schweren Aortenstenose.

A-11.6 Linksherzkatheter bei Aortenklappenstenose



a Der Katheter wurde retrograd von der Aorta kommend über die verkalkte Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt.

b Schematische Darstellung von Druckkurven in der Aorta und im linken Ventrikel bei einer Aortenstenose mit dem korrespondierenden Dopplersignal. Der maximale Druck wird in der Aorta nach dem Druckmaximum im linken Ventrikel erreicht, daher ist der invasiv bestimmte Spitzendruckgradient (Peak-to-Peak-Gradient) kein wirklich existierender Druckgradient. Der maximale momentane Druckgradient ist größer als der Spitzendruckgradient. Der mittlere Druckgradient (schraffierte Fläche) zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta – invasiv und dopplerechokardiografisch bestimmt – ist vergleichbar.

Herzkatheteruntersuchung: Traditionell wurde die Diagnostik der Aortenstenose mit einer Linksherzkatheteruntersuchung und simultaner Messung des Drucks im linken Ventrikel und der Aorta durchgeführt. Wegen der Gefahr zerebraler Embolien nach der retrograden Passage der stenosierten und verkalkten Klappe mit dem Katheter (Abb. **A-11.6a**) wurde diese Methode weitgehend verlassen (S. 206). Durchgeführt wird sie noch, um **präoperativ** das Bestehen einer **KHK** abzuklären.

Die **Linksherzkatheteruntersuchung** (Abb. **A-11.6a**) wird wegen der Gefahr zerebraler Embolien nur noch durchgeführt, um **präoperativ** das Bestehen einer **KHK** abzuklären.

Therapie:

Medikamentöse Therapie: Es gibt **keine effektive** medikamentöse Behandlung der Aortenstenose. Wenn Patienten Symptome entwickeln, ist eine interventionelle oder **operative** Therapie erforderlich. Eine begleitende arterielle Hypertonie wird medikamentös behandelt. Es empfehlen sich β-Rezeptoren-Blocker mit negativ inotroper Wirkung oder Diuretika. Nachlastsenkende Medikamente (z. B. ACE-Hemmer, Vasodilatatoren) sind dagegen bei stenosierenden Vitien kontraindiziert, da aufgrund der Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt das Herzzeitvolumen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks nicht entsprechend gesteigert werden kann.

Therapie: Es gibt **keine effektive medikamentöse** Therapie der Aortenstenose. Bei Symptomen ist eine interventionelle oder **operative** Therapie erforderlich. Eine begleitende Hypertonie wird mit Betablockern oder Diuretika behandelt. Nachlastsenkende Medikamente (z. B. ACE-Hemmer, Vasodilatatoren) sind bei stenosierenden Vitien kontraindiziert.

Operativer Klappenersatz: Die Aortenstenose beruht auf einem mechanischen Problem mit Obstruktion des Blutflusses und bedarf daher einer mechanischen Therapie (Klappenersatz). Der richtige Operationszeitpunkt hängt nicht ausschließlich vom Schweregrad der Stenose, sondern in erster Linie vom Auftreten der klassischen **Symptome** ab (Tab. **A-11.2**).

Operativer Klappenersatz: Der richtige Operationszeitpunkt hängt mehr von den **Symptomen** als vom Schweregrad der Stenose ab (Tab. **A-11.2**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-11.2

A-11.2 Empfehlungen zum Klappenersatz bei Aortenstenose

- symptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose
- asymptomatische Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Aortenstenose, die sich einem anderen herzchirurgischen Eingriff (z. B. aortokoronare Bypassoperation) unterziehen
- asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose und
  - eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion < 50 %) oder
  - abnormalem Belastungstest mit Blutdruckabfall

Ein Klappenersatz kann auch bei über 80-Jährigen durchgeführt werden. Es werden mechanische und biologische Klappen verwendet. Seltener wird die eigene Pulmonalklappe als Autograft verwendet (Ross-Prozedur).

Ein Klappenersatz kann auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter mit geringem Risiko durchgeführt werden, sofern keine nennenswerten Begleiterkrankungen vorliegen, wobei biologische Klappen bevorzugt werden. Bei jüngeren Patienten werden vorwiegend mechanische Klappen verwendet. Eine weniger häufig genutzte Alternative ist die Verwendung der eigenen Pulmonalklappe als Autograft bei gleichzeitigem Ersatz der Pulmonalklappe durch einen Homograft (sog. Ross-Prozedur).
Da die Vorteile, insbesondere bei Hochrisikopatienten und älteren Patienten (> 80 Jahre), deutlich überwiegen, stellen kathetergestützte Verfahren heutzutage die Therapie der Wahl dar.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei allen symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose besteht eine Indikation zum Klappenersatz.

Alternative Behandlungen: Die perkutane **Ballonvalvuloplastie** sprengt die Klappe durch einen aufblasbaren Ballon. Die Hämodynamik bessert sich sofort. Aufgrund der häufigen Restenosierung wird das Verfahren nur palliativ oder überbrückend eingesetzt. Vielversprechender ist eine kathetergestützte Implantation einer neuen Aortenklappe über den transfemoralen Zugang (**TAVI**).

Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI): Ein kathetergestützter Aortenklappenersatz über die Leiste oder über alternative Zugangswege (z. B. Herzspitze, Aorta, A. subclavia) kommt seit mehreren Jahren zum Einsatz. Dadurch wird dem Patienten eine Operation mit Herzlungenmaschine erspart. Neueste Daten belegen einen Überlebensvorteil dieser Methode gegenüber dem konventionellen Klappenersatz nicht nur bei technisch inoperablen Patienten (z. B. Porzellanaorta), sondern auch bei operablen Hochrisikopatienten. Zudem mehren sich die Hinweise, dass die TAVI bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko zumindest vergleichbare Resultate erzielt. Allerdings fehlen noch Langzeitdaten zur TAVI und der Haltbarkeit der TAVI-Prothesen, sodass inbesondere bei jüngeren Patienten mit niedrigem Risiko der chirurgische Aortenklappenersatz bevorzugt werden sollte.
Alternative Behandlungen: Bei der perkutanen **Ballonvalvuloplastie** wird die Klappe durch einen von der Leiste eingeführten aufblasbaren Ballon gesprengt. Die verkalkten Aortensegel brechen und die Aortenwurzel dilatiert leicht, es kommt zur sofortigen Besserung von Hämodynamik und Symptomatik. Allerdings tritt nach wenigen Monaten häufig eine Restenosierung auf. Daher besitzt dieses Verfahren nur palliativen Charakter oder kann in Einzelfällen bei instabilen Patienten als Überbrückungseingriff bis zum Klappenersatz durchgeführt werden.
Zukünftige Entwicklungen: Es gibt histopathologische Hinweise, dass es sich bei der Aortenklappenstenose nicht ausschließlich um einen degenerativen, sondern auch um einen aktiven entzündlichen Prozess handelt, vergleichbar mit der Arteriosklerose. Die daraus abgeleitete Hypothese, dass cholesterinsenkende Medikamente möglicherweise die Progression der Aortenstenose verzögern, konnte in der kürzlich veröffentlichten SEAS-Studie allerdings nicht bestätigt werden. Demnach gibt es zurzeit keinen medikamentösen Therapieansatz für die Aortenstenose.

Verlauf: Die progressive Erkrankung ist durch eine **lange Latenzzeit ohne Symptomatik** mit ausgezeichneter Prognose gekennzeichnet. Bei **Symptomen verschlechtert** sich die Prognose **rapide**. **BNP** besitzt eine unabhängige prognostische Bedeutung. Das Risiko eines Klappenersatzes muss gegen das Risiko eines OP-Aufschubs abgewogen werden. Der **plötzliche Herztod** kommt fast nur bei symptomatischen Patienten vor. Beschwerdefreie Patienten können zunächst beobachtet werden.
Die Aortenstenose ist ein Risikofaktor für eine erhöhte **perioperative Mortalität** und **Morbidität** bei nicht kardialen Operationen.

Verlauf: Die Aortenstenose ist eine progressive Erkrankung, die durch eine **lange Latenzzeit ohne Symptomatik** mit ausgezeichneter Prognose gekennzeichnet ist. Sobald **Symptome** auftreten, **verschlechtert** sich die Prognose allerdings **rapide:** Bei Angina pectoris beträgt die mittlere Überlebenszeit 5 Jahre, bei Synkopen oder Präsynkopen 3 Jahre und bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nur 2 Jahre. Neuere Untersuchungen haben zeigen können, dass das **BNP** (brain natriuretic peptide) eine unabhängige prognostische Bedeutung besitzt. Das operative Risiko eines Klappenersatzes und die assoziierten kunstklappenspezifischen Komplikationen müssen gegen das Risiko eines Aufschubs der Operation abgewogen werden. Da der **plötzliche Herztod** fast nur bei symptomatischen Patienten vorkommt, können beschwerdefreie Patienten prinzipiell bis zum Auftreten von Symptomen beobachtet werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Aortenstenose ist für Patienten, die sich einer nicht kardialen Operation unterziehen, unabhängig von den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren (S. 62) ein Prädiktor für eine erhöhte Inzidenz eines **perioperativen Myokardinfarkts** und einer **perioperativen Mortalität**. Dabei ist das Risiko bei einer schweren Aortenstenose höher als bei einer mittelgradigen Aortenstenose. In diesen Fällen sollte sorgfältig zwischen der Dringlichkeit der nicht kardialen Operation und einem vorangehenden Aortenklappenersatz oder ggf. alternativen Methoden (TAVI) abgewogen werden.

11.3 Aorteninsuffizienz

11.3 Aorteninsuffizienz

▶ Definition. Schlussunfähigkeit der Aortenklappe mit Blutrückfluss von der Aorta in den linken Ventrikel in der Diastole.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz der Aorteninsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter. Eine hämodynamisch signifikante Aorteninsuffizienz findet sich häufiger bei Männern als bei Frauen.

Epidemiologie: Die Prävalenz steigt mit dem Alter und ist bei Männern höher.

Ätiologie: Grundsätzlich kann eine **chronische** Aorteninsuffizienz entweder durch eine **primäre Klappenerkrankung** oder durch eine **Erweiterung der Aorta ascendens** hervorgerufen werden (Tab. **A-11.3**). Bei Letzterer resultiert aus der erweiterten Aortenwurzel (Anulus) ein inkompletter Segelschluss in der Diastole. Ist die Ursache der Aorteninsuffizienz eine primäre Klappenerkrankung, kann der Anulus sekundär dilatieren und dadurch die Aorteninsuffizienz verstärken. Bei einer membranösen Subaortenstenose ist die Aortenklappe ständig einem turbulenten Jet ausgesetzt, was im Laufe der Jahre zu einer Endothelläsion und degenerativen Veränderungen führt.
Das gleichzeitige Vorliegen einer hämodynamisch bedeutsamen Aortenstenose und Aorteninsuffizienz deutet im Allgemeinen auf ein postrheumatisches oder kongenitales Vitium (S. 203) hin.

Ätiologie: Eine **chronische** Aorteninsuffizienz kann durch eine **primäre Klappenerkrankung** oder eine **Erweiterung der Aorta ascendens** hervorgerufen werden (Tab. **A-11.3**). Die erweiterte Aortenwurzel bewirkt einen inkompletten Segelschluss. Bei primärer Klappenerkrankung kann der Anulus dilatieren und die Insuffizienz verstärken.

A-11.3 Ursachen einer chronischen Aorteninsuffizienz

valvulär (primär/organisch)	Erweiterung des Aortenbogens (sekundär/funktionell)
▪ kongenitale bikuspidale Aortenklappe (S. 203)	▪ arterielle Hypertonie (S. 1000)
▪ rheumatisches Fieber (S. 165)	▪ thorakales Aortenaneursyma (S. 306)
▪ bakterielle Endokarditis (S. 168)	▪ Spondylitis ankylosans (S. 1369), syn. Morbus Bechterew
▪ degenerative Veränderungen	▪ zystische Medianekrose (S. 1301), sog. Marfan-Syndrom
	▪ idiopathische Dilatation (aortoannuläre Ektasie)
	▪ Syphilis (S. 1081)

Eine **akute** Aorteninsuffizienz wird am häufigsten durch eine **bakterielle Endokarditis** oder **retrograde Aortendissektion** mit Klappenbeteiligung verursacht.

Die **akute** Aorteninsuffizienz wird meist durch eine **bakterielle Endokarditis** oder **retrograde Aortendissektion** verursacht.

Pathogenese: Eine **chronische** Aorteninsuffizienz führt durch das **Regurgitationsvolumen** zu einer vermehrten diastolischen Füllung des linken Ventrikels und somit zu einer erhöhten Vorlast. Gleichzeitig steigt aufgrund der Impedanz (Wellenwiderstand) der Aorta mit dem vermehrten Schlagvolumen auch die Nachlast, allerdings in geringerem Maße. Insgesamt resultiert daraus eine Zunahme des Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion. Die **Druck- und Volumenbelastung** des linken Ventrikels führt neben einer Dilatation zu einer erheblichen Zunahme der Wanddicke **(exzentrische Hypertrophie)**.
Bei der **akuten** Aorteninsuffizienz kommt es zu einer dramatischen Zunahme des linksventrikulären Füllungsdrucks und einer **pulmonalen Stauung**, während das effektive **Schlagvolumen** (Vorwärtsschlagvolumen) **abnimmt**. Deshalb stellt sie eine Indikation zum notfallmäßigen Klappenersatz dar, da der linke Ventrikel nicht an das beträchtliche Regurgitationsvolumen adaptiert ist.

Pathogenese: Eine **chronische** Aorteninsuffizienz führt durch das **Regurgitationsvolumen** zur erhöhten Vorlast und in geringerem Maße auch zur Nachlast mit Zunahme von Schlagvolumen und EF. Die **Druck- und Volumenbelastung** des linken Ventrikels führt zur Dilatation (**exzentrische Hypertrophie**).

Bei der **akuten** Aorteninsuffizienz führt ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck zur **pulmonalen Stauung**, das **Schlagvolumen nimmt ab**. Ein notfallmäßiger Klappenersatz ist indiziert.

Klinik: Das deutlich vermehrte aortale Schlagvolumen führt bei der **chronischen** Aorteninsuffizienz zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude, die initial zum Empfinden von **Palpitationen** führen kann. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es durch eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung zum Auftreten von **Belastungsdyspnoe** und **Orthopnoe** und im Spätstadium durch eine gestörte rechtsventrikuläre Funktion auch zu peripheren Ödemen, Leberstauung

Klinik: Bei **chronischer** Aorteninsuffizienz kommt es initial zu **Palpitationen**, später zu **Belastungsdyspnoe**, **Orthopnoe**, peripheren Ödemen und Aszites. Der niedrige diastolische Druck führt in Kombination mit erhöhtem myokardialem Sauerstoffverbrauch zu **Angina-pectoris-Symptomatik**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

und Aszites. Da die Koronarperfusion überwiegend in der Diastole stattfindet, führt der erniedrigte diastolische Druck bei der Aorteninsuffizienz zu einer verminderten Myokarddurchblutung. Gleichzeitig steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch durch die vermehrte Muskelmasse an. Die Kombination beider Faktoren kann auch bei angiografisch unauffälligen Koronararterien zu einer relativen Myokardischämie mit **Angina-pectoris-Symptomatik** sowohl in Ruhe wie auch unter Belastung führen.

Die **akute** Aorteninsuffizienz führt schnell bis zur **Linksherzdekompensation**.

Die **akute** Aorteninsuffizienz ist durch eine schnell auftretende Linksherzinsuffizienz bis hin zur **Linksherzdekompensation** gekennzeichnet.

▶ Merke.

▶ Merke. Angina pectoris kann auch bei unauffälligen Koronarien ein Symptom der Aorteninsuffizienz sein. Im dekompensierten Stadium treten Symptome einer Herzinsuffizienz auf.

Diagnostik:

In der körperlichen Untersuchung findet sich ein **Pulsus celer et altus** mit sichtbarem Quincke-Kapillarpuls im Nagelbett. Der kräftige **Herzspitzenstoß** ist verbreitert und nach lateral-kaudal verlagert. Auskultatorisch finden sich ein **abgeschwächter 2. HT**, häufig ein **3. HT**, ein **decrescendoartiges Diastolikum** (Abb. **A-11.7a**), ein **systolisches Austreibungsgeräusch** und gelegentlich ein **Austin-Flint-Geräusch**.

Diagnostik:

Körperliche Untersuchung: Bei einer schweren Aorteninsuffizienz mit einer großen Blutdruckamplitude findet sich klassischerweise der sogenannte Wasserhammerpuls mit einem schnellen Anstieg und ebenso raschem Abfall **(Pulsus celer et altus)** sowie eine sichtbare Kapillarpulsation im Nagelbett (Quincke-Kapillarpuls). Ein kräftig zu palpierender **Herzspitzenstoß** ist verbreitert und nach lateral und kaudal verlagert. **Auskultatorisch** finden sich:

- ein **abgeschwächter 2. HT**
- häufig ein **3. HT**
- Ein **decrescendoartiges Diastolikum** im Anschluss an den 2. HT (diastolisches Sofortgeräusch), es ist am deutlichsten endexspiratorisch in nach vorn übergebeugter Haltung entlang des linken Sternalrandes während der gesamten Diastole oder einem Teil der Diastole (Abb. **A-11.7a**) zu hören; das Geräusch ist bei schwerer Aorteninsuffizienz kürzer:
  - Bei einer Dekompensation ist der Druck zwischen Aorta und linkem Ventrikel in der späten Diastole ausgeglichen und der Reflux sistiert.
  - Bei der akuten Aorteninsuffizienz kann ein normal großer linker Ventrikel akut nur ein relativ kleines Regurgitationsvolumen aufnehmen.
- ein **systolisches Austreibungsgeräusch** (gesteigertes aortales Schlagvolumen)
- gelegentlich ein niederfrequentes rumpelndes Diastolikum in Linksseitenlage an der Herzspitze **(Austin-Flint-Geräusch)**, das durch eine aorteninsuffizienzbedingte Verlagerung des anterioren Mitralsegels hervorgerufen wird.

Das **EKG** zeigt oft eine linksventrikuläre Hypertrophie. Ein **Belastungstest** kann die OP-Indikation stützen.

Das **EKG** zeigt häufig eine unspezifische linksventrikuläre Hypertrophie. Ein **Belastungstest** kann bei eingeschränkter Leistungsfähigkeit die Indikationsstellung zur Operation unterstützen.

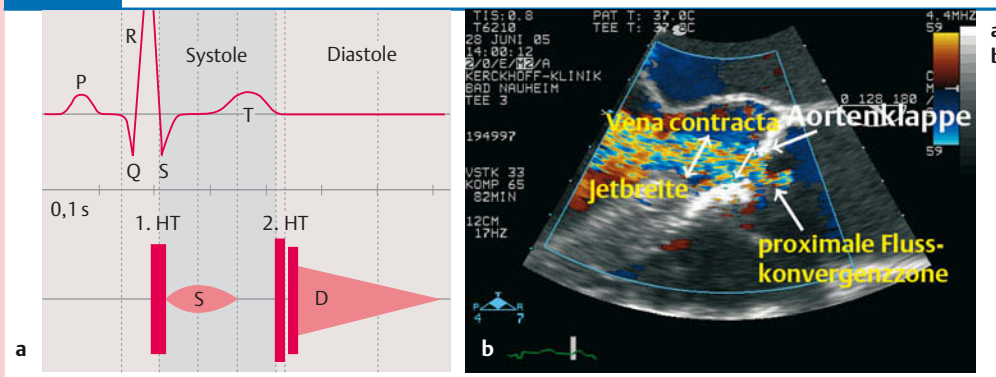
Röntgen-Thorax: Bei fortgeschrittener Aorteninsuffizienz besteht eine **Linksherzvergrößerung** mit prominentem Aortenbogen.

Röntgen-Thorax: Eine fortgeschrittene Aorteninsuffizienz ist durch eine **Linksherzvergrößerung** mit betonter Herztaille gekennzeichnet. Der Aortenbogen ist prominent und die Aorta kann aneurysmatisch erweitert sein.

Die Farbdoppler-**Echokardiografie** ist die **Methode der Wahl** zum Nachweis und zur Schweregradbestimmung einer Aorteninsuffizienz (Abb. **A-11.7b**).

Echokardiografie: Die Farbdopplerechokardiografie ist die **Methode der Wahl** zum Nachweis und zur Schweregradbestimmung einer Aorteninsuffizienz (Abb. **A-11.7b**). In der 2-dimensionalen Echokardiografie kann darüber hinaus häufig die Ursache einer Aorteninsuffizienz festgestellt werden.

A-11.7 Aorteninsuffizienz



a Auskultationsbefund.
b Farbdopplerechokardiografie bei einer schweren Aorteninsuffizienz: diastolisches Standbild mit der Darstellung von drei Komponenten des Aorteninsuffizienzjets: Die proximale Flusskonvergenzzone oberhalb der Aortenklappe, die Vena contracta als engste Stelle des Jets auf Klappenhöhe und der Insuffizienzjet im linksventrikulären Ausflusstrakt eignen sich zur Graduierung einer Aorteninsuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Herzkatheteruntersuchung: Im Allgemeinen ist eine Linksherzkatheteruntersuchung nur noch zur präoperativen Koronardiagnostik vor einem Klappenersatz indiziert. Zur Anwendung in Einzelfällen siehe Diagnostik (S. 206). Die Aortografie ermöglicht die semiquantitative Einteilung der Aorteninsuffizienz in 4 Schweregrade.

Die **Linksherzkatheteruntersuchung** ist nur noch präoperativ vor einem Klappenersatz indiziert. Durch Aortografie kann die Aorteninsuffizienz in 4 Schweregrade eingeteilt werden.

Therapie:

Medikamentöse Therapie: Die Diastolendauer und der diastolische Druckgradient bestimmen im Wesentlichen das Regurgitationsvolumen bei der Aorteninsuffizienz. Dies bildet die theoretische Grundlage für den Einsatz von **Vasodilatatoren** bzw. **Nachlastsenkern** (z. B. ACE-Hemmer). Bei der chronischen Aorteninsuffizienz haben sie eine günstige hämodynamische Wirkung, allerdings haben sie **keinen Einfluss** auf die Notwendigkeit bzw. den Zeitpunkt eines **operativen Klappenersatzes** bei schwerer Aorteninsuffizienz. Die Dauer der Diastole wird maßgeblich durch die Herzfrequenz bestimmt; mit steigender Herzfrequenz wird die Diastole relativ verkürzt. Regurgitationsvolumen, enddiastolischer Druck und Volumen nehmen bei der Aorteninsuffizienz ab. Daher sind **bradykardisierende Medikamente** bei höhergradiger Aorteninsuffizienz (z. B. β-Rezeptoren-Blocker, Kalziumantagonisten) **ungünstig**.

Therapie: In der **medikamentösen Therapie** werden **Vasodilatatoren** bzw. **Nachlastsenker** (z. B. ACE-Hemmer) eingesetzt. Allerdings haben sie **keinen Einfluss** auf die Notwendigkeit bzw. den Zeitpunkt eines **operativen Klappenersatzes** bei schwerer Aorteninsuffizienz. **Bradykardisierende Medikamente** (z. B. β-Rezeptoren-Blocker, Kalziumantagonisten) sind bei höhergradiger Aorteninsuffizienz **ungünstig**.

Operative Therapie: Die Wahl des **optimalen Zeitpunktes** für den Aortenklappenersatz mit einer mechanischen oder biologischen Prothese wird kontrovers diskutiert. Grundsätzlich ist der Aortenklappenersatz bei **allen symptomatischen Patienten** indiziert. Idealerweise sollten Patienten mit Aorteninsuffizienz vor dem Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion operativ behandelt werden. In Tab. **A-11.4** sind die einzelnen Indikationen zusammenfassend aufgeführt.

Operative Therapie: Der Aortenklappenersatz ist bei **allen symptomatischen Patienten** indiziert und bei asymptomatischen Patienten unter bestimmten Voraussetzungen.

A-11.4 Empfehlungen zum Aortenklappenersatz bei schwerer Aortenklappeninsuffizienz

▪ symptomatische Patienten
▪ asymptomatische Patienten und – Indikation für einen anderen herzchirurgischen Eingriff (z. B. aortokoronare Bypassoperation) – eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (Ejektionsfraktion < 50 %)[a, b] oder – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser > 50[a, b] mm oder – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 70[b] (65[a]) mm

[a] AHA/ACC-Leitlinien, [b] ESC-Leitlinien

A-11.4

Da es bei einer chronischen, hämodynamisch bedeutsamen Aorteninsuffizienz zu einer sekundären Dilatation der **Aortenwurzel** (Anulus) bzw. der **Aorta ascendens** kommt, ist häufig auch eine **Raffung** bzw. **teilweise Resektion** dieser Strukturen erforderlich. Alternativ zum Klappenersatz ist eine chirurgische Rekonstruktion der Aortenklappe nur selten möglich und kommt ggf. bei einem Segelprolaps oder einer Segelperforation (z. B. durch eine bakterielle Endokarditis) in Betracht.

Eine sekundäre Dilatation der **Aortenwurzel**/**Aorta ascendens** macht häufig eine **Raffung** bzw. **teilweise Resektion** dieser Strukturen erforderlich. Eine chirurgische Rekonstruktion der Aortenklappe ist nur selten möglich.

Verlauf: Der natürliche Krankheitsverlauf der Aorteninsuffizienz ist wie bei der Aortenstenose durch eine **langjährige asymptomatische Phase** gekennzeichnet. Gewöhnlich entwickeln Patienten erst Symptome nach dem Auftreten einer deutlichen linksventrikulären Funktionsstörung. Ähnlich wie bei der Aortenstenose besitzt das natriuretische Peptid **BNP** (brain natriuretic peptide) prognostische Bedeutung. Bei Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion weist ein BNP-Spiegel > 130 pg/ml auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin.

Verlauf: Für die Aorteninsuffizienz ist die **langjährige asymptomatische Phase** typisch, bis es zur deutlichen linksventrikulären Funktionsstörung kommt. Ähnlich wie bei der Aortenstenose besitzt das **BNP** prognostische Bedeutung.

11.4 Mitralinsuffizienz

11.4 Mitralinsuffizienz

▶ **Definition.** Schlussunfähigkeit der Mitralklappe mit Blutrückfluss vom linken Ventrikel in den linken Vorhof in der Systole.

▶ Definition.

Ätiologie: Die Mitralklappe ist eine komplexe Struktur, die aus dem Klappenring (Anulus), 2 Segeln, 2 Kommissuren, ca. 60–80 Sehnenfäden und 2 Papillarmuskeln besteht. Eine pathologische Veränderung an jeder einzelnen Komponente kann zu einer Schlussunfähigkeit führen; in diesem Fall spricht man von einer **primären** oder **organischen** Mitralinsuffizienz. Ist die Klappe anatomisch unauffällig, kann jede Vergrößerung des linken Ventrikels mit Änderung der Geometrie der Mitralklappe ursächlich für eine Mitralinsuffizienz sein, die dann als **sekundär** oder **funktionell** bezeichnet wird (Tab. **A-11.5**, s. Abb. **A-11.9b**). Tritt eine Mitralinsu

Ätiologie: Eine pathologische Veränderung an der Mitralklappe kann zur Schlussunfähigkeit führen (**primäre** oder **organische** Mitralinsuffizienz). Bei unauffälliger Klappe kann jede Vergrößerung des linken Ventrikels eine **sekundäre** oder **funktionelle** Mitralinsuffizienz bedingen (Tab. **A-11.5**, s. Abb. **A-11.9b**). Die **akute** Form wird meist durch Sehnenfadenruptur

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

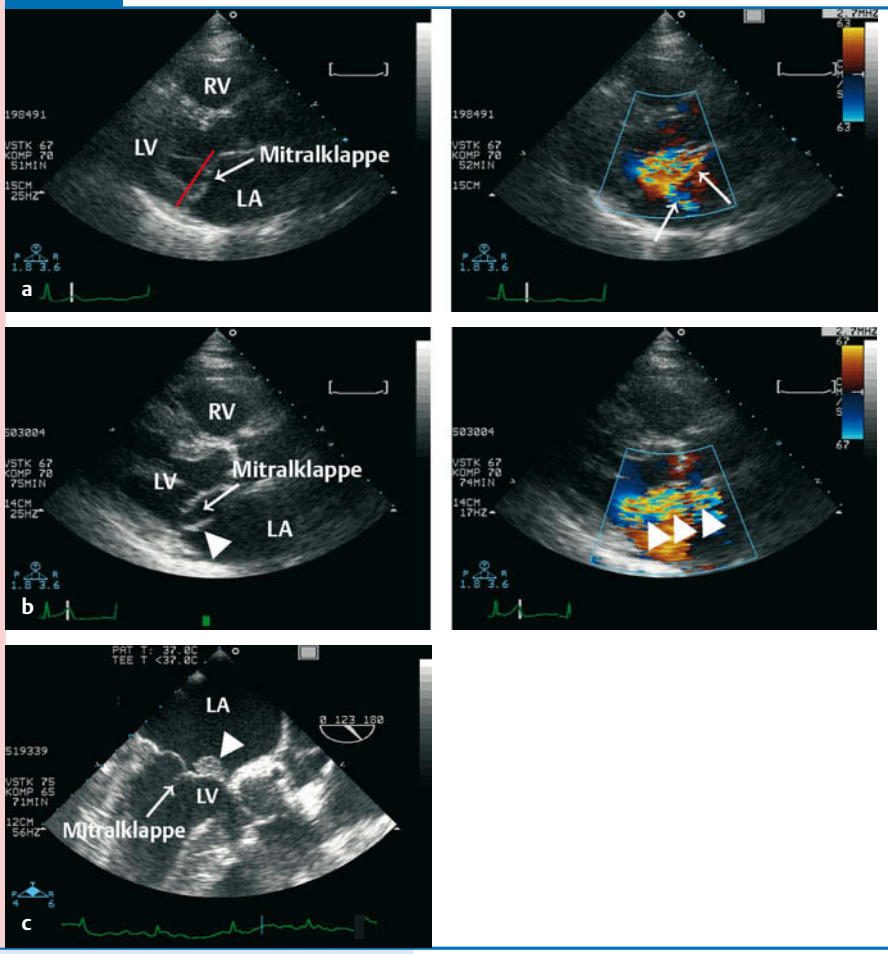
t to terms and conditions of license.

wird sie meist durch eine Sehnenfaden- oder Papillarmuskelruptur oder eine infektiöse Endokarditis verursacht.

A-11.5 Ursachen einer Mitralinsuffizienz

primär = organisch	
▪ myxomatöse Degeneration mit Mitralklappenprolaps	häufigste Ursache in der westlichen Welt (Abb. **A-11.8a**)
▪ Sehnenfadenruptur („flail leaflet") mit Durchschlagen von Segelanteilen	oft degenerativ bedingt (Abb. **A-11.8b**)
▪ postinflammatorisch	Rheumatisches Fieber: die Mitralinsuffizienz wird häufig von einer Mitralstenose begleitet; häufigste Ursache in Entwicklungsländern. Lupus erythematodes
▪ infektiöse Endokarditis	Bakteriell: vorwiegend liegt eine Segelarrosion oder -perforation vor (Abb. **A-11.8c**), große Vegetationen behindern den Klappenschluss mechanisch, bei einer Beteiligung der Chordae tendineae ist eine Sehnenfadenruptur möglich.
▪ Papillarmuskelruptur (akuter Myokardinfarkt)	In der ersten Woche nach einem Myokardinfarkt, betrifft in der Regel den ausschließlich von der rechten Kranzarterie versorgten posteromedialen Papillarmuskel nach Hinterwandinfarkt.
▪ Mitralringverkalkung	Kommt besonders bei älteren Frauen mit Hypertonus vor, führt selten zu einer schweren Mitralinsuffizienz.
▪ kongenitale Anomalie	z. B. Mitralklappenspalt des anterioren Segels bei Endokardkissendefekt, selten
sekundär = funktionell	
▪ hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie	systolische Vorwärtsbewegung der Mitralsegel (SAM = **s**ystolic **a**nterior **m**ovement) führt zu einer spätsystolischen Mitralinsuffizienz
▪ Remodeling nach Myokardinfarkt ▪ dilatative Kardiomypathie	Eine Dilatation des Mitralklappenrings und Außenverlagerung eines oder beider Papillarmuskeln beeinträchtigt die Schlussfähigkeit (Koaptation) der Mitralsegel.

A-11.8 Ursachen der Mitralinsuffizienz dargestellt in der Echokardiografie



a **Mitralklappenprolaps bei myxödematös veränderten Mitralsegeln:** Längsschnitt des linken Ventrikels. **Links:** Beide Mitralsegel sind verdickt und wölben sich in der Diastole in den linken Vorhof vor (Überschreiten der rot durchgezogenen Linie). **Rechts:** Korrespondierende Farbdopplerechokardiografie; Darstellung eines divergierenden Mitralinsuffizienzjets (Pfeile) mit einem größeren, anterior, und kleineren, posterior, durchgezogenen Anteil.

b **Schwere Mitralinsuffizienz durch Sehnenfadenruptur:** Längsschnitt des linken Ventrikels. **Links:** Teile des posterioren Mitralsegels (Pfeilspitze) prolabieren in der Systole in den linken Vorhof. **Rechts:** korrespondierende Farbdopplerechokardiografie; Darstellung eines exzentrischen, anterior gerichteten Mitralinsuffizienzjets (Pfeilspitzen).

c **Mitralklappenendokarditis (TEE):** Am anterioren Mitralsegel findet sich auf der Seite des Vorhofs eine rundliche Vegetation (Pfeilspitze) mit inhomogener Binnenstruktur. Die bakterielle Vegetation führt zu einer signifikanten Mitralinsuffizienz durch Arrosion der Segelränder und Perforation des anterioren Segels.
LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Pathogenese: Eine **chronische** Mitralinsuffizienz führt zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels, die über längere Zeit toleriert wird. Letztendlich bedingt eine schwere Insuffizienz jedoch eine **linksventrikuläre Dysfunktion**, die eine erhebliche Morbidität und Mortalität aufweist und deren Beginn durch die Regurgitation in den linken Vorhof verschleiert wird. Hierdurch wird die Nachlast reduziert, während die Volumenbelastung gleichzeitig die Vorlast des linken Ventrikels erhöht. Beides führt anfänglich zu einer Zunahme der Ejektionsfraktion. Im weiteren Krankheitsverlauf nimmt das linksventrikuläre Volumen zu und das effektiv in den systemischen Kreislauf ausgeworfene Herzzeitvolumen ab. Dies markiert den Übergang vom kompensierten zum dekompensierten Stadium und führt letztendlich zu Symptomen.

Pathogenese: Eine **chronische** Mitralinsuffizienz führt zur **linksventrikulären Dysfunktion**, deren Beginn oft durch die Regurgitation verschleiert wird. Durch die Nachlastreduktion und Vorlasterhöhung kommt es zunächst zu einer Zunahme der Ejektionsfraktion. Später nimmt jedoch das HZV ab und es treten Symptome auf.

Klinik: Initial klagen Patienten über **Müdigkeit** und **Belastungsdyspnoe**. Mit fortschreitender Erkrankung kann es zu Orthopnoe und paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe kommen. Einige Patienten entwickeln eine pulmonale Hypertonie, was zu einer **Rechtsherzinsuffizienz** führen kann mit Jugularvenenstauung, peripheren Ödemen sowie Hepatomegalie und Aszites. Gelegentlich berichten Patienten mit Mitralklappenprolaps über atypische Angina pectoris, ohne dass eine KHK vorliegt. Das Auftreten von **Vorhofflimmern** geht oft mit einer klinischen Verschlechterung einher. Außerdem besteht die Gefahr von **arteriellen Embolien** in die zerebrale Zirkulation (neurologische Ausfälle), Koronararterien (Myokardinfarkt) oder die Mesenterial- bzw. Nierengefäße (Abdomen- bzw. Flankenschmerz). Eine **akute** Mitralinsuffizienz führt klinisch zu plötzlicher Ruhedyspnoe, Ortho- und Tachypnoe.

Klinik: Initial bestehen **Müdigkeit** und **Belastungsdyspnoe**, später Orthopnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe. Eine pulmonale Hypertonie kann zur **Rechtsherzinsuffizienz** mit Jugularvenenstauung und Ödemen führen. **Vorhofflimmern** geht oft mit klinischer Verschlechterung einher. Es besteht die Gefahr **arterieller Embolien**. Die **akute** Mitralinsuffizienz führt zu plötzlicher Dys-, Ortho- und Tachypnoe.

► Merke. Die Mitralinsuffizienz ist eine progressive Erkrankung, die nach einer mehrjährigen asymptomatischen Latenzphase zu einer linksventrikulären Dysfunktion und Symptomatik führt.

► Merke.

Diagnostik:

Körperliche Untersuchung: Der **Herzspitzenstoß** ist **verbreitert** sowie nach kaudal und lateral **verlagert**. **Auskultatorisch** (Abb. **A-11.9a**) ist:

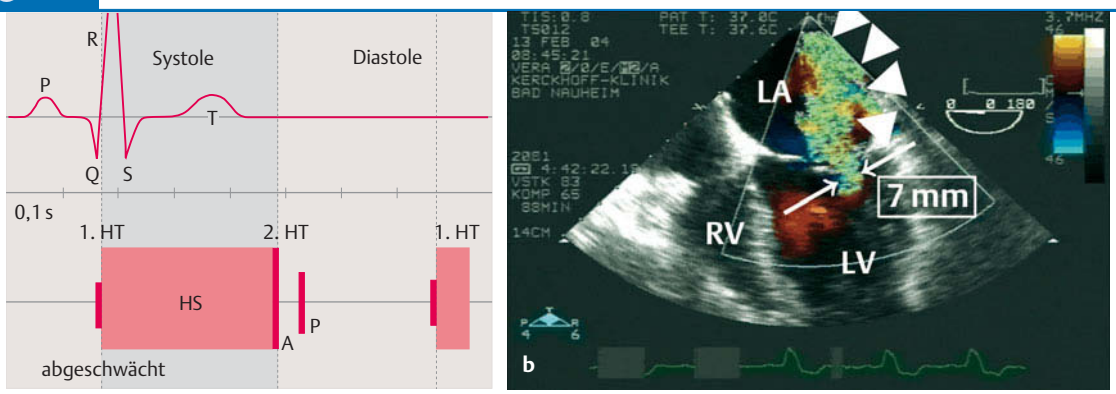
- der 1. HT häufig leise und der 2. HT weit gespalten (früher A_2); bei pulmonaler Hypertonie kann der pulmonale Teil des 2. HT (P_2) besonders laut sein
- ein 3. HT ist häufig, ein 4. HT selten
- ein **bandförmiges, holosystolisches Geräusch** (HS) mit P. m. am **Apex** mit Ausstrahlung in die Axilla zu hören.

Bei großem Regurgitationsvolumen findet sich ein kurzes, niederfrequentes Diastolikum. Eine Sehnenfadenruptur mit Prolaps des posterioren Segels führt zu einem exzentrischen, anterior gerichteten Insuffizienzjet mit Ausstrahlung des Geräusches zur Herzbasis. Dies kann mit einem Geräusch im linksventrikulären Ausflusstrakt (z. B. Aortenstenose) verwechselt werden. Bei einer **akuten** Mitralinsuffizienz findet sich ein Systolikum am Apex, das entweder holosystolisch ist oder nur in der frühen Systole auskultierbar ist. Gleichzeitig finden sich pulmonal feuchte Rasselgeräusche.

Diagnostik: In der **körperlichen Untersuchung** ist der **Herzspitzenstoß verbreitert** und nach kaudal-lateral **verlagert**. Auskultatorisch ist der 1. HT häufig leise und der 2. HT gespalten. Ein 3. HT ist häufig, ein 4. HT selten. Ein **systolisches Geräusch** mit P. m. am **Apex** ist zu hören.

Bei starker Regurgitation findet sich ein kurzes, niederfrequentes Diastolikum (Abb. **A-11.9a**). Ein Prolaps des posterioren Segels führt zu einem Insuffizienzjet mit Ausstrahlung zur Herzbasis. Bei der **akuten** Mitralinsuffizienz sind ein apikales Systolikum und pulmonale Rasselgeräusche auskultierbar.

A-11.9 Mitralinsuffizienz



a **Auskultationsbefund** bei schwerer Mitralinsuffizienz. HS = Holosystolikum.

b **TEE** bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und schwerer, funktioneller Mitralinsuffizienz: Vierkammerblick mit Darstellung des Insuffizienzjets im linken Vorhof (Pfeilspitzen). Die Vena contracta (Pfeile) ist die engste Stelle des Jets senkrecht zur Jetrichtung und eignet sich zur semiquantitativen Schweregradbestimmung. LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das **EKG** ist **unspezifisch verändert**. Ein Belastungs-EKG kann latente Leistungseinschränkung zeigen.

Im **Röntgen-Thorax** sind bei fortgeschrittener Insuffizienz der linke Ventrikel und Vorhof vergrößert, die Gefäßzeichnung vermehrt.

Die **Farbdopplerechokardiografie** ist die Methode der Wahl zum **Nachweis** und zur **Schweregradbestimmung** einer Mitralinsuffizienz (Abb. **A-11.9b**). Sie liefert außerdem Informationen zur **zugrunde liegenden Pathologie** sowie Größe und Funktion des linken Ventrikels, assoziierten Vitien und zur Hämodynamik.

Eine **Linksherzkatheteruntersuchung** ist im Allgemeinen nur zur präoperativen Koronardiagnostik indiziert.

In der **Rechtsherzkatheteruntersuchung** können der **pulmonalarterielle Druck** und **pulmonalkapillare Verschlussdruck** (PCWP) gemessen werden.

EKG: Es zeigen sich allenfalls **unspezifische Veränderungen** (evtl. P-mitrale oder Vorhofflimmern). Ein Belastungs-EKG kann bei scheinbarer Beschwerdefreiheit eine latente Einschränkung der Leistungsfähigkeit nachweisen.

Röntgen-Thorax: Eine fortgeschrittene Mitralinsuffizienz ist durch eine Vergrößerung des linken Ventrikels und Vorhofs gekennzeichnet. Außerdem findet sich oft eine vermehrte pulmonalvenöse Gefäßzeichnung.

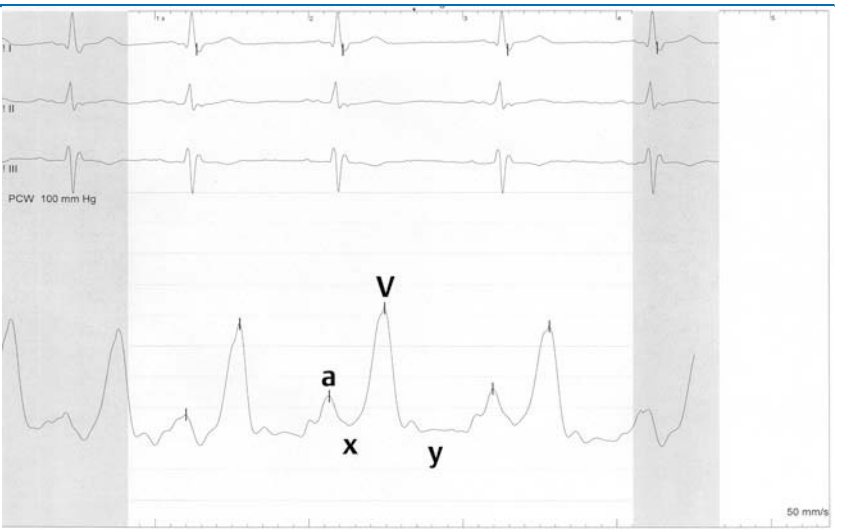
Echokardiografie: Die Farbdopplerechokardiografie ist die Methode der Wahl zum **Nachweis** und zur **Schweregradbestimmung** einer Mitralinsuffizienz, die u. a. anhand der Vena contracta (engste Stelle des Insuffizienzjets direkt unterhalb der Klappe) semiquantitativ beurteilt werden kann (Abb. **A-11.9b**). Außerdem ermöglicht die Echokardiografie eine morphologische Beurteilung der Mitralklappe und der **zugrunde liegenden Pathologie**. Dies ist für die weitere Therapieplanung von Bedeutung. Die Methode liefert außerdem Informationen zu Größe und Funktion des linken Ventrikels sowie assoziierten Vitien. Zusätzliche hämodynamische Daten können aus der Bestimmung des Herzzeitvolumens und des rechtsventrikulären bzw. pulmonalarteriellen Drucks gewonnen werden.

Herzkatheteruntersuchung: Im Allgemeinen ist eine **Linksherzkatheteruntersuchung** nur noch zur präoperativen Koronardiagnostik vor einer operativen Therapie indiziert. Zum Einsatz darüber hinaus s. Diagnostik (S. 206).

Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer **Rechtsherzkatheteruntersuchung** in Ruhe oder unter Belastung mit Messung des **pulmonalarteriellen Drucks** und **Verschlussdrucks** (PCWP). Dazu wird ein transvenös eingeführter Ballonkatheter durch das rechte Herz in die A. pulmonalis vorgeschoben. Nach Aufblasen des Ballons an der Spitze des Katheters kann der pulmonalarterielle Verschlussdruck gemessen werden, der die phasischen Druckveränderungen des linken Vorhofs widerspiegelt. Zu erkennen sind:

- 2 positive Wellen:
  - **a-Welle:** Vorhofkontraktionswelle
  - **v-Welle:** Spätsystolisch, entsteht durch das erhöhte Füllungsvolumen des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen in der Systole, wenn die Mitralklappe geschlossen ist. Sie ist bei einer schweren **Mitralinsuffizienz besonders prominent**Abb. **A-11.10**); fehlt sie, ist eine signifikante Mitralinsuffizienz ausgeschlossen.
- 2 negative Täler (**x-, y-Abfall)**.
  - **x-Abfall:** systolischer Druckabfall bedingt durch die Abwärtsbewegung der Herzbasis
  - **y-Abfall:** diastolischer Druckabfall, der durch die Öffnung der Mitralklappe entsteht.

A-11.10 **Druckregistrierung des pulmonalkapillaren Verschlussdrucks (PCWP) mittels Rechtsherzkatheter bei schwerer Mitralinsuffizienz**



Zu erkennen sind 2 positive Wellen (**a-, v-Welle**; Letztere ist bei **Mitralinsuffizienz besonders prominent**) und 2 negative Täler (**x-, y-Abfall**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie:
Medikamentöse Therapie: Diuretika verbessern die Symptomatik im Falle einer **pulmonalvenösen Stauung**. Eine medikamentöse Behandlung mit Vasodilatatoren bzw. Nachlastsenkern (z. B. ACE-Hemmer) kann abhängig von der Ursache einer chronischen Mitralinsuffizienz nützlich, aber auch schädlich sein. **Vasodilatatoren** reduzieren das Regurgitationsvolumen und erhöhen das effektiv ausgeworfene aortale Schlagvolumen, während sich die Ejektionsfraktion nicht wesentlich ändert. Begleitend werden das linksventrikuläre Volumen und der endddiastolische Druck reduziert, was die Symptomatik bessert. Den **größten Vorteil** von einer Therapie mit Vasodilatatoren haben Patienten mit **schwerer linksventrikulärer Dysfunktion** und **Dilatation**. Im Gegensatz dazu führt der Einsatz von **Nachlastsenkern** bei Patienten mit Mitralklappenprolaps oder hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie zu einer Zunahme der Mitralinsuffizienz. In anderen Fällen von primär organischer Mitralinsuffizienz können Nachlastsenker die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion verschleiern und so zu einer Verzögerung der operativen Behandlung führen.
Operative Therapie: Die **Indikationen** zur operativen Therapie sind in Tab. **A-11.6** dargestellt.

Therapie:
Medikamentöse Therapie: Diuretika verbessern die Symptomatik bei **pulmonalvenöser Stauung**. Vasodilatatoren bzw. Nachlastsenker können nützlich oder schädlich sein. **Vasodilatatoren** reduzieren die Regurgitation, erhöhen das Schlagvolumen und bessern die Symptomatik, ohne die EF zu verändern. Den **größten Vorteil** bringen Vasodilatatoren bei **schwerer linksventrikulärer Dysfunktion** und **Dilatation**. **Nachlastsenker** führen bei Mitralklappenprolaps oder HOCM zur Zunahme der Mitralinsuffizienz.

Operative Therapie: Die **Indikationen** zeigt Tab. **A-11.6**.

A-11.6 Empfehlungen zur operativen Therapie bei schwerer, organischer Mitralinsuffizienz

▪ symptomatische Patienten
▪ asymptomatische Patienten und – eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (Ejektionsfraktion < 60 %) oder – linksventrikulärer endsystolischer Durchmessem > 40[a] (45[b]) mm oder – neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder – pulmonale Hypertonie (syst. Druck > 50 mmHg in Ruhe)
▪ asymptomatische Patienten, falls eine Rekonstruktion mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist

[a] AHA/ACC-Leitlinien, [b] ESC-Leitlinien

A-11.6

Die postoperative Überlebensrate wird vom Lebensalter, der Symptomatik (NYHA-Klasse), der linksventrikulären Funktion (EF) und dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz bestimmt. Bei einer primären Mitralinsuffizienz ist die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion der wichtigste prognostische Faktor.
Eine **Mitralklappenrekonstruktion** (z. B. Implantation eines Kunstrings) ist im Vergleich zum Klappenersatz mit einer **niedrigeren perioperativen Mortalität** und einer **verbesserten Langzeitprognose** verbunden. Dies beruht auf einer besseren postoperativen linksventrikulären Funktion durch Erhaltung des subvalvulären Apparats, einem niedrigeren thromboembolischen Risiko, fehlenden Blutungskomplikationen (keine Notwendigkeit zur Antikoagulation) sowie einem niedrigeren Endokarditisrisiko. Bei einem Klappenersatz kann sowohl eine mechanische wie auch eine biologische Prothese verwendet werden. Letztere kommen wegen ihrer begrenzten Lebensdauer erst bei Patienten ab 65 Jahren zum Einsatz.
Alternative Behandlungen: Für Patienten mit stark erhöhtem Risiko für konventionelle Mitralklappenchirurgie kommen auch perkutane, interventionelle Verfahren (über einen Katheter von der Leiste) in Betracht:
- perkutane Rekonstruktion der Mitralklappe durch Adaptation der mittleren Segelabschnitte („edge-to-edge repair“) mit einem Metallclip (Mitraclip, Abb. **A-11.11**) bei organischer und funktioneller Mitralinsuffizienz
- perkutaner Einsatz eines Rings im Koronarsinus oder im Mitralanulus mit dem Ziel einer Raffung bei funktioneller Mitralinsuffizienz

Verlauf: Patienten in der **NYHA-Klasse III und IV** haben auch bei nur vorübergehenden Symptomen und unter medikamentöser Therapie eine 10-Jahres-Mortalität von ca. 50 %. Bei Patienten mit einer **linksventrikulären Dysfunktion** ist das Vorhandensein jeglicher Mitralinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität verbunden; je schwerer die Mitralinsuffizienz, desto schlechter die Prognose.
Neuere Untersuchungen haben zeigen können, dass erhöhte **BNP**-Werte bei asymptomatischen oder wenig symptomatischen Patienten mit Mitralklappenprolaps und Mitralinsuffizienz auf eine baldige Operationsindikation hinweisen. Allerdings besitzen BNP-Werte für sich alleine keine Aussagekraft.

Die postoperative Überlebensrate wird von Lebensalter, Symptomatik, linksventrikulärer Funktion und Schweregrad der Mitralinsuffizienz bestimmt.

Eine **Mitralklappenrekonstruktion** ist im Vergleich zum Klappenersatz mit einer **niedrigeren perioperativen Mortalität** und einer **verbesserten Langzeitprognose** verbunden. Bei Klappenersatz kann eine mechanische oder biologische Prothese verwendet werden.

Alternative Behandlungen: Für Patienten mit stark erhöhtem Risiko für konventionelle Mitralklappenchirurgie kommen auch perkutane, interventionelle Verfahren in Betracht.

Verlauf: Bei **NYHA-Klasse III und IV** liegt die 10-Jahres-Mortalität bei ca. 50 %. Bei **linksventrikulärer Dysfunktion** ist die Prognose umso schlechter, je schwerer die Mitralinsuffizienz ist.

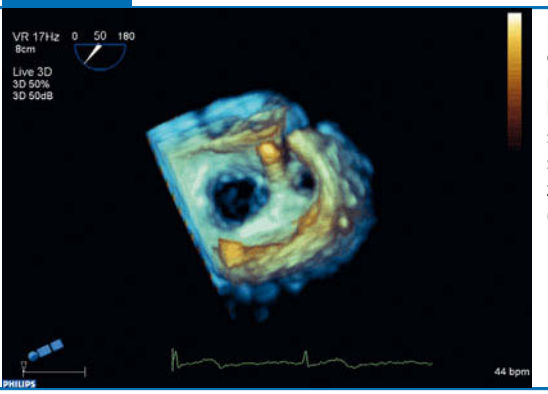
Erhöhte BNP-Werte weisen bei asymptomatischen Patienten auf eine baldige Operationsindikation hin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-11.11

A-11.11 Rekonstruktion der Mitralklappe mit einem Metallclip



Dreidimensionale Darstellung der Mitralklappe in der Diastole mit Blick aus dem linken Ventrikel. Die durch einen Clip entstandene Gewebebrücke zwischen beiden Segeln schafft zwei Mitralklappenöffnungen („double-orifice").

Eine sekundäre (funktionelle) Mitralinsuffizienz hat eine ungünstige prognostische Bedeutung. Obwohl die aktuellen Leitlinien bei Patienten mit ischämischer mittelgradiger oder schwerer Mitralinsuffizienz (z. B. nach Hinterwandinfarkt) bei Indikation zur Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG) eine gleichzeitige Mitralklappenchirurgie empfehlen, haben aktuelle Publikationen keinen Nutzen dieses Vorgehens hinsichtlich der klinischen Symptomatik und Überlebensrate zeigen können.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 35-jährige Patientin stellt sich beim niedergelassenen Kardiologen wegen Herzrhythmusstörungen und belastungsabhängigen Schmerzen in der Herzgegend vor. Sie ist 1,80 m groß, ein asthenischer Typ und es bestehen keine Grunderkrankungen. In der Auskultation sind ein **mesosystolischer Klick** über der Herzspitze sowie ein **spätsystolisches Crescendogeräusch** zu hören. Die weitere körperliche Untersuchung ist unauffällig. Die Echokardiografie zeigt ein verdicktes Mitralklappensegel mit Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe stellt die Diagnose eines **Mitralklappenprolapses** und erklärt seiner Patientin, dass zwar keine Therapie, dafür aber eine Befundkontrolle in 5 Jahren oder beim Auftreten neuer klinischer Symptome nötig ist.

11.5 Mitralstenose

11.5 Mitralstenose

▶ Definition.

▶ Definition. Die Mitralstenose führt zu einer Behinderung des Blutflusses vom linken Vorhof in den linken Ventrikel.

Epidemiologie: ⅔ aller Patienten mit Mitralstenose sind Frauen.

Epidemiologie: Zwei Drittel aller Patienten mit Mitralstenose sind Frauen.

Ätiologie: Eine Mitralstenose ist i. d. R. Folge eines **rheumatischen Fiebers** (S. 165).

Ätiologie: Eine Mitralstenose ist in 90 % aller Fälle Folge eines **rheumatischen Fiebers** (S. 165). Sehr selten liegt eine kongenitale Fehlbildung vor. Im Erwachsenenalter kann auch gelegentlich eine ausgeprägte Mitralringverkalkung auf die Mitralsegel übergreifen und zu einer Stenosierung führen.

Pathogenese: Die mechanische Obstruktion führt zu einer Druckerhöhung im linken Vorhof, der Lungenstrombahn und im rechten Herzen (s. Abb. **A-11.12**).

Pathogenese: Zur Pathogenese des rheumatischen Fiebers (S. 165). Die normale Mitralöffnungsfläche beträgt 4,0–6,0 cm^2; bei einer Abnahme unter 2,0 cm^2 besteht ein diastolischer Druckgradient zwischen dem linken Vorhof und Ventrikel. Die mechanische Obstruktion führt zu einer Druckerhöhung im linken Vorhof, der Lungenstrombahn und im rechten Herzen (s. Abb. **A-11.12**).

Klinik: Bei einer Mitralöffnungsfläche < 2 cm^2 tritt eine **Belastungsdyspnoe** auf. Eine begleitende Tachyarrhythmia absoluta (**Vorhofflimmern**) führt dabei zu einem niedrigen HZV und pulmonaler Stauung. Außerdem besteht die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen. Zu den Symptomen arterieller Embolien (S. 292).

Klinik: Ist die Mitralöffnungsfläche < 2,0 cm^2, klagen Patienten über eine **Belastungsdyspnoe**. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zu einer schweren Beeinträchtigung können 10 Jahre vergehen. Unter Progression können supraventrikuläre Arrhythmien auftreten. **Vorhofflimmern** kann bei einer schnellen ventrikulären Überleitung (Tachyarrhythmia absoluta) zu einem Abfall des Herzzeitvolumens mit Symptomen der pulmonalen Stauung (Ruhedyspnoe, Orthopnoe) führen. Außerdem ist das Risiko für eine linksatriale Thrombenbildung bei permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern besonders hoch. Zu den Symptomen arterieller Embolien (S. 292).

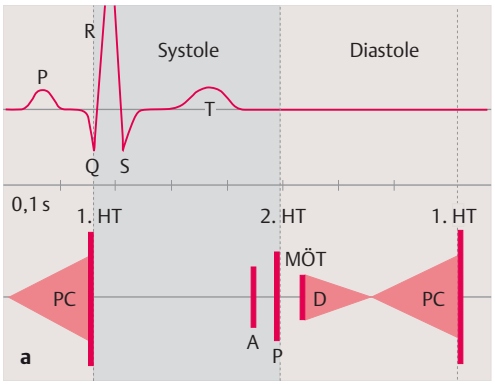
Durch den steigenden linksatrialen Druck wird auch der rechte Ventrikel belastet (S. 106). **Hämoptysen** können bei pulmonalvenöser Hypertonie auftreten.

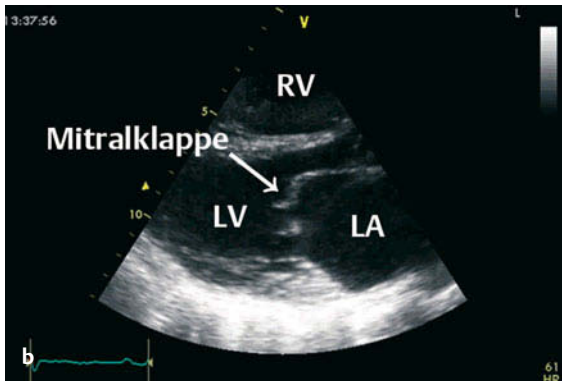
Durch den im Krankheitsverlauf stetig steigenden linksatrialen Druck steigt auch der pulmonalarterielle Druck und der rechte Ventrikel wird zunehmend belastet. Mehr zu den Symptomen einer Rechtsherzinsuffizienz siehe oben (S. 106). **Hämoptysen** (Herzfehlerzellen im Sputum) sind Ergebnis einer Gefäßruptur bei pulmonalvenöser Hypertonie.

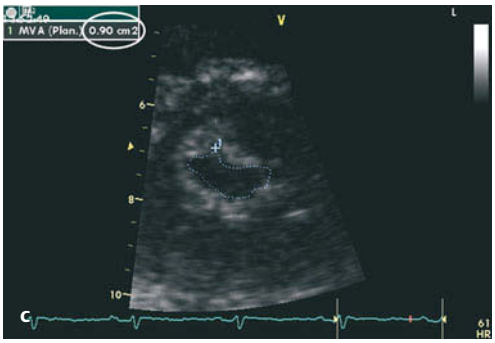
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

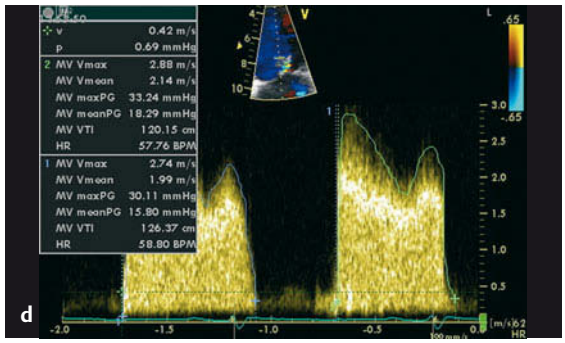
t to terms and conditions of license.

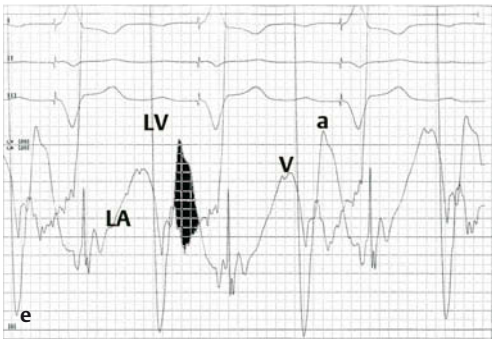
A-11.12 Diagnostik bei Mitralklappenstenose

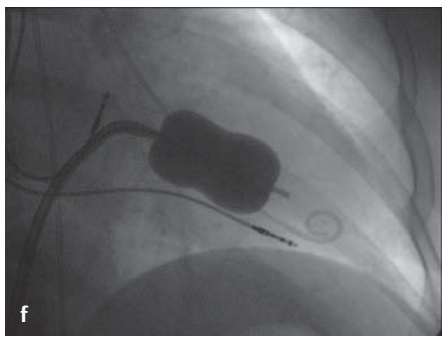












a Auskultationsbefund. D = Diastolikum, MÖT = Mitralöffnungston, PC = präsystolisches Crescendogeräusch.

b Echokardiografie: Parasternaler Längsschnitt des linken Ventrikels bei einem Patienten mit Mitralstenose. Die Mitralsegel (↓) sind verdickt und vermehrt echogen. Die Beweglichkeit beider Segel ist an den Rändern deutlich eingeschränkt, sodass es besonders beim anterioren Segel zu einer pathognomischen **Domstellung** in der Diastole kommt. LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof.

c Echokardiografie: Parasternaler Kurzachsenschnitt mit Darstellung der maximal geöffneten Mitralklappe in der Diastole im Querschnitt. Die planimetrisch bestimmte Mitralöffnungsfläche beträgt 0,9 cm^2, was einer schweren Mitralstenose entspricht.

d Korrespondierende Dopplerechokardiografie (gleicher Patient wie in Abb. **A-11.12c**): Dargestellt ist das kontinuierliche diastolische Mitralisdopplerprofil von zwei aufeinanderfolgenden Herzzyklen. Der über beide Zyklen gemittelte Druckgradient beträgt 17 mmHg, entsprechend einer schweren Mitralstenose.

e Druckregistrierung mittels Links-/Rechtsherzkatheter bei einer schweren Mitralklappenstenose: simultane Darstellung des linksatrialen (LA) und linksventrikulären (LV) Drucks im Sinusrhythmus. In der LA-Druckkurve sind die beiden positiven v- und a-Wellen zu erkennen. Die a-Welle übersteigt aufgrund der Mitralstenose den linksventrikulären Druck und führt zu einem diastolischen Druckgradienten zwischen LA und LV (schwarze Fläche).

f Mitralklappenvalvuloplastie bei einer Patientin mit hochgradiger Mitralklappenstenose: Die Mitralsegel befinden sich an der Taille des entfalteten Ballonkatheters. Eine mehrfache Insufflation des Ballons führt zu einer Aufweitung der Mitralklappe.

► Merke. Patienten mit Mitralstenose werden erst viele Jahre nach einem rheumatischen Fieber mit zunehmender Belastungsdyspnoe, Orthopnoe und Vorhofflimmern symptomatisch.

► Merke.

Diagnostik:

Körperliche Untersuchung: Ein typischer Auskultationsbefund ist oft schon 5 bis 10 Jahre vor dem Auftreten von Symptomen zu erheben. **Auskultatorisch** finden sich (Abb. **A-11.12a**):

- **betonter 1. HT**
- **Mitralöffnungston** (MÖT)

Diagnostik:
Körperliche Untersuchung: Auskultatorisch finden sich (Abb. **A-11.12a**) ein **betonter 1. HT**, ein **Mitralöffnungston** (MÖT) und ein **niederfrequentes, decrescendoartiges Diastolikum** am Apex.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ein Pulmonalinsuffizienzgeräusch ist bei pulmonaler Hypertonie im 2. ICR links zu auskultieren (Graham-Steell-Geräusch).

- niederfrequentes, decrescendoartiges Diastolikum am Apex
- präsystolisches Crescendogeräusch (nur im Sinusrhythmus).

Ein Pulmonalinsuffizienzgeräusch ist bei einer pulmonalen Hypertonie im 2. ICR links zu auskultieren (Graham-Steel-Geräusch). Im Falle einer rechtsventrikulären Dysfunktion findet sich u. U. ein holosystolisches Trikuspidalinsuffizienzgeräusch am linken Sternalrand.

► Merke.

► Merke. Je kürzer das Zeitintervall vom 2. HT zum MÖT und je länger das diastolische Geräusch ist, desto schwerer ist die Stenose.

EKG: Die Belastung des linken Vorhofs bewirkt ein **P-mitrale**, **rechtsventrikuläre Hypertrophie** und evtl. **Vorhofflimmern**. Ein **Belastungs-EKG** kann eine Belastungsinsuffizienz aufdecken.

EKG: Die Belastung des linken Vorhofs ist am **P-mitrale** (gekerbte P-Welle in den Ableitungen II, III oder aVF mit einer Dauer ≥ 120 ms oder Amplitude des negativen Anteils der P-Welle in Ableitung V_1 > 1 mm und länger als 40 ms) zu erkennen, im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich eine **rechtsventrikuläre Hypertrophie** sowie evtl. **Vorhofflimmern**. Ein **Belastungs-EKG** kann bei vermeintlich asymptomatischen Patienten eine latente Belastungsinsuffizienz aufdecken.

Röntgen-Thorax: Das Herz hat eine rechtsventrikuläre Kontur mit **abgerundeter Herzspitze** und **verstrichener Herztaille**. Die Pulmonalarterien sind prominent.

Röntgen-Thorax: Das Herz hat eine rechtsventrikuläre Kontur mit **abgerundeter Herzspitze**, die **Herztaille** ist **verstrichen** bei einem deutlich vergrößerten linken Vorhof. Außerdem finden sich prominente Pulmonalarterien und eine vermehrte pulmonalvenöse Gefäßzeichnung.

Die **Echokardiografie** stellt den **Goldstandard** in der Diagnostik der Mitralstenose dar (Abb. **A-11.12b**). Zur Schweregradbestimmung werden Mitralöffnungsfläche (Abb. **A-11.12c**) und diastolischer Druckgradient (Abb. **A-11.12d**) gemessen.

Echokardiografie: Die Echokardiografie stellt den **Goldstandard** in der Diagnostik der Mitralstenose dar (Abb. **A-11.12b**). Die Schweregradbestimmung erfolgt durch Bestimmung der Mitralöffnungsfläche (Abb. **A-11.12c**) und des mittleren diastolischen Druckgradienten (Abb. **A-11.12d**). Außerdem kann der pulmonalarterielle Druck in Ruhe und bei Belastung anhand einer häufig begleitenden Trikuspidalinsuffizienz errechnet werden. Die Indikation zum operativen/interventionellen Vorgehen ist bei symptomatischen Patienten mit einer Mitralöffnungsfläche < 1,5 cm^2 entsprechend einem mittleren diastolischen Druckgradienten von 5–10 mmHg gegeben.

Herzkatheteruntersuchung: Die **Linksherzkatheteruntersuchung** ist nur noch präoperativ vor einem Klappenersatz indiziert. Der Schweregrad der Stenose wird durch simultane Druckregistrierung des linksventrikulären und pulmonalarteriellen Verschlussdrucks bestimmt (Abb. **A-11.12e**).

Herzkatheteruntersuchung: Im Allgemeinen ist die Linksherzkatheteruntersuchung nur noch zur **Koronardiagnostik** vor operativem Klappenersatz indiziert. Allerdings kann die kombinierte Rechts-/Linksherzkatheteruntersuchung bei eingeschränkter echokardiografischer Bildqualität oder einer Diskrepanz zwischen der Symptomatik und dem nichtinvasiv ermittelten Schweregrad nützlich sein. Dazu wird der linke Ventrikel retrograd über die Aortenklappe sondiert, gleichzeitig wird ein transvenös eingeführter Ballonkatheter durch das rechte Herz in die Arteria pulmonalis vorgeschoben. Die Schweregradbestimmung der Stenose erfolgt durch die simultane Druckregistrierung des linksventrikulären und pulmonalkapillaren Verschlussdrucks (PCWP), der in etwa dem linksatrialen Druck entspricht (Abb. **A-11.12e**).

Therapie:
Medikamentöse Therapie: Diuretika verbessern die Symptomatik bei **pulmonalvenöser Stauung** (S. 105). Bei **Vorhofflimmern** sind **frequenzregulierende Medikamente** erforderlich. Zur Thromboembolieprophylaxe werden Cumarin-Derivate gegeben.

Therapie:
Medikamentöse Therapie: Diuretika verbessern die Symptomatik im Falle einer **pulmonalvenösen Stauung** (S. 105). Beim Auftreten von **Vorhofflimmern** sind **frequenzregulierende Medikamente** (z. B. Digitalis, β-Rezeptoren-Blocker, Kalziumantagonisten) erforderlich. Sie wirken häufig so effektiv, dass das Auftreten dieser Rhythmusstörung allein noch keine Operationsindikation darstellt. Um thromboembolische Komplikationen zu verhindern, ist eine Antikoagulation mit Kumarinderivaten (INR-Zielbereich 2,5–3,5) erforderlich.

Operative Therapie: Ab NYHA-Stadium III (s. Tab. **A-6.5**) ist ein **Mitralklappenersatz** oder eine **offene Kommissurotomie** (Spaltung der verklebten Mitralklappenkommissuren) angezeigt. Für Letztere eignen sich besonders Klappen ohne ausgedehnte Verkalkungen und Deformitäten.

Operative Therapie: Ein operatives Vorgehen kommt bei allen Patienten ab dem NYHA-Stadium III (s. Tab. **A-6.5**) trotz medikamentöser Therapie in Betracht. Neben dem **Mitralklappenersatz**, der bei über 65-Jährigen mit einer biologischen Klappenprothese erfolgen kann, besteht die Möglichkeit einer **offenen Kommissurotomie**. Hierbei werden vom Chirurgen nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine die verklebten Mitralklappenkommissuren unter Sicht gespalten. Gleichzeitig kann ein Thrombus aus dem linken Vorhof entfernt werden. Für dieses Verfahren eignen sich besonders Mitralklappen ohne ausgedehnte Verkalkungen der Segel oder Kommissuren und ohne Deformitäten des subvalvulären Klappenapparates.

Die **perkutane Ballonmitralvalvuloplastie** (**PBMV**, Abb. **A-11.12f**) ist besonders bei jüngeren Patienten eine Alternative. Ausschlusskriterien sind ein linksatrialer Thrombus und eine höhergradige Mitralinsuffizienz. Offene Kommissurotomie und PBMV erzielen ähnliche Ergebnisse und können wiederholt angewendet werden.

Die **perkutane Ballonmitralvalvuloplastie** (**PBMV**, Abb. **A-11.12f**) stellt besonders bei jüngeren Patienten eine Alternative dar. Die Voraussetzungen entsprechen denen der offenen Kommissurotomie (s. o.). Ausschlusskriterien für die PBMV sind ein linksatrialer Thrombus sowie eine begleitende, höhergradige Mitralinsuffizienz. Die Kurz- und Langzeitergebnisse von offener Kommissurotomie und PBMV sind vergleichbar. Bei beiden Verfahren wird die Mitralöffnungsfläche auf durchschnittlich 2,0 cm^2 erhöht, was zu

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Beide Verfahren können bei einer Mitralklappenrestenosierung wiederholt angewendet werden. Möglicherweise können auch asymptomische Patienten mit einer Mitralöffnungsfläche < 1,5 cm^2 nach einer PBMV von einem verbesserten ereignisfreien Langzeitüberleben profitieren.

▶ Merke. Bei allen Patienten mit Symptomen bei alltäglichen Belastungen trotz medikamentöser Therapie besteht eine Indikation zur operativen Therapie. Mitralklappenersatz, offene Kommissurotomie und perkutane Ballonmitralvalvuloplastie sind mögliche Verfahren.

▶ Merke.

Verlauf: Eine rheumatische Mitralstenose ist eine **langsam progressive Erkrankung**, die Symptomatik stellt sich erst 15–20 Jahre nach dem rheumatischen Fieber ein. Unbehandelt führt eine Mitralstenose durch das Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz oder eines Lungenödems zum Tode. Außerdem ist das Risiko erhöht, durch die vorgeschädigte Klappe eine bakterielle Endokarditis zu entwickeln.

Verlauf: Die rheumatische Mitralstenose ist **langsam progressiv**. Unbehandelt führt sie durch Rechtsherzinsuffizienz zum Tode. Das Risiko einer bakteriellen Endokarditis ist erhöht.

11.6 Trikuspidalinsuffizienz

11.6 Trikuspidalinsuffizienz

▶ Definition. Schlussunfähigkeit der Trikuspidalklappe mit Blutrückfluss vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof in der Systole.

▶ Definition.

Ätiologie: In den meisten Fällen liegt eine **sekundäre** (funktionelle) Trikuspidalklappeninsuffizienz vor, die auf eine Vergrößerung des rechten Ventrikels zurückgeht und diese wiederum verkompliziert. Sehr viel seltener ist eine **primäre** (organische) Trikuspidalinsuffizienz, die durch eine Klappenerkrankung hervorgerufen wird (Tab. **A-11.7**). In einem Teil der Fälle findet sich keine Ursache. Diese idiopathische Trikuspidalklappeninsuffizienz stellt ein eigenständiges Krankheitsbild dar.

Ätiologie: Man unterscheidet die häufigere **sekundäre** Trikuspidalklappeninsuffizienz durch Vergrößerung des rechten Ventrikels und die viel seltenere **primäre** Form durch Klappenerkrankung (Tab. **A-11.7**).

A-11.7 Ursachen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz

sekundär = funktionell	primär = organisch
▪ pulmonale Hypertonie (primär oder sekundär) ▪ Pulmonalstenose ▪ rechtsventrikulärer Myokardinfarkt ▪ rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (z. B. arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie) ▪ Linksherzinsuffizienz	▪ infektiöse Endokarditis bei i. v. Drogenabhängigen, nach Injektionen mit Verweilkathetern oder Legen von Schrittmachersonden ▪ postinflammatorisch (rheumatisches Fieber: immer in Verbindung mit einem rheumatischen Mitralvitium und häufig von einer Trikuspidalstenose begleitet) ▪ myxomatöse Degeneration mit Prolaps: häufig ist die Mitralklappe mitbetroffen ▪ Karzinoid-Syndrom: Vom Tumor produzierte vasoaktive Substanzen führen zu einer Fibrosierung der Trikuspidalklappe mit in geöffneter Position fixierten Segeln. ▪ Trauma ▪ kongenitale Anomalie (S. 202)

Pathogenese: Für eine **sekundäre** Trikuspidalinsuffizienz spricht eine pulmonale Hypertonie, die vielfach eine **Rechtsherzinsuffizienz** verursacht. Symptome und Prognose werden hierbei von der ursächlichen Erkrankung bestimmt. Eine **primäre** Trikuspidalinsuffizienz mit **normalen Druckverhältnissen** im **kleinen Kreislauf** führt zu einer reinen Volumenbelastung des rechten Ventrikels und wird oft auch langfristig gut toleriert.

Pathogenese: Eine **sekundäre** Trikuspidalinsuffizienz geht mit einer pulmonalen Hypertonie und evtl. **Rechtsherzinsuffizienz** einher. Eine **primäre** Trikuspidalinsuffizienz mit **normalen Druckverhältnissen** im **kleinen Kreislauf** wird langfristig gut toleriert.

Klinik: Eine Rechtsherzinsuffizienz kann durch eine venöse Stauung im Gastrointestinaltrakt zu **Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen** und **Aufstoßen** führen.

Klinik: Es kann zu **Appetitlosigkeit**, **Übelkeit**, **Erbrechen** und **Aufstoßen** kommen.

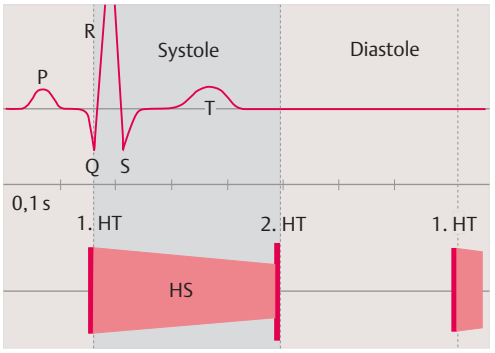
Diagnostik:
Körperliche Untersuchung: Durch das beträchtliche Regurgitationsvolumen sind die **Halsvenen** meist **gestaut** mit einer prominenten v-Welle und die Palpation der **Leber** zeigt eine **systolische Pulsation**. Eine Pulsation des rechten Ventrikels findet sich häufig subkostal und am linken Sternalrand. Bei einer Rechtsherzinsuffizienz entstehen periphere Ödeme, Pleuraergüsse, Hepatomegalie und Aszites.
Auskultiert werden:
- häufig **leiser 1. HT**
- besonders laute pulmonale Komponente des 2. HT (P_2) bei pulmonaler Hypertonie
- **bandförmiges, holosystolisches Geräusch** mit **P. m.** am **linken unteren Sternalrand**, das in der Intensität inspiratorisch zunimmt
- gelegentlich ein rechtsventrikulärer 3. HT (Abb. **A-11.13a**).

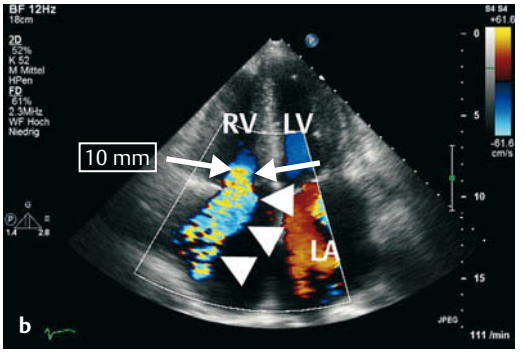
Diagnostik:
Körperliche Untersuchung: Meist sind die **Halsvenen gestaut** und die Palpation der **Leber** zeigt eine **systolische Pulsation**. Es entstehen periphere Ödeme, Pleuraergüsse, Hepatomegalie und Aszites.

Auskultiert werden ein **leiser 1. HT**, eine laute pulmonale Komponente des 2. HT bei pulmonaler Hypertonie, ein **bandförmiges**, **holosystolisches Geräusch** mit **P. m.** am **linken Sternalrand** und gelegentlich ein rechtsventrikulärer 3. HT (Abb. **A-11.13a**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-11.13 Trikuspidalinsuffizienz





a Auskultationsbefund. HS = Holosystolikum.
b Echokardiografie: Vierkammerblick bei einem Patienten mit pulmonaler Hypertonie und schwerer, funktioneller Trikuspidalinsuffizienz. Farbdopplerechokardiografische Darstellung des Insuffizienzjets im rechten Vorhof (Pfeilspitzen). Die V. contracta (Pfeile) ist die engste Stelle des Jets senkrecht zur Jetrichtung und erlaubt eine semiquantitative Graduierung. LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof.

Das **EKG** zeigt einen Rechtstyp, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie sowie ein P-pulmonale.

Der **Röntgen-Thorax** zeigt eine Vergrößerung des rechten Herzens.

Die **Farbdopplerechokardiografie** ist die Methode der Wahl in der Diagnostik der Trikuspidalinsuffizienz (Abb. **A-11.13b**). Es können der Schweregrad und in der **Dopplerechokardiografie** der rechtsventrikuläre systolische Druck bestimmt werden.

In der **Rechtsherzkatheteruntersuchung** ist der enddiastolische Druck oft erhöht. Ein rechtsventrikuläres **Angiogramm** ist selten erforderlich.

Therapie: Eine **medikamentöse Herzinsuffizienztherapie**, die Behandlung der Grunderkrankung und die chirurgische **Trikuspidalklappenanuloplastie (Raffung)** vermindern die funktionelle Trikuspidalinsuffizienz. Gelegentlich ist ein Klappenersatz indiziert.

▶ Merke.

11.7 Trikuspidalstenose

▶ Definition.

Epidemiologie: selten.

Ätiologie: Die Trikuspidalstenose ist Folge eines **rheumatischen Fiebers** (S. 165) und wird immer von einer rheumatischen Mitralklappenerkrankung (S. 220) begleitet. Häufig besteht auch eine Trikuspidalinsuffizienz.

Das **EKG** zeichnet sich durch einen Rechtstyp, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie sowie ein P-pulmonale (P-Wellen-Amplitude > 2,5 mm in den Ableitungen II, III oder aVF oder Amplitude des positiven Anteils der P-Welle in Ableitung V_1 > 1,5 mm) aus.
Die **Röntgen-Thorax-Untersuchung** zeigt eine Vergrößerung der rechten Herzhöhlen.
Die **Farbdopplerechokardiografie** ist die Methode der Wahl zum Nachweis und zur Schweregradbestimmung einer Trikuspidalinsuffizienz und der zugrunde liegenden Pathologie (Abb. **A-11.13b**). Ähnlich wie bei der Mitralinsuffizienz erlaubt die V. contracta (engste Stelle des Insuffizienzjets direkt unterhalb der Klappe) eine semiquantitative Graduierung. Außerdem kann in der **Dopplerechokardiografie** anhand des Trikuspidalinsuffizienzsignals der rechtsventrikuläre systolische Druck bestimmt werden. Er entspricht beim Fehlen einer Pulmonalstenose dem pulmonalarteriellen systolischen Druck.
In der **Rechtsherzkatheteruntersuchung** sind der mittlere rechtsatriale und rechtsventrikuläre enddiastolische Druck oft erhöht. Ein rechtsventrikulärer systolischer Druck < 40 mmHg deutet in der Regel auf eine primäre, ein Druck > 60 mmHg auf eine funktionelle Trikuspidalinsuffizienz bei rechtsventrikulärer Dekompensation hin. Ein rechtsventrikuläres **Angiogramm** ist selten erforderlich.

Therapie: Eine **medikamentöse Herzinsuffizienztherapie** vermindert in der Regel die funktionelle Trikuspidalinsuffizienz. Sie bessert sich außerdem nachhaltig, wenn die Grunderkrankung auskuriert wird. Im Falle einer Mitralklappenchirurgie wird das Ergebnis weiter verbessert, wenn gleichzeitig eine **Trikuspidalklappenanuloplastie (Raffung)** durchgeführt wird. Eine isolierte Trikuspidalklappenrekonstruktion oder ein -ersatz ist bei einem primären Klappenvitium gelegentlich indiziert, falls keine pulmonale Hypertonie vorliegt.

▶ Merke. Biologische Prothesen degenerieren in Trikuspidalposition seltener als im linken Herzen.

11.7 Trikuspidalstenose

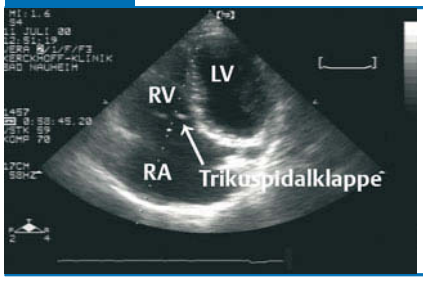
▶ Definition. Eine Trikuspidalstenose führt zu einer Behinderung des Blutflusses vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel.

Epidemiologie: seltenes Vitium.

Ätiologie: Die Trikuspidalstenose ist fast immer Folge eines **rheumatischen Fiebers** (S. 165) und tritt nicht als isoliertes Vitium auf, sondern wird immer von einer rheumatischen Mitralklappenerkrankung (S. 220) begleitet. Aufgrund der narbigen Verkürzung der Trikuspidalsegel besteht häufig gleichzeitig eine Trikuspidalinsuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-11.14 Trikuspidalstenose: modifizierter echokardiografischer Vierkammerblick



Die Trikuspidalsegel (Pfeil) sind verdickt und vermehrt echogen als Zeichen einer Verkalkung. Die Beweglichkeit beider Segel ist deutlich eingeschränkt, sodass es zu einer pathognomonischen Domstellung in der Diastole kommt. LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, RA = rechter Vorhof.

A-11.14

Eine **funktionelle** Trikuspidalstenose kann von Tumoren, Thromben oder Vegetationen verursacht werden, die durch die Trikuspidalklappe prolabieren.

Pathogenese: Der zentralvenöse Druck wird durch die Stenose erhöht.

Klinik: Zu den typischen Symptomen gehören **Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen** und **Aufstoßen**, bedingt durch eine passive venöse Stauung im Gastrointestinaltrakt.

Diagnostik: In der **körperlichen Untersuchung** fallen gestaute Jugularvenen mit einer sehr prominenten a-Welle (Vorhofkontraktionswelle) auf und es finden sich Hepatomegalie, Aszites und periphere Ödeme. Der **1. HT** ist **laut**. Das nach einem **Trikuspidalöffnungston** zu auskultierende **Diastolikum** am linken unteren Sternalrand hat ähnliche Qualitäten wie das Diastolikum einer Mitralstenose. Da eine rheumatische Trikuspidalstenose nicht isoliert auftritt, kann dieses seltene Vitium bei einer Kombination von Klappenfehlern leicht übersehen werden. Das **EKG** zeichnet sich durch ein P-pulmonale (S. 224) ohne Zeichen einer rechtsventrikulären Hypertrophie aus. Die PQ-Zeit ist häufig verlängert. Die Trikuspidalklappenstenose kann in der 2-dimensionalen **Echokardiografie** direkt dargestellt werden (Abb. **A-11.14**) und die Dopplerechokardiografie ermöglicht eine Berechnung des Druckgradienten. Im **Röntgen-Thorax** ist der rechte Vorhof vergrößert bei normalkalibrigem Pulmonalissegment.

▶ Merke. Eine Trikuspidalstenose ist fast ausnahmslos Folge eines rheumatischen Fiebers und tritt immer zusammen mit einem rheumatischen Mitralvitium auf. Auskultatorisch finden sich ein lauter 1. HT und ein Diastolikum im Anschluss an einen Trikuspidalöffnungston.

Therapie: Diuretika verbessern durch Vorlastsenkung die Symptome einer venösen Stauung. Beim Auftreten von Vorhofflimmern sind frequenzregulierende Medikamente (S. 139) erforderlich. Eine **perkutane Valvuloplastie** kann bei einer Klappenöffnungsfläche < 1,0 cm^2 in Erwägung gezogen werden. Alternativ erfolgt ein **Trikuspidalklappenersatz** z. B. bei stark verkalkten Klappen. Aufgrund des hohen Thromboembolierisikos von mechanischen Klappen werden Bioklappen bevorzugt.

11.8 Pulmonalinsuffizienz

Epidemiologie und Ätiologie: Eine **primäre** (organische) Pulmonalinsuffizienz ist selten und findet sich nach einer bakteriellen Endokarditis, einem Thoraxtrauma, einer Pulmonalklappenvalvuloplastie oder -rekonstruktion (Fallot'sche Tetralogie). Dagegen tritt eine **sekundäre** (funktionelle) Pulmonalinsuffizienz als Folge einer pulmonalen Hypertonie häufiger auf.

Pathogenese: Während eine **primäre** Pulmonalinsuffizienz ohne Druckerhöhung im kleinen Kreislauf auch langfristig asymptomatisch bleiben kann, klagen Patienten mit einer **sekundären** Pulmonalinsuffizienz über Symptome der Grunderkrankung (z. B. Dyspnoe bei pulmonaler Hypertonie).

Klinik: Ähnlich wie bei der Trikuspidalinsuffizienz kann es erst nach einer **jahrelangen Latenzzeit** zur Entwicklung einer **Rechtsherzinsuffizienz** (S. 106) mit Symptomen durch eine passive venöse Stauung im Gastrointestinaltrakt kommen.

Eine **funktionelle** Trikuspidalstenose kann von Tumoren, Thromben oder Vegetationen verursacht werden.
Pathogenese: Der ZVD wird erhöht.

Klinik: Typisch sind **Appetitlosigkeit**, **Übelkeit**, **Erbrechen** und **Aufstoßen**.

Diagnostik: In der **körperlichen Untersuchung** fallen gestaute Jugularvenen, Hepatomegalie, Aszites und periphere Ödeme auf. Der **1. HT** ist **laut**. Nach einem **Trikuspidalöffnungston** ist ein **Diastolikum** am linken unteren Sternalrand zu auskultieren. Das **EKG** zeigt ein P-pulmonale (S. 224) ohne rechtsventrikuläre Hypertrophie, oft mit verlängerter PQ-Zeit. In der **Echokardiografie** kann die Trikuspidalstenose dargestellt werden (Abb. **A-11.14**). Im **Röntgen-Thorax** ist der rechte Vorhof vergrößert.

▶ Merke.

Therapie: Diuretika verbessern die Symptome bei venöser Stauung. Bei Vorhofflimmern sind frequenzregulierende Medikamente (S. 139) erforderlich. Eine **perkutane Valvuloplastie** oder ein **Trikuspidalklappenersatz** können erwogen werden.

11.8 Pulmonalinsuffizienz

Epidemiologie und Ätiologie: Die seltene **primäre** Pulmonalinsuffizienz tritt nach bakterieller Endokarditis, Thoraxtrauma, Pulmonalklappenvalvuloplastie oder -rekonstruktion auf. Die häufigere **sekundäre** Form ist Folge einer pulmonalen Hypertonie.

Pathogenese: Eine **primäre** Pulmonalinsuffizienz kann langfristig asymptomatisch bleiben. Bei **sekundärer** Pulmonalinsuffizienz zeigen sich Symptome der Grunderkrankung.

Klinik: Nach **jahrelanger Latenzzeit** kann es zur **Rechtsherzinsuffizienz** (S. 106) mit gastrointestinalen Symptomen kommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: In der körperlichen Untersuchung finden sich eine Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie und Aszites. Der **2. HT** ist **weit gespalten**. In der Auskultation findet sich ein **descrescendoartiges Diastolikum** links, evtl. ein 3. HT rechts und ggf. ein holosystolisches Geräusch einer begleitenden Trikuspidalinsuffizienz.

▶ Merke.

Die Rechtsherzveränderungen zeigen sich im **Röntgen-Thorax** (rechter Ventrikel vergrößert, Pulmonalarterien dilatiert), **EKG** (Rechtsherzbelastung), **Echokardiogramm** (Volumenbelastung) und **Farbdoppler** (semiquantitative Beurteilung, Abb. **A-11.15**).

⊙ A-11.15

Therapie: Asymptomatische Patienten bedürfen keiner medikamentösen Therapie. Bei **primärer** Pulmonalinsuffizienz sollte ein **Klappenersatz** erwogen werden. Bei der **sekundären** Form hängt die Prognose von der Grunderkrankung ab.

11.9 Pulmonalstenose

Siehe Pulmonalstenose (S. 199).

11.10 Kombinierte Vitien und Erkrankung mehrerer Klappen

An ein- und derselben Klappe kann sowohl eine signifikante Stenose wie auch Insuffizienz vorliegen. Bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Endokarditis oder postrheumatische Vitien) können auch mehrere Klappen (z. B. Mitral- und Aortenklappe) gleichzeitig betroffen sein. Das klinische Bild ist vom kombinierten hämodynamischen Effekt jeder einzelnen Läsion geprägt.

Diagnostik: In der körperlichen Untersuchung finden sich eine Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie und sogar Aszites. Der **2. HT** ist **weit gespalten** und die pulmonale Komponente (P_2) v. a. bei pulmonaler Hypertonie betont. Ein **descrescendoartiges Diastolikum** ist verstärkt in Inspiration im 2. ICR links zu auskultieren. Bei einer schweren Insuffizienz findet sich auch ohne begleitende Pulmonalstenose ein kurzes Systolikum, bedingt durch den vermehrten antegraden Fluss. Bei einer ausgeprägten Rechtsherzinsuffizienz finden sich außerdem ein rechtsseitiger 3. HT (S_3) sowie das bandförmige holosystolische Geräusch einer Trikuspidalinsuffizienz am linken unteren Sternalrand.

▶ Merke. Eine primär-organische Pulmonalinsuffizienz ist selten und wird bei normalen Druckverhältnissen im kleinen Kreislauf gut toleriert. Eine pulmonale Hypertonie mit funktioneller Pulmonalinsuffizienz führt häufig zu einer Rechtsherzinsuffizienz.

Im **Röntgen-Thorax** ist der rechte Ventrikel vergrößert bei gleichzeitig dilatierten Pulmonalarterien. Das **EKG** zeigt einen Rechtstyp, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und gelegentlich einen Rechtsschenkelblock. Im 2-dimensionalen **Echokardiogramm** findet sich ein volumenbelasteter rechter Ventrikel, die **Farbdopplerechokardiografie** ermöglicht eine semiquantitative Beurteilung der Pulmonalinsuffizienz (Abb. **A-11.15**).

⊙ A-11.15 **Farbdopplerechokardiografie bei schwerer Pulmonalinsuffizienz**



Diastolisches Standbild mit der Darstellung eines breiten Insuffizienzjets, der den gesamten rechtsventrikulären Ausflusstrakt ausfüllt.

Therapie: Asymptomatische Patienten bedürfen keiner medikamentösen Therapie. Da die schwere **primäre** Pulmonalinsuffizienz letztendlich zur Rechtsherzinsuffizienz führt, sollte zu diesem Zeitpunkt ein operativer **Klappenersatz** erwogen werden. Bei einer **sekundären** Pulmonalinsuffizienz hängt die Prognose wesentlich von der Grunderkrankung ab.

11.9 Pulmonalstenose

Siehe Pulmonalstenose (S. 199).

11.10 Kombinierte Vitien und Erkrankung mehrerer Klappen

An ein- und derselben Klappe kann sowohl eine signifikante Stenose wie auch Insuffizienz vorliegen. Bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Endokarditis oder postrheumatische Vitien) können auch mehrere Klappen (z. B. Mitral- und Aortenklappe) gleichzeitig betroffen sein. Dieser Zustand kann die Diagnostik erschweren. So kann eine signifikante Mitralinsuffizienz mit erniedrigtem Vorwärtsschlagvolumen den transvalvulären Druckgradienten bei einer Aortenstenose erniedrigen und so zu einer Unterschätzung des Schweregrads einer Aortenstenose führen. Das klinische Bild ist vom kombinierten hämodynamischen Effekt jeder einzelnen Läsion geprägt, zumeist steht jedoch die am schwersten ausgeprägte Klappenerkrankung bzw. das am weitesten distal liegende Vitium im Vordergrund. Aufgrund von fehlenden Daten gibt es wenig evidenzbasierte therapeutische Empfehlungen. Generell sollte für jeden Patienten eine individuelle Lösung unter Berücksichtigung der führenden Läsion gefunden werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

12 Herztumoren

12.1 Allgemeines 227
12.2 Benige primäre Herztumoren 229
12.3 Maligne primäre Herztumoren 232



© Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie; 2012

M. Petzsch, Ch. A. Nienaber

12.1 Allgemeines

Epidemiologie: Herztumoren sind selten. Die Inzidenz wird im Sektionsgut mit 2/1000–2/100 000 angegeben. Weil viele Herztumoren asymptomatisch sind oder ihre Symptomatik unspezifisch ist, wurde die Diagnose eines Herztumors in der Ära vor Einsatz der Echokardiografie überwiegend postmortal gestellt. Mit der breiten Nutzung der **Echokardiografie** wird die Diagnose eines Herztumors zunehmend intravital gestellt. Mit den **verbesserten Behandlungsmöglichkeiten** können zumindest die gutartigen Herztumoren **operativ** angegangen werden.

Klassifikation: Herztumoren werden als **primär**, **sekundär**, **benigne** und **maligne** klassifiziert.
Primäre Herztumoren sind sehr selten, in großen Sektionsstatistiken wird ihre Häufigkeit mit 0,0017 %–0,08 % angegeben. Die häufigsten primären Herztumoren sind in Tab. **A-12.1** aufgeführt. Unter den primären Herztumoren treten die benignen mit 75 % weitaus häufiger auf als die malignen (25 %).
Die **sekundären**, metastatisch bedingten Herztumoren treten ca. 30–40-mal häufiger auf als die primären Herztumoren. **Sekundäre** Herztumoren entstehen entweder durch eine Metastasierung (Abb. **A-12.1**) **per continuitatem** oder werden als Metastasen des Primärtumors durch das venöse Blut in das Herz **eingeschwemmt**; sie kommen häufiger im rechten als im linken Herzen vor. In absteigender Reihenfolge gehen sie von folgenden Primärtumoren aus: Bronchial-, Mammakarzinom (Infiltration per continuitatem) und Nieren-, Hodenkarzinom (venöse Einschwemmung).

A-12.1 Häufigkeit der benignen und malignen primären Herztumoren bei Erwachsenen

Herztumor	Häufigkeit	Herztumor	Häufigkeit
benigne	**75 %**	**maligne**	**25 %**
▪ Myxom	46 %	▪ Angiosarkom	33 %
▪ papilläres Fibroelastom	16 %	▪ Rhabdomyosarkom	21 %
▪ Lipom	21 %	▪ Mesotheliom	16 %
▪ Rhabdomyom	2 %	▪ Fibrosarkom	11 %
▪ Fibrom	3 %	▪ malignes Lymphom	6 %
▪ Hämangiom	5 %	▪ Thymom	3 %
▪ Mesotheliom des AV-Knotens	3 %	▪ malignes Synovialom, Leiomyosarkom, Liposarkom	3 %
▪ Granulosazelltumor, Neurofibrom, Lymphangiom	3 %		

Klinik: Herztumoren zeichnen sich durch unspezifische Symptome aus, die durch Lokalisation, Größe und Mobilität des Tumors zu erklären sind. Sie können durch Füllungsbehinderung zu einer **Rechts-** oder **Linksherzinsuffizienz** führen oder aufgrund der engen nachbarschaftlichen Beziehung die Funktion der **Herzklappen** als **Stenose-** oder **Insuffizienzkomponente** einschränken. Ein gestielter Herztumor kann die Öffnungsfläche einer Herzklappe oder das Ostium eines Koronargefäßes komplett verschließen und durch akute Blockade der Zirkulation zu Synkope, Myokardinfarkt oder plötzlichem Herztod führen. Fragmente des Tumormaterials oder aufgelagerte Thromben verursachen bei bis zu 60 % der intrakavitären Tumoren system- oder pulmonalarterielle **Embolien**. Herztumoren können durch supra- oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auffallen; die Art der Herzrhythmusstörung kann auf die Tumorlokalisation hinweisen. Klinisch irreführende Symptome wie Fie-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

12.1 Allgemeines

Epidemiologie: Die Inzidenz wird mit 2/1000–2/100 000 angegeben. Seit Nutzung der **Echokardiografie** wird die Diagnose intravital gestellt. Durch die **verbesserten Operationsmöglichkeiten** können die gutartigen Tumoren erfolgreich therapeutisch angegangen werden.

Klassifikation:
- **Primäre Tumoren:** Sie sind sehr selten (Tab. **A-12.1**).
- **Sekundäre Tumoren:** metastatisch bedingte Herztumoren (Abb. **A-12.1**). Sie metastasieren **per continuitatem** (Bronchial-, Mammakarzinom) oder werden durch das venöse Blut **eingeschwemmt** (Nieren-, Hodenkarzinom). Sie kommen häufiger im rechten Herzen vor.

Klinik: Große intrakavitäre Tumoren behindern die Füllung der betroffenen Kammer und führen zu einer **Rechts-** oder **Linksherzinsuffizienz**. Die direkte Invasion des Myokards kann ebenso eine myokardiale Funktionseinschränkung oder die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen/ventrikuläre Tachykardie, atrioventrikuläre Blockierung) auslösen. Klappennahe Herztumoren können eine **Insuffizienz** oder **Stenose** verursachen. Periphere **Embolien** entstehen durch Fragmente von Tumormaterial oder von aufgelagerten Thromben. Unspezifische Symptome können

12 Herztumoren

12.1 Allgemeines 227
12.2 Benige primäre Herztumoren 229
12.3 Maligne primäre Herztumoren 232



© Gortner L., Meyer S., Sitzmann F. C.: Duale Reihe Pädiatrie; 2012

M. Petzsch, Ch. A. Nienaber

12.1 Allgemeines

Epidemiologie: Herztumoren sind selten. Die Inzidenz wird im Sektionsgut mit 2/1000–2/100 000 angegeben. Weil viele Herztumoren asymptomatisch sind oder ihre Symptomatik unspezifisch ist, wurde die Diagnose eines Herztumors in der Ära vor Einsatz der Echokardiografie überwiegend postmortal gestellt. Mit der breiten Nutzung der **Echokardiografie** wird die Diagnose eines Herztumors zunehmend intravital gestellt. Mit den **verbesserten Behandlungsmöglichkeiten** können zumindest die gutartigen Herztumoren **operativ** angegangen werden.

Klassifikation: Herztumoren werden als **primär**, **sekundär**, **benigne** und **maligne** klassifiziert.
Primäre Herztumoren sind sehr selten, in großen Sektionsstatistiken wird ihre Häufigkeit mit 0,0017 %–0,08 % angegeben. Die häufigsten primären Herztumoren sind in Tab. **A-12.1** aufgeführt. Unter den primären Herztumoren treten die benignen mit 75 % weitaus häufiger auf als die malignen (25 %).
Die **sekundären**, metastatisch bedingten Herztumoren treten ca. 30–40-mal häufiger auf als die primären Herztumoren. **Sekundäre** Herztumoren entstehen entweder durch eine Metastasierung (Abb. **A-12.1**) **per continuitatem** oder werden als Metastasen des Primärtumors durch das venöse Blut in das Herz **eingeschwemmt**; sie kommen häufiger im rechten als im linken Herzen vor. In absteigender Reihenfolge gehen sie von folgenden Primärtumoren aus: Bronchial-, Mammakarzinom (Infiltration per continuitatem) und Nieren-, Hodenkarzinom (venöse Einschwemmung).

A-12.1 Häufigkeit der benignen und malignen primären Herztumoren bei Erwachsenen

Herztumor	Häufigkeit	Herztumor	Häufigkeit
benigne	**75 %**	**maligne**	**25 %**
▪ Myxom	46 %	▪ Angiosarkom	33 %
▪ papilläres Fibroelastom	16 %	▪ Rhabdomyosarkom	21 %
▪ Lipom	21 %	▪ Mesotheliom	16 %
▪ Rhabdomyom	2 %	▪ Fibrosarkom	11 %
▪ Fibrom	3 %	▪ malignes Lymphom	6 %
▪ Hämangiom	5 %	▪ Thymom	3 %
▪ Mesotheliom des AV-Knotens	3 %	▪ malignes Synovialom, Leiomyosarkom, Liposarkom	3 %
▪ Granulosazelltumor, Neurofibrom, Lymphangiom	3 %		

Klinik: Herztumoren zeichnen sich durch unspezifische Symptome aus, die durch Lokalisation, Größe und Mobilität des Tumors zu erklären sind. Sie können durch Füllungsbehinderung zu einer **Rechts-** oder **Linksherzinsuffizienz** führen oder aufgrund der engen nachbarschaftlichen Beziehung die Funktion der **Herzklappen** als **Stenose-** oder **Insuffizienzkomponente** einschränken. Ein gestielter Herztumor kann die Öffnungsfläche einer Herzklappe oder das Ostium eines Koronargefäßes komplett verschließen und durch akute Blockade der Zirkulation zu Synkope, Myokardinfarkt oder plötzlichem Herztod führen. Fragmente des Tumormaterials oder aufgelagerte Thromben verursachen bei bis zu 60 % der intrakavitären Tumoren system- oder pulmonalarterielle **Embolien**. Herztumoren können durch supra- oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auffallen; die Art der Herzrhythmusstörung kann auf die Tumorlokalisation hinweisen. Klinisch irreführende Symptome wie Fie-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

12.1 Allgemeines

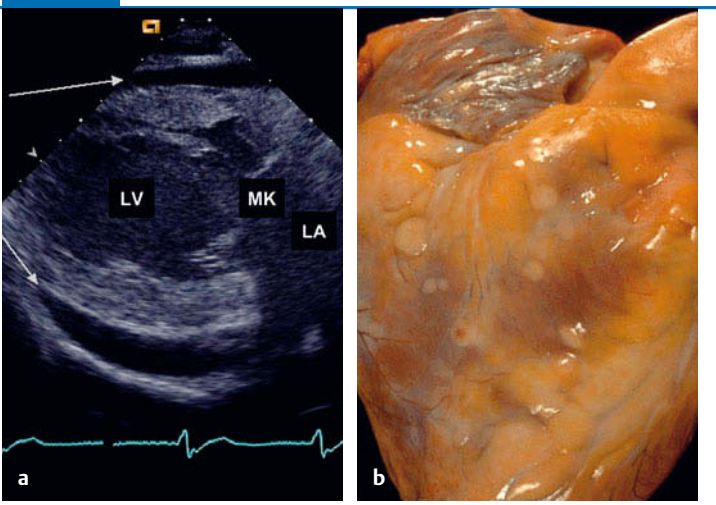
Epidemiologie: Die Inzidenz wird mit 2/1000–2/100 000 angegeben. Seit Nutzung der **Echokardiografie** wird die Diagnose intravital gestellt. Durch die **verbesserten Operationsmöglichkeiten** können die gutartigen Tumoren erfolgreich therapeutisch angegangen werden.

Klassifikation:
- **Primäre Tumoren:** Sie sind sehr selten (Tab. **A-12.1**).
- **Sekundäre Tumoren:** metastatisch bedingte Herztumoren (Abb. **A-12.1**). Sie metastasieren **per continuitatem** (Bronchial-, Mammakarzinom) oder werden durch das venöse Blut **eingeschwemmt** (Nieren-, Hodenkarzinom). Sie kommen häufiger im rechten Herzen vor.

Klinik: Große intrakavitäre Tumoren behindern die Füllung der betroffenen Kammer und führen zu einer **Rechts-** oder **Linksherzinsuffizienz**. Die direkte Invasion des Myokards kann ebenso eine myokardiale Funktionseinschränkung oder die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen/ventrikuläre Tachykardie, atrioventrikuläre Blockierung) auslösen. Klappennahe Herztumoren können eine **Insuffizienz** oder **Stenose** verursachen. Periphere **Embolien** entstehen durch Fragmente von Tumormaterial oder von aufgelagerten Thromben. Unspezifische Symptome können

A-12.1

A-12.1 Kardiale Metastasierung



a **TEE-Befund** bei Mammakarzinom mit kardialer Metastasierung. Der konzentrisch verteilte Perikarderguss (Pfeile) hat in diesem Fall keine hämodynamische Relevanz (LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, MK = Mitralklappe).

b **Anatomisches Präparat** bei gleicher Patientin wie in **a**. Es zeigen sich blasse noduläre metastatische Tumorabsiedlungen des Karzinoms.

(aus: Lambertz H., Lethen H.: Transösophageale Echokardiographie, Thieme; 2012)

ber, Gewichtsverlust, Anämie oder Arthralgien können den diagnostischen Weg frühzeitig fehlleiten.

Diagnostik: Durch die **Echokardiografie** können Lokalisation und Ausdehnung des Tumors erfasst werden. Im echokardiografischen Bild kann die Mobilität des Herztumors analysiert werden und es gelingt, die Insertion des Tumors zu lokalisieren. Die Kontrast-Echokardiografie des intrakardialen Tumors erlaubt eine Aussage zur Vaskularisierung. CT und MRT liefern zusätzlich wertvolle Informationen.

Diagnostik: Die **Echokardiografie** (inklusive der transösophagealen Form) ist die wichtigste Untersuchungsmethode zum Nachweis eines intrakardialen Tumors, vielfach wird der Tumor als Zufallsbefund diagnostiziert. Lokalisation und Ausdehnung eines Herztumors können valide nichtinvasiv bestimmt und die Mobilität analysiert werden. Vielmals gelingt es, die Insertion des Tumors zu lokalisieren. Die transösophageale Echokardiografie entwickelte sich in Verbindung mit der Kontrast-Echokardiografie und der dreidimensionalen transösophagealen Echokardiografie zu einem wesentlichen Eckpfeiler der Diagnostik: Größe, Form, Mobilität und Insertionszone können sicher analysiert werden. Die Kontrast-Echokardiografie des intrakardialen Tumors erlaubt eine Aussage zur Vaskularisierung. Es lassen sich damit Tumortypen differenzieren. So kann zwischen Tumoren mit starker, schwacher oder fehlender Vaskularisation (entsprechen mit starker, schwacher oder keiner Kontrastmittelanreicherung) unterschieden werden, wie Vegetationen (infektiöse oder nicht-bakterielle-thrombotische Endokarditis – Libman-Sacks-Endokarditis bei Lupus erythematodes), Thromben oder Lamblschen Exkreszenzen (tumoröse Herzklappenveränderungen).
Für die Diagnostik intramuraler Herztumoren liefern CT und MRT zusätzlich wertvolle Informationen. Mit der Entwicklung von PET/MRT-Scannern wird die hohe räumliche Auflösung der Kernspintomografie um die Möglichkeit der Analyse des Stoffwechsels erweitert. Unterschiedliche radioaktive Trägersubstanzen können auch die Identifikation und Charakterisierung der kardialen Tumore verbessern.
Herzkatheteruntersuchung und selektive Angiografie wurden durch Echokardiografie, MRT und CT obsolet.

▶ Merke.

▶ Merke. Die angiografische Darstellung eines Herztumors gelingt nur selten und ist wegen des hohen Risikos der Embolisation von Tumormaterial oder von aufgelagerten Thromben nicht indiziert.

Therapie: Alle **primären malignen** Herztumoren haben eine extrem schlechte Prognose. Alle **benignen intrakavitären** Herztumoren müssen wegen der potenziellen Komplikationen operativ entfernt werden. Die Therapie der **sekundären Herztumoren** richtet sich nach der Prognose des Primärtumors.

Therapie: Alle **primären malignen** Herztumoren haben durch infiltratives Wachstum und Metastasierung eine extrem schlechte Prognose, was die therapeutischen Möglichkeiten limitiert. Alle **benignen intrakavitären** Herztumoren müssen wegen der potenziellen Komplikationen (s. o.) operativ entfernt werden. Die Therapie der **sekundären Herztumoren** richtet sich nach der Prognose des Primärtumors. In vielen Fällen ist bei metastatischem Befall des Herzens eine operative Entfernung des Tumors nicht mehr möglich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

12.2 Benigne primäre Herztumoren

12.2.1 Myxom

Epidemiologie: Das Myxom ist mit 46 % der **häufigste kardiale Tumor**. Es kann in jedem Alter auftreten (Neugeborene bis 95. Lebensjahr); der Altersgipfel liegt zwischen der 3. und 6. Dekade. In vielen Untersuchungsserien sind Frauen häufiger betroffen. Das Myxom kommt mit > 90 % in den Vorhöfen vor (75 % linker und ca. 20 % rechter Vorhof) und hat seine typische Lokalisation am Vorhofseptum. Die meisten Vorhofmyxome inserieren gestielt in der Gegend der Fossa ovalis des Vorhofseptums (Abb. **A-12.2**). Selten treten Myxome in den Ventrikeln auf.

Pathogenese: Myxome sind Neoplasien, die von embryonalen, pluripotenten **Mesenchymzellen** abstammen. Ihre Dignität ist durch fehlende Metastasierung gekennzeichnet; es gibt aber Einzelberichte von malignen, metastasierenden Myxomen. Makroskopisch kann man einen polypoiden und einen villösen Typ unterscheiden. Beide Formen treten überwiegend gestielt auf und variieren in ihrer Größe von 1–15 cm, wobei die meisten um 5 cm messen.

Klinik: Die Patienten weisen häufig die **Symptomentrias** Embolisation (30–40 %), intrakardiale Obstruktion und uncharakteristische Allgemeinsymptome (Fieber, tumorassoziierte Symptome) auf.
Myxome können bei entsprechender Größe Symptome einer links- oder rechtsseitigen Einflussstauung mit Dyspnoe und kardialer Dekompensation verursachen.
Die **Obstruktion** des **Mitralklappenostiums** kann **lageabhängig** auftreten: Eine Änderung der Körperhaltung, wie die Neigung des Oberkörpers nach vorne, verschließt das Ostium der Mitralklappe (Abb. **A-12.2b**). Der Blutstrom aus dem linken Ventrikel wird unterbrochen, der abrupte Abfall des Herzzeitvolumens führt zur **Synkope**.

Therapie: Wegen der möglichen Komplikationen muss die operative **Resektion** des Tumors angestrebt werden. Eine großzügige Entfernung der Tumorbasis – meist des gesamten Vorhofseptums – ist zu empfehlen, da das Myxom rezidivieren kann. Der Defekt wird durch direkte Naht oder einen perikardialen Patch verschlossen. Die Prognose ist nach operativer Entfernung des Myxoms gut.

12.2 Benigne primäre Herztumoren

12.2.1 Myxom

Epidemiologie: Das Myxom ist mit 46 % der **häufigste kardiale Tumor**. Es kann in jedem Alter auftreten (Abb. **A-12.2**).

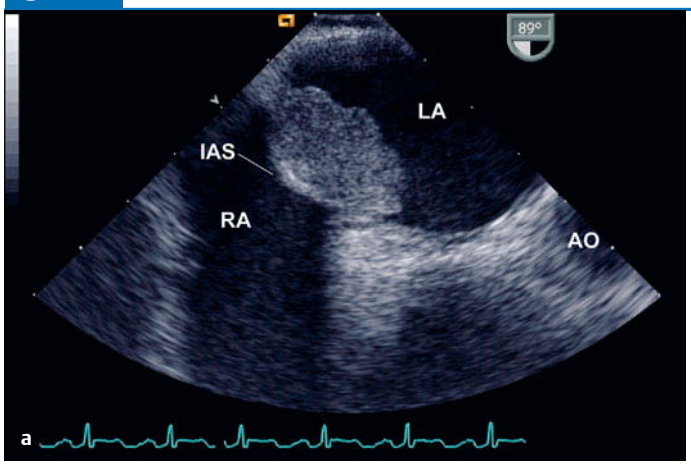
Pathogenese: Myxome sind nach ihrer Metastasierungstendenz als benigne einzustufende Abkömmlinge **mesenchymaler** Zellen mit polypoider oder villöser Erscheinungsform. Beide Formen treten meist gestielt auf.

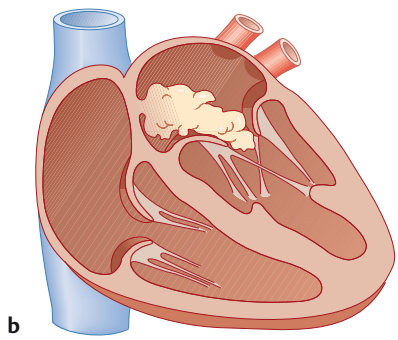
Klinik: Die Patienten weisen (häufig) die **Symptomentrias** auf:
- Embolisation,
- intrakardiale Obstruktion und
- uncharakteristische Allgemeinsymptome.

Die **lageabhängige Obstruktion** des **Mitralklappenostiums** (Abb. **A-12.2b**) kann zur **Synkope** führen.

Therapie: Wegen möglicher Komplikationen muss die **Resektion** des Tumors angestrebt werden. Die Prognose ist nach operativer Entfernung des Myxoms gut.

A-12.2 Vorhofmyxom





a **TEE-Befund** einer 37-jährigen Patientin mit einem dem Vorhofseptum breitbasig aufsitzendem, polypösem Myxom (AO = Aorta, IAS = Vorhofseptum, LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof). (aus: Lambertz H., Lethen H.: Transösophageale Echokardiographie, Thieme; 2012)
b Eine Obstruktion des Mitralklappenostiums kann lageabhängig auftreten. (nach: Böhmeke, T., Doliva, R.: Der Echo-Guide, Thieme; 2015)

12.2.2 Papilläres Fibroelastom

Epidemiologie: Das papilläre Fibroelastom macht nur 10 % aller primären Herztumoren aus, ist aber der häufigste Tumor der **Herzklappen** und des **Klappenapparats** (Abb. **A-12.3**). Am Endokard der Ventrikel oder der Vorhöfe stellt es eine Rarität dar. Der Altersgipfel dieses Tumors liegt jenseits des 60. Lebensjahres, es besteht keine Geschlechtspräferenz.

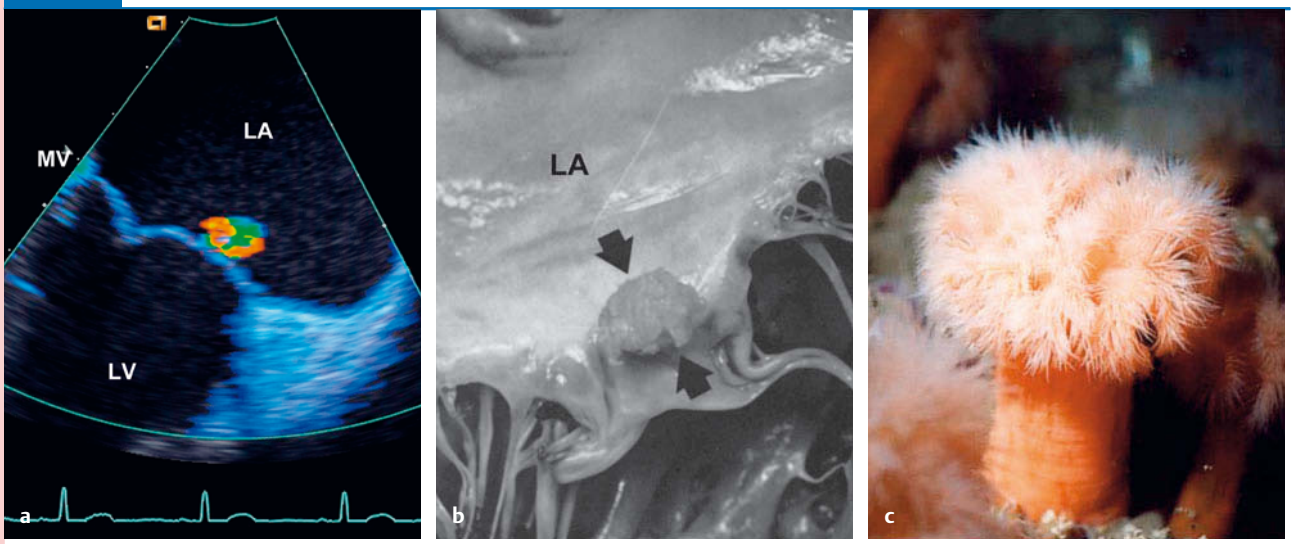
12.2.2 Papilläres Fibroelastom

Epidemiologie: Es ist der häufigste Tumor der **Herzklappen** und des **Klappenapparats** (Abb. **A-12.3**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-12.3 Papilläres Fibroelastom



a **TEE-Befund** eines papillären Fibroelastoms der Mitralklappe. Der Gewebedopplermodus veranschaulicht eindrucksvoll die Mobilität des gestielten Herzklappentumors (LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, MV: Mitralklappe).
b **Autoptischer Befund.**
c Makroskopisch wird das papilläre Fibroadenom häufig mit einer **Seeanemone** verglichen. Diese weist jedoch in Bezug auf ihren Kopf einen wesentlich dickeren Stiel als der Herztumor auf.

(aus: Lambertz H., Lethen H.: Transösophageale Echokardiographie, Thieme; 2012)

Pathogenese: Die gestielten Tumoren erinnern mit ihren multiplen, fingerartigen Auswüchsen an eine **Seeanemone** (Abb. **A-12.3c**).

Pathogenese: Der Tumor wird als benigne Neoplasie eingestuft. Der makroskopische Aspekt der papillären Fibroelastome ist auffallend: sie sind gestielt und erinnern mit ihren multiplen, fingerartigen Auswüchsen an eine **Seeanemone** (Abb. **A-12.3c**). Im Zentrum der Papillen findet sich mikroskopisch ein kollagenreiches Fasergerüst und lockeres Bindegewebe, das von einem einreihigen Endothel umgeben ist.

Klinik: Meistens sind die Patienten **asymptomatisch** und die Tumoren werden als Zufallsbefund bei der Autopsie entdeckt. Manche Patienten fallen klinisch durch zentrale oder periphere Embolien auf.

Klinik: Meistens sind die Patienten **asymptomatisch** und die Tumoren werden als Zufallsbefund bei der Autopsie entdeckt. Manche Patienten fallen klinisch durch zentrale oder periphere Embolien auf, die sich auf den fingerartigen Fortsätzen bilden können. Kasuistisch wurde beschrieben, dass papilläre Fibroelastome der Aortenklappe durch Verlegung der Koronarostien zum Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod geführt haben.
In einem größeren Patientenkontingent betrug das mittlere Alter 62 Jahre mit gleicher Geschlechtsverteilung. Die zur Diagnose führende Klinik war in den meisten Erkrankungsfällen eine TIA. Embolien traten bei 31 % der Patienten auf; die zerebrale Lokalisation dominierte. Die mittlere Länge der papillären Fibroelastome betrug 1,2 cm.

Therapie: Eine **operative Entfernung** muss wegen der möglichen Komplikationen angestrebt werden.

Therapie: Eine **operative Entfernung** des Tumors muss wegen der möglichen Komplikationen angestrebt werden. Die Exzision des Tumors ist meist unter Erhalt der Klappe oder des Klappenapparats möglich. Nur in seltenen Fällen ist bei ausgedehntem Tumorbefall ein prothetischer Ersatz der Herzklappe notwendig. Alternativ kommt eine **orale Antikoagulation** infrage, sofern Narkosefähigkeit und/oder Operabilität aufgrund einer beträchtlichen Komorbidität nicht gegeben sind.

12.2.3 Rhabdomyom

12.2.3 Rhabdomyom

Epidemiologie: Das Rhabdomyom ist der **häufigste kardiale** Tumor bei **Kindern**, meistens in den Ventrikeln lokalisiert und multipel.

Epidemiologie: Das Rhabdomyom ist selten, aber mit 50 % der **häufigste kardiale** Tumor im **Kindesalter**. Rhabdomyome sind zu 90 % in den Ventrikeln lokalisiert und multipel auftretend.

Ätiopathogenese: Bis zu 50 % der Patienten haben eine tuberöse Sklerose.
Ein Rhabdomyom stellt keine Neoplasie dar, sondern ist ein **Hamartom**.

Ätiopathogenese: Bis zu 50 % der Patienten mit Rhabdomyom haben eine tuberöse Sklerose (die Hälfte davon geht auf die autosomal-dominante neurokutane Dysgenesie mit Hirnrindenknoten, Naevi albi und Verkalkungsneigung zurück).
Ein Rhabdomyom stellt keine Neoplasie dar, sondern ist ein **Hamartom**, das von den Myozyten ausgeht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Rhabdomyome wachsen intramural und können sich in das Cavum der jeweiligen Herzkammer vorwölben. Weniger die Verdrängung von Herzmuskelgewebe durch den Tumor als die mechanische Behinderung der Ventrikelfüllung und/oder die Verlegung der Ausflussbahn sind für das häufigste Symptom, die **Herzinsuffizienz**, verantwortlich. Weiterhin finden sich supraventrikuläre und ventrikuläre tachykarde **Rhythmus-** sowie **Reizleitungsstörungen** bis zum kompletten AV-Block. Die Prognose des kardialen Rhabdomyoms ist als gut zu bezeichnen, Rezidive werden nicht berichtet.

Therapie: Weil sich 80 % der Rhabdomyome bis zum 6. Lebensjahr zurückbilden, ist ein konservatives Vorgehen unter Befundkontrolle angezeigt.
Ein operativer Eingriff mit Entfernung des Tumors ist lediglich im Fall einer relevanten Ausflusstraktobstruktion oder der Entwicklung schwerwiegender kardialer Arrhythmien indiziert.

Klinik: Rhabdomyome wachsen intramural und können sich in die Herzkammer vorwölben. Die mechanische Behinderung der Ventrikelfüllung und/oder die Verlegung der Ausflussbahn sind für das häufigste Symptom, die **Herzinsuffizienz**, verantwortlich. Es finden sich **Rhythmus-** und **Reizleitungsstörungen**. Die Prognose ist gut.

Therapie: Konservativ unter Befundkontrolle, in 80 % spontane Rückbildung.

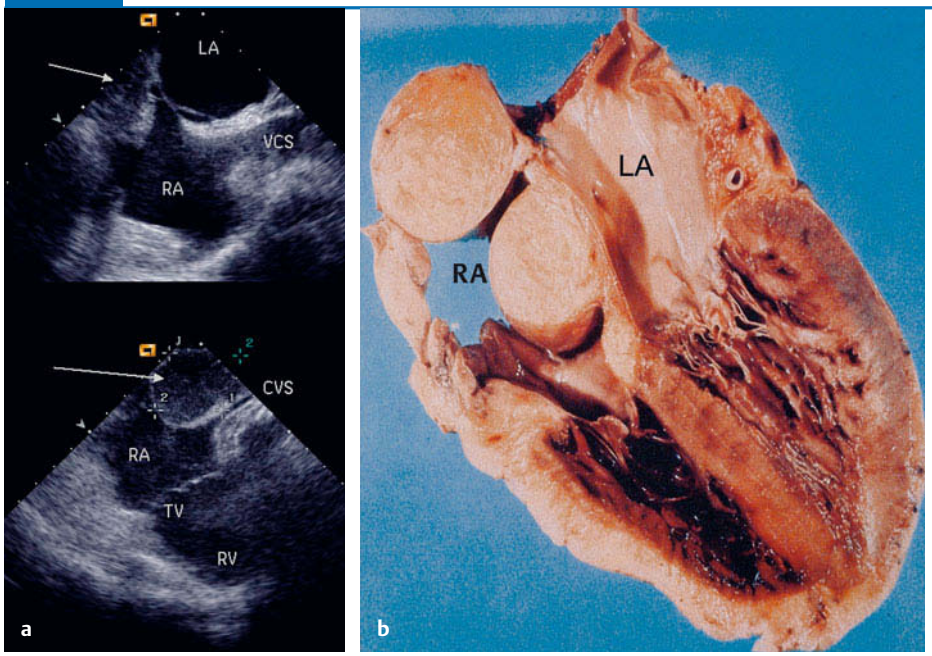
12.2.4 Lipom

Epidemiologie: Lipome treten in jedem Alter ohne Geschlechtspräferenz auf. In 70 % der Fälle findet sich eine **lipomatöse Hypertrophie** des **Vorhofseptums** (Abb. **A-12.4**). In 30 % sind die übrigen Herzhöhlen betroffen, wobei der linke Ventrikel als Prädilektionsort angegeben wird. Die meisten Lipome finden sich im subendo- und subepikardialen Raum.

12.2.4 Lipom

Epidemiologie: In 70 % der Fälle findet sich eine **lipomatöse Hypertrophie** des **Vorhofseptums** (Abb. **A-12.4**), in 30 % sind die übrigen Herzräume befallen.

A-12.4 Lipomatöse Hypertrophie des Vorhofseptums



a **TEE-Befund** mit massiver Auftreibung des Septum secundum (Pfeil). V. cava inferior und der Koronarvenensinus (CVS) werden durch das Lipom leicht eingeengt, die Fossa ovalis bleibt von der Lipomatose ausgespart (LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, TV = Trikuspidalklappe, VCS = obere Hohlvene).
b **Anatomisches Präparat** eines Patienten mit Lipomatose des Vorhofesptums. Die Lipome wölben sich prominent in den rechten Vorhof (RA) vor (LA = linker Vorhof).

(aus: Lambertz H., Lethen H.: Transösophageale Echokardiographie, Thieme; 2007)

Pathogenese: Die Pathogenese ist unklar: Hamartom, Neoplasie.

Klinik: Die Veränderung am interatrialen Septum kann mit supraventrikulären Rhythmus- und Reizleitungsstörungen assoziiert sein. Es kann zur Einflussstauung kommen.

Therapie: Meist symptomatische Therapie der Rhythmusstörungen. Nur bei sehr großen Tumoren mit Kompression ist eine operative Entfernung indiziert.

Pathogenese: Sie ist unklar.

Klinik: Supraventrikuläre Rhythmus- und Reizleitungsstörungen.

Therapie: Meist symptomatische Therapie der Rhythmusstörungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Maligne primäre Herztumoren können in jedem Alter auftreten, ihr Prädilektionsort ist das rechte Herz.

Pathogenese: Maligne primäre Herztumoren sind **Sarkome**.

Klinik: Aufgrund des schnellen Wachstums der Herztumoren entwickeln sich **Kompression** und **Einengung** des **Cavums** der entsprechenden **Herzhöhle**. Typisch ist der rasche Verlauf.

Therapie: Wegen des Verlaufs gibt es weitgehend keine kurative Therapie.

12.3 Maligne primäre Herztumoren

Epidemiologie: Maligne primäre Herztumoren können in jedem Alter auftreten, meist zwischen dem 30.–50. Lebensjahr. Das rechte Herz ist der Prädilektionsort, Vorhof und Ventrikel sind gleich häufig betroffen.

Pathogenese: Alle malignen primären Herztumoren sind **Sarkome**, sie stammen von mesenchymalen Zellen ab. Sie können sich in Angiosarkome, Rhabdomyosarkome, Fibrosarkome und Lymphosarkome differenzieren.

Klinik: Aufgrund des schnellen Wachstums der Tumoren stehen **Kompression** und **Einengung** des **Cavums** der entsprechenden **Herzhöhlen** mit Herzinsuffizienz, Obstruktion der Vena cava oder der Trikuspidal- oder Pulmonalklappe im Zentrum der Symptomatik. Die Erkrankung verläuft rasch, die Patienten versterben wenige Wochen bis 2 Jahre nach Beginn der Symptomatik. In 75 % der Erkrankungsfälle entwickeln sich Fernmetastasen.

Therapie: Der Verlauf beeinträchtigt die therapeutischen Möglichkeiten. Die operative Entfernung des Tumors entspricht meistens nur einem palliativen Eingriff. Beim Lymphosarkom liegen Einzelberichte über Chemo- und Strahlentherapie vor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13 Hypotonie und Synkope

13.1 Hypotonie 233
13.2 Synkope 234



© Studio Nordbahnhof / Thieme Verlagsgruppe

A. Schuchert

13.1 Hypotonie

▶ **Definition.** Chronisch rezidivierende Blutdruckwerte unter 110/60 mmHg bei Männern und 100/60 mmHg bei Frauen. Krankheitswert nur bei Symptomatik.
Wenn die die Hypotonie und Symptomatik nur beim Lagewechsel zum Stehen auftritt, spricht man von orthostatischer Hypotonie.

▶ Definition.

13.1.1 Ätiopathogenese

Die Einteilung der Hypotonie erfolgt in:

Akute und chronische Hypotonie: Die Hypotonie kann **akut** asymptomatisch sein, sich aber auch als Synkope bzw. Schock oder als **chronisch** rezidivierende Form präsentieren. Im Folgenden wird nur auf Letztere eingegangen.

Primäre und sekundäre Hypotonie: Die **primäre** essenzielle Hypotonie findet sich vor allem bei Jugendlichen und Frauen.
Die **sekundäre** Hypotonie ist Folge einer organischen Grunderkrankung:
- kardiovaskulär: Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Aortenstenose, anhaltende schwere Arrhythmien
- endokrin: Morbus Addison, adrenogenitales Syndrom, Hypothyreose, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Bartter-Syndrom
- neurogen: Vagotonie, neurozirkulatorische Asthenie, Sympathektomie, Syringomyelie, Tabes dorsalis, Multisystematrophie (MSA; Shy-Drager-Syndrom), isolierte autonome Insuffizienz
- medikamentös: Antihypertensiva wie Kalziumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Trizyklika, Antiparkinsonmittel, Phenothiazine u. a.

Orthostatische und chronische Hypotonie: Bei der **orthostatischen Hypotonie** fällt der Blutdruck nach raschem körperlichem Lagewechsel ab, bedingt durch das Absacken des Blutes in die Beine beim Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthostase). Ursachen sind ein Versagen des Spannungszustands der Venen und eine ungenügende Blutförderung entgegen der Schwerkraft.

Die Einteilung der **Hypotonie** erfolgt in:
- **akut und chronisch** (im Folgenden wird nur auf Letztere eingegangen)
- **primär** (essenziell): vor allem bei Jugendlichen und Frauen
- **sekundär:** als Folge einer Grunderkrankung oder medikamentös verursacht

- **Orthostatisch:** Der Blutdruck fällt nach raschem Lagewechsel durch das Absacken des Blutes in die Beine ab (Orthostase).

13.1.2 Diagnostik

Klinische Beschwerden

Alle Hypotonieformen können eine unzureichende Durchblutung der Organe bewirken. Die Beschwerden sind vielfältig und meist unspezifisch wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsschwäche, Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel, Leeregefühl im Kopf, Kältegefühl in den Gliedmaßen, Ohrensausen, herzbezogene Missempfindungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit. Zu erfragen ist, ob die Beschwerden anhaltend oder nur bei Lagewechsel bzw. im Stehen auftreten.

Klinische Beschwerden

Alle Hypotonieformen können eine unzureichende Durchblutung der Organe bewirken. Daraus resultieren unspezifische Symptome, wie Müdigkeit und Leistungsschwäche.

Apparative Untersuchungsmethoden

Blutdruck in Ruhe: Wiederholte Blutdruckmessungen sind durchzuführen, um eine Hypotonie sicher zu diagnostizieren.

Apparative Untersuchungsmethoden

Wiederholte **Blutdruckmessungen in Ruhe**, um eine Hypotonie sicher zu diagnostizieren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Schellong-Test:
Blutdruckmessungen im Liegen und dann im Stehen über 10 Minuten. Normal: systolischer Wert sinkt um 15 mmHg im Stehen, die Frequenz steigt um max. 20 Schläge/min.

Die asympathikotone Störung ist typisch für neurologische Schädigungen, bei denen der Sympathikus inaktiviert wird.

Schellong-Test: Bei Verdacht auf orthostatische Hypotonie sind Puls und Blutdruck nach 5–10 Minuten Liegen, sofort nach dem Aufstehen sowie über weitere 10 Minuten im freien Stand zu registrieren. Als normal gilt ein Absinken des systolischen Blutdruckwertes um 15 mmHg während der Stehzeit, die Frequenz sollte dabei maximal um 20 Schläge/min steigen.
Die asympathikotone Störung ist typisch für neurologische Schädigungen, bei denen der Sympathikus inaktiviert wird (z. B. Sympathikusblockade, traumatische Schädigungen, schwere Polyneuropathie).

13.1.3 Therapie

Bei sekundärer Hypotonie erfolgt zunächst die Therapie der Grunderkrankung. Eine primäre Hypotonie wird bei wesentlichen hypotoniebedingten Beschwerden behandelt.

Bei einer Hypotonie sind zunächst organische Ursachen auszuschließen bzw. deren Behandlung zu veranlassen (sekundäre Hypotonie). Die asympathikotone Störung ist je nach zugrunde liegender neurologischer Ursache zu behandeln. Die Behandlung einer primären Hypotonie sollte erfolgen, wenn wesentliche hypotoniebedingte Beschwerden vorliegen. Bei den meisten Patienten ist eine medikamentöse Therapie nicht notwendig (keine Blutdruckkosmetik!).

Nicht medikamentöse Behandlung

- Auslöser meiden
- langsames Aufrichten
- antihypertensive Medikamente ↓
- Alkoholgenuss ↓
- bei venöser Insuffizienz: Gummistrümpfe bzw. elastische Binden
- bei Kollaps: Beine hoch.

Nicht medikamentöse Behandlung

- Vermeiden von Triggern wie Hitze und längerem Stehen
- nicht aus dem Liegen sofort in den Stand übergehen
- Reduzierung antihypertensiver Medikamente
- Vermeiden von übermäßigem Alkoholgenuss
- bei venöser Insuffizienz: Kompressionsstrünpfe bzw. Wickeln der Beine mit elastischen Binden
- bei eingetretenem oder drohendem Kollaps: Lagerung mit Beine hoch.

Medikamentöse Behandlung

Ist die konservative Behandlung wirkungslos, wird medikamentös therapiert (Tab. **A-13.1**).

Medikamentöse Behandlung

Eine medikamentöse Behandlung sollte erfolgen, wenn die aufgezählten Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zeigen. Die Therapieprinzipien sind eine Vasokonstriktion sowie eine Volumenretention (Tab. **A-13.1**).

A-13.1 Medikamentöse Therapie der Hypotonie

Indikationen	Substanzgruppe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
Typ IIa u. III n. Thulesius	Sympathomimetika (Etilefrin; 1–2 × 25 mg), (Midodrin; 3 × 7,5–30 mg)	periphere Vasokonstriktion	Herzrhythmusstörungen, Angina, Glaukom
Typ I n. Thulesius	Betablocker	Dämpfung des erhöhten Sympathikotonus	Asthma bronchiale
alle Hypotonieformen	Dihydroergotamin (1–3 × 2/20 g)	Optimierung des venösen Rückstroms	sekundäres Raynaud-Syndrom
alle Hypotonieformen	Fludrokortison (1–3 × 0,1 mg)	Volumenretention	Gewichtszunahme, Gewebeödeme, Kaliummangel

13.2 Synkope

13.2 Synkope

▶ Definition.

▶ Definition. Synkope ist ein **transienter** (vorübergehender) Bewusstseinsverlust infolge einer transienten globalen zerebralen Hypoperfusion und charakterisiert durch rasches Einsetzen, kurze Dauer und spontane, komplette Erholung.

13.2.1 Ätiologie und Klassifikation

Bei einem **transienten Bewusstseinsverlust** ist die Synkope von anderen nicht synkopalen Ursachen abzutrennen (Abb. **A-13.1**). **Nicht synkopale Ursachen** sind u. a. Epilepsie, metabolische Störungen und Intoxikationen. Ursachen und Klassifikation der Synkopen s. Tab. **A-13.2**.

13.2.1 Ätiologie und Klassifikation

Bei einem **transienten Bewusstseinsverlust** (TLOC = transient loss of consciousness) ist die **Synkope** von anderen nicht synkopalen Ursachen abzutrennen (Abb. **A-13.1**). **Nicht synkopale** Ursachen sind u. a. Epilepsie, metabolische Störungen (Hypoglykämie, Hypoxie, Hypokapnie), Intoxikationen und vertebrobasiläre Insuffizienz. **Ohne Bewusstseinsverlust** verlaufen Kataplexie, „drop attacks", Stürze, psychogene Pseudosynkope und TIA der Karotisstrombahn.
Zu den Ursachen und zur Klassifikation der **Synkopen** s. Tab. **A-13.2**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

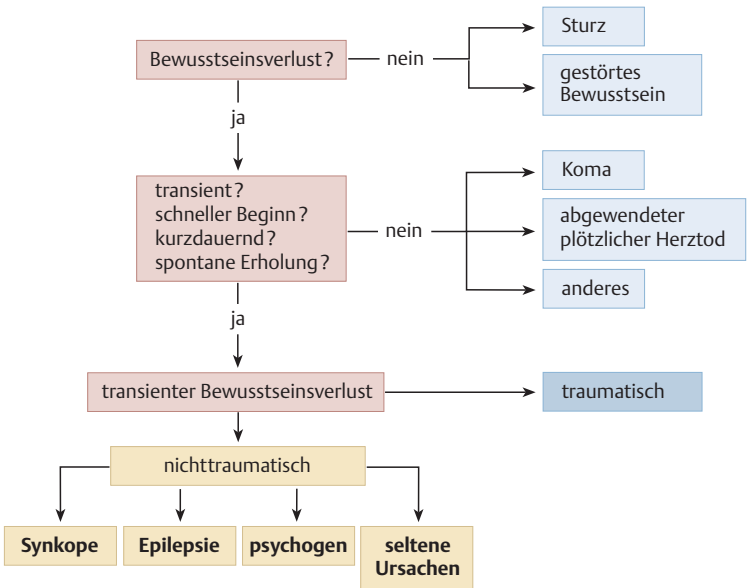
t to terms and conditions of license.

A-13.2 Ursachen und Klassifikation von Synkopen*

Reflex-Synkope (nervalvermittelt)	▪ vasovagal (emotionaler oder orthostatischer Stress) ▪ situativ (Husten, Miktion, nach Belastung, postprandial u. a.) ▪ Karotissinus-Synkope ▪ atypische Formen (keine ersichtlichen Trigger oder atypische Präsentation)
Synkope infolge orthostatischer Hypotonie	▪ primäre autonome Dysfunktion ▪ sekundäre autonome Dysfunktion ▪ medikamentös induziert ▪ Volumenmangel
kardiogene Synkope (kardiovaskulär)	▪ Arrhythmie als primäre Ursache – Bradykardie: Sinusknoten-Syndrom, AV-Überleitungserkrankung, Schrittmacher-Dysfunktion – Tachykardie: supraventrikulär, ventrikulär (idiopathisch, bei struktureller Erkrankung oder Ionenkanalerkrankung) – medikamentös induzierte Bradykardie oder Tachyarrhythmie ▪ strukturelle Erkrankung – kardial: akuter Infarkt, Ischämie, Kardiomyopathie, Vitien, hypertrophe Kardiomyopathie, intrakardiale Massen, Tamponade, Koronaranomalien, Klappenprothesendysfunktion – andere: Lungenembolie, Aortendissektion, pulmonale Hypertonie

* nach: v. Scheidt W. et al.: Pocket Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Synkopen (2009). © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

A-13.1 Differenzialdiagnostische Überlegungen bei Bewusstseinsverlust



(nach: v. Scheidt W. et al.: Pocket Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Synkopen (2009). © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.)

A-13.1

13.2.2 Diagnostik

Beim diagnostischen Vorgehen werden zunächst die Patienten identifiziert, bei denen die **Synkopenursache** sogleich geklärt werden kann. Falls angezeigt, erfolgt ohne weiterführende Diagnostik sogleich die entsprechende jeweilige Therapie. Ist keine sofortige Diagnosestellung möglich, wird anhand von anamnestischen und klinischen Hinweisen eine **Verdachtsdiagnose** gestellt. Diese gibt die weiteren diagnostischen Untersuchungen vor. Falls sich keine Ursache finden lässt, ist in einem dritten Schritt zu klären, ob der Patient ein erhöhtes Risiko für eine erneute Synkope hat bzw. das Risiko zu versterben erhöht ist. Wesentlich sind dabei die sorgfältige Bewertung des EKG und die Kenntnis einer strukturellen Herzerkrankung oder KHK. Bei Hochrisikopatienten ist die sofortige Überwachung und unverzügliche (stationäre) Abklärung angezeigt (Abb. **A-13.2**).

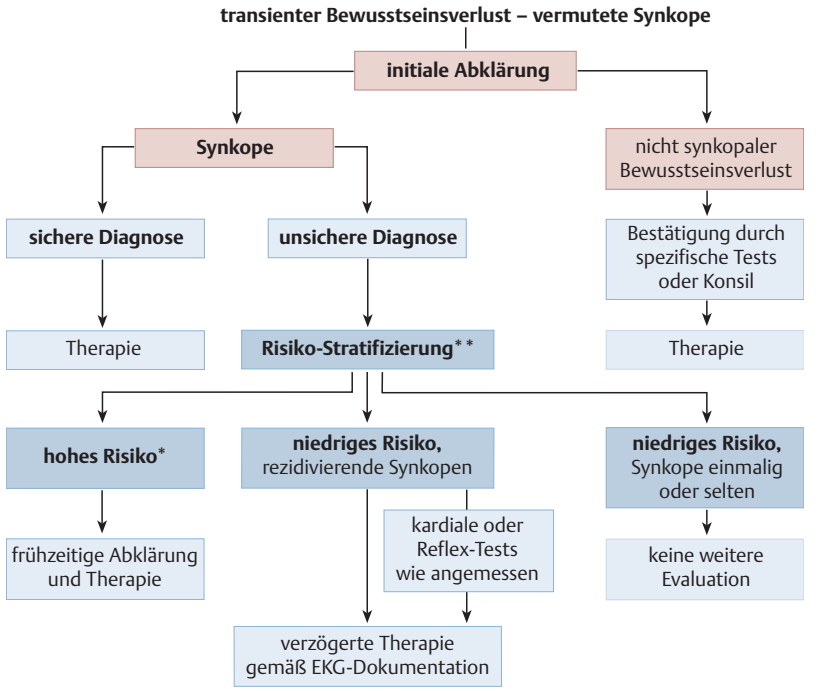
13.2.2 Diagnostik

Zunächst werden die Patienten identifiziert, bei denen die **Synkopenursache** gleich geklärt werden kann. Ist keine sofortige „sichere" Diagnose möglich, wird eine **Verdachtsdiagnose** gestellt und die entsprechenden Untersuchungen eingeleitet. Ist die Synkopenursache weiterhin nicht geklärt, ist der dritte Schritt die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko, im weiteren Verlauf ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben; Letzteres vor allem bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder KHK

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

A-13.2

A-13.2 Synkopenabklärung



* Risiko kurzfristiger ernsthafter Ereignisse

** evtl. Laboruntersuchungen erforderlich

(nach: v. Scheidt W. et al.: Pocket Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Synkopen (2009). © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.)

Basisdiagnostik

Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Ruhe-EKG und schätzt **Überlebensprognose** und **Rezidivwahrscheinlichkeit** ab. Die diagnostische Wertigkeit der Anamnese und körperlichen Untersuchung ist hoch.

Am schlechtesten ist die Prognose von Patienten mit **Synkope und kardialer Grunderkrankung**.

Anamnestisch werden erfragt: Auslöser, Begleitsymptome, Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts, Vorgeschichte, Häufigkeit, Vorerkrankungen, frühere Diagnostik, Operationen und Medikamentenanamnese (Tab. **A-13.3**).

Die **körperliche Untersuchung** konzentriert sich auf: Hydratationszustand, Zeichen für Schock und kardiale Dekompensation, Herzfrequenz, -rhythmus, -geräusche, Gefäßgeräusche und neurologische Befunde.

Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik besteht im Wesentlichen aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, Schellong-Test und dem Ruhe-EKG. Sie hat die Aufgabe, die **Überlebensprognose** und die **Rezidivwahrscheinlichkeit** abzuschätzen. Die diagnostische Wertigkeit von Anamnese und körperlicher Untersuchung ist hoch, sie machen in ca. 20–40 % eine Synkopenursache wahrscheinlich. Bei etwa der Hälfte kardial bedingter Synkopen liegt ein pathologischer EKG-Befund vor.

Wichtig ist bei der Synkopenabklärung der Nachweis oder Ausschluss einer kardialen Grunderkrankung, da Patienten mit **Synkope und kardialer Grunderkrankung** im Vergleich zu Patienten mit nicht kardialer Synkope bzw. mit Synkope unklarer Genese eine deutlich schlechtere Prognose haben.

Anamnestisch können typische Auslöser, Symptome und vegetative Begleiterscheinungen vor und nach der Synkope, der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts, die Dauer der Synkopenvorgeschichte und die Häufigkeit erhoben werden. Außerdem sind kardiale Vorerkrankungen, frühere Diagnostik oder kardiochirurgische Eingriffe zu erfragen (Tab. **A-13.3**). Eine komplette Medikamentenanamnese ist obligatorisch.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- War der Bewusstseinsverlust vollständig?
- War der Bewusstseinsverlust transient mit raschem Einsetzen und kurzer Dauer?
- Erholte sich der Patient spontan, komplett und ohne Folgen?
- Verlor der Patient seinen Haltetonus?

Wenn alle Fragen positiv beantwortet werden, ist eine Synkope hochwahrscheinlich. Wenn mindestens eine Frage verneint wird, sollten vor einer weiteren Synkopenabklärung erst andere Ursachen eines transienten Bewusstseinsverlustes abgeklärt werden.

Die **körperliche Untersuchung** konzentriert sich auf: Hydratationszustand, Schockmerkmale, Herzfrequenz und -rhythmus, kardiale Dekompensationszeichen, pathologische Geräusche über Herz (Aortenstenose und andere Vitien, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie) und Gefäßen (Karotiden) sowie neurologische Befunde.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-13.3 Klinische Zeichen, die eine Synkopenursache bei der Erstdiagnostik nahelegen*

Reflex-Synkope	■ keine strukturelle Herzerkrankung ■ lange Anamnese rezidivierender Synkopen ■ nach einem plötzlichen, unerwarteten unerfreulichen Ereignis, Geräusche, Geruch oder Schmerzen ■ langes Stehen oder überfüllter warmer Raum ■ Übelkeit, Erbrechen im Zusammenhang mit der Synkope ■ während oder nach der Mahlzeit ■ bei Kopfdrehung oder Druck auf den Karotissinus (z. B. Tumor, rasieren, enger Kragen) ■ nach Belastung
Synkope infolge orthostatischer Hypotonie	■ nach dem Aufstehen ■ zeitlicher Zusammenhang mit Beginn oder Wechsel der Dosierung vasodepressiver Medikamente, die zu einer Hypotension führen ■ verlängertes Stehen, insbesondere in überfüllten warmen Räumen ■ Vorliegen einer autonomen Neuropathie oder eines Parkinson ■ Stehen nach Belastung
kardiogene Synkope	■ Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung ■ Familienanamnese bzgl. plötzlichem Herztod oder Kanalopathie ■ während der Belastung oder im Liegen ■ pathologische EKG-Befunde (Tab. **A-13.4**) ■ plötzliches Auftreten von Palpitationen gefolgt von einer Synkope

* nach: v. Scheidt W. et al.: Pocket Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Synkopen (2009).
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

A-13.4 EKG-Veränderungen, die eine kardiogene Synkope als Synkopenursache bei Erstdiagnostik nahelegen*

- bifaszikulärer Block (definiert als Links- oder Rechtsschenkelblock kombiniert mit einem linksanterioren oder linksposterioren Hemiblock)
  - andere intraventrikuläre Leitungsstörungen (QRS > 120 ms)
  - AV-Block °II, Typ Wenckebach
- asymptomatische, inadäquate Sinusbradykardie (< 50/min); sinuatrialer Block oder Sinusarrest ≥ 3 s ohne negativ chronotrope Medikamente
  - nicht anhaltende VTs
  - Präexzitation
  - langes oder kurzes QT-Intervall
  - frühe Repolarisation
- rechtsschenkelblockartiger QRS-Komplex mit ST-Strecken-Hebung in den Ableitungen V_1–V_3 (Brugada-Syndrom)
- negative T-Welle in den rechtspräkordialen Ableitungen, Epsilon-Welle und ventrikuläre Spätpotenziale, die eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie wahrscheinlich machen
- Q-Zacke, die einen Herzinfarkt wahrscheinlich macht

* nach: v. Scheidt W. et al.: Pocket Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Synkopen (2009).
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Der **Schellong-Test** (Stehtest) ist eine Screening-Untersuchung, um die orthostatische Hypotension nachzuweisen oder das POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) zu demaskieren, s. Kap. Apparative Untersuchungsmethoden.
Ein Abfall des systolischen Blutdrucks um > 20 mmHg beim Schellong-Test oder ein Abfall des systolischen Blutdrucks auf < 90 mmHg wird auch ohne klinische Beschwerden als **orthostatische Hypotension** bezeichnet. Beim gemeinsamen Auftreten einer orthostatischen Hypotension und einer (Prä-)Synkope wird von einer **orthostatischen Synkope** gesprochen.
Typisch für das **POTS** ist die überschießende orthostatische Tachykardie beim Schellong-Test: Innerhalb der ersten 10 Minuten steigt die Frequenz um mindestens 30 Schläge/min über den Ausgangswert. Demgegenüber fällt der systolische Blutdruck nur geringfügig ab. Trotz der relativ stabilen Blutdruckwerte treten oft schon nach

Der **Schellong-Test** (Stehtest) ist eine Screening-Untersuchung.

Fällt beim Schellong-Test der systolische RR um > 20 mmHg oder ist er < 90 mmHg, besteht auch ohne Symptome eine **orthostatische Hypotension**. Eine zugleich auftretende (Prä-)Synkope wird als **orthostatische Synkope** bezeichnet.
Typisch für das **POTS** ist die überschießende orthostatische Tachykardie. Trotz relativ stabiler Blutdruckwerte treten oft schon nach kurzer Standzeit orthostatische Symptome auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei der Erstuntersuchung ist sogleich ein **12-Kanal-Ruhe-EKG** zu registrieren. Pathologische Befunde weisen auf eine **kardiale Synkope** hin (Tab. **A-13.3**).

kurzer Standzeit orthostatische Symptome auf (diffuser Schwindel, Schwächegefühl in den Beinen, Gefühl des drohenden Kollapses).
Das **Ruhe-EKG** ist mit 12 Ableitungen aufzuzeichnen. Sofern sich ein pathologischer Befund zeigt, stellt es einen unabhängigen Prädiktor für eine **kardiale Synkope** dar. Auch bei der **arrhythmieinduzierten Synkope** finden sich im EKG spezifische Veränderungen (Tab. **A-13.3**).

Weiterführende Diagnostik

Ermöglicht die Basisdiagnostik keine Zuordnung, erfolgt die weiterführende Diagnostik.

Laborchemische Untersuchungen sind indiziert bei Diabetes, Verdacht auf Hypovolämie oder wenn das Bewusstsein nicht innerhalb von Minuten klar ist. Die **neurologische Abklärung** ist bei entsprechenden Symptomen indiziert, die **psychiatrische** bei Verdacht auf psychogene Anfälle oder eine psychiatrische Erkrankung.

Weiterführende Diagnostik

Ist nach der Basisdiagnostik keine Zuordnung möglich, schließt sich die weiterführende Diagnostik an.
Selten sind **laborchemische Untersuchungen** indiziert. Ausnahmen sind Diabetiker, Patienten mit Verdacht auf Hypovolämie oder Patienten, die nicht innerhalb weniger Minuten komplett bewusstseinsklar sind. Eine **neurologische Abklärung** ist nur indiziert, wenn der Patient eigen- oder fremdanamnestisch über neurologische Symptome berichtet, wobei eine wichtige Differenzialdiagnose die Epilepsie ist. Die **psychiatrische Evaluation** findet bei Verdacht auf psychogene Anfälle (z. B. junge herzgesunde Patienten, häufige Synkopen, keine Verletzung) oder eine psychiatrische Erkrankung statt.

► Merke.

► Merke. Weiterführende Untersuchungen wie Doppler- bzw. Duplexsonografie der Halsgefäße, CT oder MRT des Gehirns sind bei Patienten mit Synkope nur in begründeten Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Standarduntersuchungen

Karotissinusmassage: Vor der Massage werden beide Karotiden auskultiert. Die Untersuchung erfolgt bei kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung. **Pathologisch** sind eine **Asystolie ≥ 3 Sekunden** und/oder ein **systolischer Blutdruckabfall ≥ 50 mmHg**. Letzteres lässt sich nur mit kontinuierlicher arterieller Blutdruckmessung nachweisen. Ein positives Testergebnis ermöglicht bei Fehlen anderer Befunde die Diagnosestellung.

Die Karotissinusmassage wird bei Patienten > 40 Jahre empfohlen, bei Karotisarterienerkrankung sollte sie unterbleiben.

Echokardiografie: Die Untersuchung verfolgt zwei **Ziele:**
- **Bestimmung** der **linksventrikulären Funktion** und
- **Nachweis** einer möglichen **Ursache**.

Sie wird durchgeführt bei **kardialer Grunderkrankung**, **pathologischem Auskultationsbefund** oder sich **wiederholenden Synkopen**.

EKG-Monitoring: Ziel ist es, eine **zeitliche Korrelation** zwischen erfassten **EKG-Abnormalitäten** und **Symptomen** nachzuweisen. Ein normofrequenter Sinusrhythmus während einer Synkope schließt eine arrhythmogene Ursache aus. Zum Einsatz kommen:

- intrahospitales EKG-Monitoring

Standarduntersuchungen

Karotissinusmassage: Vor der Karotissinusmassage sind beide Karotiden zu auskultieren. Der Karotissinus befindet sich am anterioren Rand des M. sternocleidomastoideus in Höhe des Zungenbeins. Wichtig ist, für 5–10 sec zu massieren und nicht durch Druck zu komprimieren. Bei negativem Ergebnis wird nach 1–2 Minuten Pause der kontralaterale Karotissinus massiert. Die Karotissinusmassage ist sowohl im Liegen als auch im Stehen durchzuführen. Die Untersuchung erfolgt bei kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung. **Pathologisch** sind eine **Asystolie ≥ 3 Sekunden** und/oder ein **systolischer Blutdruckabfall ≥ 50 mmHg**. Letzteres lässt sich nur mit kontinuierlicher arterieller Blutdruckmessung nachweisen. Ein positives Testergebnis ermöglicht bei Fehlen anderer Befunde die Diagnosestellung.
Die Karotissinusmassage wird bei Patienten über 40 Jahre empfohlen, wenn die Basisdiagnostik ohne wegweisenden Befund war. Bei einer Karotisarterienerkrankung sollte wegen des Risikos eines Schlaganfalls keine Massage erfolgen.
Echokardiografie: Die Untersuchung verfolgt zwei **Ziele:**
- **Bestimmung** der **linksventrikulären Funktion** als wichtigsten Parameter bei der Risikostratifikation; bei einer Einschränkung ist eine arrhythmogene Genese zu erwägen und ggf. mit einer elektrophysiologischen Untersuchung abzuklären.
- **Nachweis** einer möglichen **Ursache:** Die Echokardiografie soll den Auskultationsbefund bestätigen und quantifizieren. Dies ist meistens eine Obstruktion des linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakts (Aortenklappenstenose und andere Vitien, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, Myxom) oder des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (z. B. Lungenembolie).

Die Echokardiografie wird bei Patienten mit bekannter **kardialer Grunderkrankung**, mit **pathologischem kardialem Auskultationsbefund** oder sich in kurzer Zeit **wiederholenden Synkopen**, die verdächtig auf kardiale/arrhythmogene Ursache sind, durchgeführt.
EKG-Monitoring: Ziel ist es, mit Langzeit-EKG, externem und implantierbarem Ereignisrekorder eine **zeitliche Korrelation** zwischen erfassten **EKG-Abnormalitäten** (Brady- oder Tachyarrhythmien) und **Symptomen** nachzuweisen. Ein normofrequenter Sinusrhythmus während einer Synkope schließt eine arrhythmogene Ursache aus. Wird eine Arrhythmie während einer Synkope nachgewiesen, ist sie wahrscheinlich ursächlich. Eine Ausnahme sind vasovagale Synkopen, die ebenfalls mit Bradykardien einhergehen können.
- **Intrahospitales EKG-Monitoring:** Bei Patienten indiziert, die eine strukturelle Herzerkrankung und ein hohes Risiko für das Auftreten von Arrhythmien haben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Langzeit-EKG:** Trägt relativ selten zur Diagnostik der Synkopen bei; es findet sich in wenigen Fällen eine Symptom-Rhythmus-Korrelation.
- **Externe Ereignis-Rekorder:** speichern diskontinuierlich 1- bis 2-kanalige EKG-Aufzeichnungen mehrere Minuten nach der Aktivierung. Sie werden häufig über einen Zeitraum von etwa 4 Wochen eingesetzt, da die Klebeelektroden über längere Zeit von den meisten Patienten nicht toleriert werden. Sie sind bei häufigen Synkopen bzw. häufiger Symptomatik indiziert.
- **Implantierbarer Schleifen-Rekorder (Implantable-Loop-Recorder):** Subkutan implantiert haben sie eine Funktionsdauer von ca. 3 Jahren. Die Registrierung des EKG erfolgt durch den Patienten oder anhand eingestellter Trigger (z. B. Pause > 3 s) und erfasst mehrere Minuten vor und nach der Aktivierung. Die Daten sind telemetrisch abfragbar; sie sind bei selten rezidivierenden Synkopen unklarer Genese indiziert.

Eine Präsynkope während der Diagnostik ist kein ausreichender Hinweis auf eine Synkope. Deshalb sollte keine Therapie auf einer Untersuchung beruhen, in der nur eine Präsynkope auftrat.

- Langzeit-EKG
- externe Ereignis-Rekorder
- implantierbare Schleifen-Rekorder (Implantable-Loop-Recorder).

Spezielle Untersuchungen

Kipptischtest: Der Kipptischtest hilft, vermutete **Reflexsynkopen** zu erkennen, bei denen anamnestisch noch keine vollständige Klarheit erzielt wurde. Bei älteren Patienten erlaubt er, die verschiedenen Formen der orthostatischen Hypotonie voneinander abzugrenzen.

Aus der liegenden Position wird der Patient passiv bis auf 60° „gekippt“ (passive Provokation über 20 min oder bis zum Synkopeneintritt). Bei negativer passiver Provokation kann zusätzlich 400 µg Nitroglycerin sublingual gegeben werden, um bei gleichbleibendem Kippwinkel von 60° bis zum Synkopeneintritt oder über weitere 20 min den Patienten zu beobachten.

Elektrophysiologische Untersuchung: Der Stellenwert der elektrophysiologischen Untersuchung bei der Synkopendiagnostik hat weiter deutlich abgenommen. Die einzige sichere Indikation haben Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit Verdacht auf eine arrhythmogene Synkope, die noch keine Indikation für einen ICD haben. Bei Patienten mit einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie, mit einer hypertrophen Kardiomyopathie und mit einem Brugada-Syndrom ist im Einzelfall eine Indikation zur Diagnostik tachykarder Ursachen gegeben.

Belastungs-EKG: Es wird bei Patienten mit Synkopen durchgeführt, wenn die Synkope während oder kurz nach einer Belastung auftrat (Ausnahme mechanische Obstruktion wie Aortenstenose).

Invasive Koronardiagnostik: Empfohlen, sofern eine Synkope unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang mit einer myokardialen Ischämie auftrat.

Um ein Brugada-Syndrom auszuschließen oder zu bestätigen, ist bei Patienten mit unklaren Synkopen der **Ajmalintest** mit 1 mg/kg Körpergewicht Ajmalin i. v. oder der **Flecainidtest** mit 2 mg/kg Körpergewicht Flecainid i. v. über 10 Minuten zu erwägen. So können die typischen EKG-Veränderungen wie ST-Strecken-Hebungen in den Ableitungen V_1 bis V_3 demaskiert werden.

Spezielle Untersuchungen

Kipptischtest: Damit lassen sich **Reflexsynkopen** nachweisen, bei denen anamnestisch noch keine vollständige Klarheit erzielt wurde.

Elektrophysiologische Untersuchung: Ist vor allem bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung angezeigt, bei denen der Verdacht auf eine arrhythmogene Synkope besteht und keine ICD-Indikation vorliegt.

Belastungs-EKG: bei Patienten mit Synkopen, wenn die Synkope während oder kurz nach einer Belastung auftrat.

Invasive Koronardiagnostik: Empfohlen, wenn Synkope und myokardiale Ischämie im zeitlichen Zusammenhang auftraten.
Ein Brugada-Syndrom kann mit dem **Ajmalin-** oder **Flecainidtest** ausgeschlossen oder bestätigt werden.

13.2.3 Therapie

13.2.3 Therapie

Das wichtigste **Ziel** in der Behandlung von Patienten mit Synkopen ist das **Verhindern von Rezidiven**. So wird die Lebensqualität gesteigert und die Überlebensprognose verbessert.

Reflex-Synkope: Wichtig ist eine Aufklärung der Patienten über Prodromalzeichen, das Vermeiden von Triggersituationen und pharmakologischen Auslösern sowie über die benigne Natur der Reflexsynkope. Die Überlebensprognose bei neural-vermittelten Synkopen ist ohne und mit Therapie gut. Die Patienten sollten regelmäßig ausreichend Flüssigkeit trinken und Triggersituationen (längeres Stehen, „überwärmte“, enge Räume) meiden. Blutdrucksenkende Medikamente sind bei älteren Patienten zunächst so weit wie möglich zu reduzieren oder ganz abzusetzen. Als entscheidende Behandlungsmaßnahme haben sich isometrische Manöver („physical counterpressure manoeuvres“) herausgestellt, wie Beine überkreuzen und aneinanderpressen oder Finger beider Hände verschränken mit gegensinnigem Unterarmzug (Jendrassik-Handgriff).

Das **Verhindern von Rezidiven** steigert die Lebensqualität und verbessert die Prognose.

Reflex-Synkope: Die Prognose ist ohne und mit Therapie gut. Die Patienten sollten regelmäßig ausreichend trinken und Triggersituationen meiden. Blutdrucksenkende Medikamente sind zu reduzieren oder abzusetzen. Akutinterventionen können bei Prodromi eine Synkope verhindern (isometrische Manöver).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei Patienten mit pathologischer Karotissinusmassage kann die genaue Anamnese dazu beitragen, eine Schrittmachertherapie einzuleiten.

Patienten < 40 Jahre kann bei positivem Kipptischtest ein Kipptischtraining angeboten werden. Medikamentöse Therapie mit dem peripheren Vasokonstriktor Midodrin, alternativ Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer.

Orthostatische Hypotonie und orthostatische Intoleranz-Syndrome: Empfohlen werden Volumenexpansion, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, Stützstrümpfe, mechanische Manöver bei Vorwarnzeichen, rasches Trinken kalten Wassers bei postprandialer Hypotonie.

Kardiale Arrhythmien: Alle Patienten mit lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen sowie mit erhöhtem Verletzungs- bzw. Gefährdungspotenzial müssen eine ursachenorientierte Behandlung erhalten.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen: Zur Behandlung s. Therapie (S. 129).

Tachykarde Herzrhythmusstörungen: Bei Patienten mit Synkopen und einer Kardiomyopathie (Auswurffraktion < 35–40 %) ist die Indikation zu einer ICD-Implantation gegeben.
Bei einer **Ionenkanalerkrankung** ist nach Synkope und bei Verdacht auf eine arrhythmogene Ursache die Indikation einer ICD-Implantation großzügig zu stellen.

Entsteht durch die Synkope eine anhaltende, hämodynamisch instabile **ventrikuläre** Tachyarrhythmie bei struktureller Herzerkrankung und reduzierter linksventrikulärer Funktion, ist eine ICD-Implantation (S. 112) indiziert.

Bei einer paroxysmalen **supraventrikulären** Tachykardie mit Synkope ist die Katheterablation (S. 155) die Therapie der Wahl.

Bei pathologischer Karotissinusmassage ist die Dokumentation spontaner Asystolien schwer möglich. Daher sollten die Patienten nach ihrer spontanen Auslösesituation befragt werden, um bei einer eindeutigen Reizung des Karotissinus durch Kopfdrehungen o. Ä. eine Schrittmachertherapie einzuleiten.
Patienten < 40 Jahre kann bei positivem Kipptischtest ein Kipptischtraining angeboten werden. Als medikamentöse Therapie ist die Gabe des peripheren Vasokonstriktors Midodrin vorzuschlagen. Nachteilig sind die 3-mal tägliche Einnahme und ein möglicher Blutdruckanstieg. Eine Alternative sind Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Paroxetin; Langzeitergebnisse sind jedoch abzuwarten.
Orthostatische Hypotonie und orthostatische Intoleranz-Syndrome: Empfohlen werden Volumenexpansion mit einer Trinkmenge von 2–3 l/d und 10 g NaCl/d, Schlafen mit um mindestens 10° erhöhtem Oberkörper, Stützstrümpfe oder -strumpfhosen, mechanische Manöver bei beginnenden Vorwarnzeichen, rasches Trinken kalten Wassers bei postprandialer Hypotonie. Midodrin in einer Dosis von 3-mal 5–20 mg/d hat sich als hilfreich erwiesen.

Kardiale Arrhythmien: Alle Patienten mit arrhythmogener Synkope und lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen sowie mit erhöhtem Verletzungs- bzw. Gefährdungspotenzial müssen eine ursachenorientierte Behandlung erhalten. Die Therapie kann erwogen werden, sofern die Rhythmusstörung nicht dokumentiert wurde, jedoch wahrscheinlich bedrohlich ist und sofern die Rhythmusstörung eindeutig erkannt, aber als nicht bedrohlich einzustufen ist.
Bradykarde Herzrhythmusstörungen: Zur Behandlung bradykarder Rhythmusstörungen einschließlich des hypersensitiven Karotissinus-Syndroms s. Therapie (S. 129).
Tachykarde Herzrhythmusstörungen:
Bei Patienten mit **Synkopen und einer Kardiomyopathie** und einer Auswurffraktion < 35–40 % ist die Indikation zu einer ICD-Implantation gegeben. Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und einer Auswurffraktion > 40 % sollte zunächst eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Lassen sich anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien induzieren, ist ebenfalls ein ICD zu implantieren.
Bei Patienten mit einer **Ionenkanalerkrankung** ist klinisch die Unterscheidung zwischen einer prognostisch benignen und malignen Form schwierig. Deshalb ist nach einer Synkope und bei Verdacht auf eine arrhythmogene Ursache die Indikation zu einer ICD-Implantation großzügig zu stellen.
Entsteht durch die Synkope eine anhaltende, hämodynamisch instabile **ventrikuläre** Tachyarrhythmie bei struktureller Herzerkrankung und reduzierter linksventrikulärer Funktion, ist eine ICD-Implantation (S. 112) indiziert. Bei Patienten mit hämodynamisch stabilen Kammertachykardien ohne strukturelle Herzerkrankung oder mit nur leicht eingeschränkter Pumpfunktion ist die ICD-Indikation nicht eindeutig. Die medikamentöse Rezidivprophylaxe mittels Klasse-III-Antiarrhythmika, (insbesondere Amiodaron (S. 96), erscheint dann als mögliche Alternative.
Wird bei einer paroxysmalen **supraventrikulären** Tachykardie ein Zusammenhang mit der Synkope vermutet oder ist dieser wahrscheinlich, ist die Katheterablation (S. 155) bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, WPW-Syndrom und typischem Vorhofflattern die Therapie der Wahl. Über die Langzeitwirksamkeit einer pharmakologischen Therapie gibt es für diese Arrhythmien nur wenige Daten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

14 Schock

14.1 Ätiologie 242
14.2 Diagnostik 243
14.3 Therapie 244



© Jupiterimages

*J. Hinkelbein, A. Schuchert**

▶ Definition. Der Schock ist ein klinisches Syndrom mit unzureichendem Blutfluss und unzureichender Durchblutung des (peripheren) Gewebes und ggf. der Organe, die durch ein zu geringes Herzzeitvolumen oder die Umverteilung des peripheren Blutflusses entstehen. Es existieren mehrere Unterformen des Schocks, die sich in Genese und Therapie unterscheiden.

Infolge des Schocks finden sich häufig eine Hypotension, Oligurie und verzögerte Kapillarfüllung („capillary refill time", CRT). Die verminderte Gewebeperfusion bedingt – insbesondere in den lebenswichtigen Organen – eine Gewebehypoxie und eine Verschiebung zum anaeroben Stoffwechsel; Letzteres verbunden mit einem Anstieg des Laktats. Entscheidend für die Entwicklung des Schocks sind das rasche Auftreten des Kreislaufversagens (z. B. im Unterschied zur chronischen Blutung) und die ohne Therapie durch Multiorganversagen entstehenden irreversiblen Organschäden (z. B. im Unterschied zur Synkope, Abb. **A-14.1**).

▶ Definition.

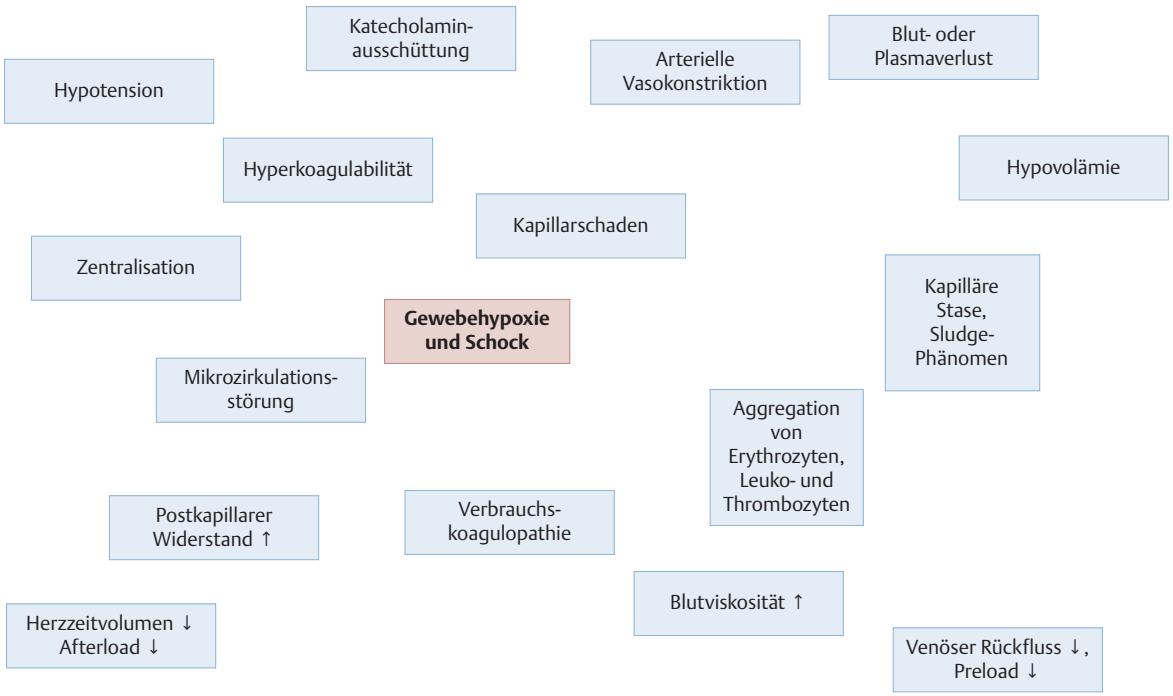
Einteilung: Jede Klassifikation der verschiedenen Schockformen hat ihre Limitationen. Vereinfacht lassen sich die Ursachen auf das Versagen einer oder mehrerer Funktionen zurückführen:

- Verminderung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens (z. B. hypovolämischer Schock oder hämorrhagischer Schock)
- akute Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion (z. B. kardiogener Schock)
- Störung der Gefäßreagibilität (z. B. anaphylaktischer, vasodilatativer oder septischer Schock).

Einteilung: Die Ursachen lassen sich auf das Versagen einer/mehrerer Funktionen zurückführen:

- intravasales Flüssigkeitsvolumen ↓ (z. B. durch Volumen- oder Blutverlust)
- kardiale Pumpfunktion akut beeinträchtigt (z. B. bei Myokardinfarkt)
- Störung der Gefäßreagibilität (z. B. anaphylaktischer oder septischer Schock).

A-14.1 Schockspirale



(aus: Hinkelbein J., Genzwürker H.: Notfallmedizin, Thieme; 2011)

a Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

14.1 Ätiologie

14.1.1 Reduziertes intravasales Flüssigkeitsvolumen

14.1.2 Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion

14.1.3 Veränderungen der Gefäßreagibilität

14.1 Ätiologie

14.1.1 Reduziertes intravasales Flüssigkeitsvolumen

Ein akut einsetzender größerer intravasaler Volumenverlust führt zum **hypovolämischen Schock** mit verminderter kardialer Füllung und verringertem Schlagvolumen. Die häufigsten Ursachen sind **Blutungen** (= hämorrhagischer Schock) und **Flüssigkeitsverlust**.

14.1.2 Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion

Beim **kardiogenen Schock** sind systolische Funktion und Herzzeitvolumen reduziert. Es lassen sich 5 Kategorien einteilen: akuter Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, Arrhythmien, mechanische Veränderungen und obstruktive Veränderungen.

- **akuter Myokardinfarkt**
- **Kardiomyopathien**
- **Arrhythmien**
- **mechanische Veränderungen**
- **obstruktive Veränderungen.**

Die verminderte kardiale Pumpfunktion beim **kardiogenen Schock** geht meist mit einer herabgesetzten systolischen Funktion und einem stark reduzierten Herzzeitvolumen einher. Die Ursachen lassen sich in 5 Kategorien einteilen:

Akuter Myokardinfarkt: Die häufigste Ursache für einen kardiogenen Schock ist der akute Myokardinfarkt (**ST-Strecken-Hebungs-** oder aber auch **Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt**. Der kardiogene Schock tritt bei 5–10 % aller Myokardinfarkte auf. Bei ¾ der Patienten entwickelt sich der Schock innerhalb des ersten Tages nach Infarktbeginn, meist erst nach der stationären Aufnahme. Die Sterblichkeit schwankt zwischen 50–80 %. Zusätzliche Ereignisse wie tachy- oder bradykarde Rhythmusstörungen können den Beginn des Schocks triggern. Komplikationen des Myokardinfarktes wie akute Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt oder Perikardtamponade können ebenfalls zum kardiogenen Schock führen.

Kardiomyopathien als Ursache für einen kardiogenen Schock sind eine fortgeschrittene dilatative Kardiomyopathie und selten eine akute Myokarditis.

Arrhythmien: Sowohl atriale als auch ventrikuläre meist tachykarde Rhythmusstörungen können einen kardiogenen Schock verursachen.

Mechanische Veränderungen: Mechanische Ursachen sind Klappenerkrankungen wie eine akute Mitralinsuffizienz (z. B. infolge einer Papillarmuskelruptur bei akutem Myokardinfarkt) oder akute Aorteninsuffizienz (z. B. bei einer Aortendissektion der Aorta ascendens) oder eine kritische Aortenstenose.

Obstruktive Veränderungen: Obstruktive (extrakardiale) Faktoren sind eine massive Lungenembolie, ein Spannungspneumothorax oder eine Perikardtamponade.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Der Notarzt übergibt einen 42-jährigen Patienten in der Notaufnahme an den diensthabenden Kollegen. Der Patient gibt an, sich von einem fieberhaften Infekt vor 3 Wochen nicht richtig erholt zu haben. Bei der körperlichen Untersuchung fällt auf, dass der Patient kaltschweißig, blass und kurzatmig ist. RR 140/40 mmHg, Puls 120/min. Auskultatorisch besteht ein 2/6-Systolikum mit P. m. über dem 2. ICR rechts. Ein Diastolikum lässt sich bei Tachykardie nicht sicher nachweisen. In der Echokardiografie stellen sich eine Aortenklappeninsuffizienz III–IV sowie Vegetationen auf der Aortenklappe dar. Somit liegt eine akute Aortenklappeninsuffizienz bei Endokarditis vor. Im Unterschied zur chronischen Aortenklappeninsuffizienz ist das Herz-Kreislauf-System nicht an die Regurgitationen des Schlagvolumens in den linken Ventrikel adaptiert. Zum notfallmäßigen Ersatz der Aortenklappe wird der Patient in ein herzchirurgisches Zentrum verlegt.

14.1.3 Veränderungen der Gefäßreagibilität

Beim **vasodilatativen Schock** ist das intravasale Volumen infolge ausgeprägter Vasodilatation relativ zu weit. Die häufigsten Ursachen sind **SIRS (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)** und **septischer Schock**.

Beim **vasodilatativen Schock** (auch distributiver Schock) ist das intravasale Volumen infolge ausgeprägter Vasodilatation relativ zu gering. Das zirkulierende Blutvolumen ist normal, aber unzureichend für die adäquate Füllung des Herzens. Verschiedene Erkrankungen gehen mit einer venösen oder arteriellen Vasodilatation einher. Der Begriff septischer Schock ist auf Patienten beschränkt, die trotz entsprechender Maßnahmen weiterhin ein Kreislaufversagen aufweisen. Hochgerechnet kommt auf 75 000 Einwohner ein Patient mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. Zusätzlich kann der anaphylaktische Schock zu den distributiven Formen hinzugerechnet werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Der **septische Schock** ist charakterisiert durch eine systolische Hypotonie < 100 mmHg bzw. einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) < 65 mmHg. Die 90-Tage-Mortalität beim septischen Schock beträgt 54 %.
Seltenere vasodilatative Schockformen sind der **neurogene** Schock (nach Hirntrauma, zerebralen Blutungen), der **endokrine** Schock (Addison-Krise, thyreotoxische Krise, akute Hypophysenvorderlappeninsuffizienz), der **Intoxikationsschock** bei Vergiftungen (z. B. Medikamente, Gifte) und der **anaphylaktische** Schock entweder als Anaphylaxie (immunologisch) oder seltener eine Pseudoallergie (nicht immunologisch).

Der **septische Schock** ist charakterisiert durch eine systolische Hypotonie < 100 mmHg bzw. einen MAD < 65 mmHg.

Seltenere vasodilatative Schockformen sind der **neurogene** und **endokrine** Schock, der **Intoxikationsschock** und der **anaphylaktische** Schock.

14.1.4 Klinik und Verlauf

Typisch für den Schock sind folgende **Symptome:**
Die **Hypotension** mit systolischem Blutdruck < 100 mmHg ist ein Zeichen für die absolute oder relative Hypovolämie. Vor allem zu Beginn des Schocks sind die Blutdruckveränderungen in Relation zu den Ausgangswerten zu beurteilen; ein Blutdruckabfall > 40 mmHg spricht für einen beginnenden oder manifesten Schock. Weitere Zeichen der Hypovolämie sind die **Tachykardie** und der **herabgesetzte Hauttugor** sowie eine **verlängerte Kapillarfüllungszeit (CRT)**.
Die **blasse, kalte und schweißige Haut** ist der Ausdruck der herabgesetzten effektiven Gewebeperfusion. Die Vasokonstriktion verteilt das Blut von den peripheren Organen zu den vital wichtigen Organen (Herz, Hirn) um. Eine Ausnahme ist die Frühphase des septischen Schocks mit warmer und trockener Haut infolge des verminderten Gefäßwiderstandes.
Der **Bewusstseinszustand** kann sich im Schock verändern. In der Initialphase kann der Patient agitiert reagieren, im weiteren Verlauf wirkt er immer konfuser und geht in ein Koma über.
Die **Oligurie** spiegelt ebenfalls die Umverteilung des Blutes und den intravasalen Flüssigkeitsbedarf wider.
Unbehandelt führt jeder Schock über kurz oder lang zu einem **Multiorganversagen**, das vor allem Lunge, Niere, Leber, Magen-Darm-Trakt und das Immunsystem betrifft. Die Organe werden zunächst nur reversibel in ihrer Funktionsleistung beeinträchtigt. Bei protrahiertem Schock kommt es zu nur schwer reversiblen oder irreversiblen morphologischen Veränderungen. Bei zu später oder unzureichender Behandlung ist der protrahierte Schock mit einer hohen Mortalität verbunden.

14.1.4 Klinik und Verlauf

Typisch für den Schock sind folgende **Symptome:**
- **Hypotension**
- **Tachykardie**
- **herabgesetzter Hauttugor**
- **verlängerte Kapillarfüllungszeit**.
- **blasse, kalte und schweißige Haut**
- zuerst **agitiertes Bewusstsein**, dann Übergang ins Koma
- **Oligurie.**

Unbehandelt führt jeder Schock über kurz oder lang zu einem **Multiorganversagen**. Die Organe werden zunächst reversibel und im protrahierten Schock irreversibel geschädigt.

14.2 Diagnostik

Die Diagnose „Schock“ stützt sich auf (Fremd-)Anamnese, körperliche Untersuchung (s. o.) und hämodynamische Parameter (sowie Laboruntersuchungen).

14.2.1 Laboruntersuchungen

Blutgasanalyse: Im Schock findet sich anfangs meist eine respiratorische Alkalose und später eine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz. Bei Fortschreiten der Gewebehypoxie kommt es zum Anstieg des Laktats mit **metabolischer Azidose**.
Laborchemie: Die im Schock eingeschränkte Sauerstoffabgabe an das Gewebe beeinträchtigt die aerobe Synthese energiereicher Phosphate. Daher wird ATP auch über die anaerobe Glykolyse gewonnen. Das dabei gebildete **Laktat**, welches an das Blut abgegeben wird, quantifiziert die Sauerstoffschuld des Körpers.
Der Anstieg der **Nierenretentionswerte** zeigt ein beginnendes akutes Nierenversagen an (Schockniere). Die verminderte Gewebeperfusion setzt zahlreiche Substanzen (z. B. Gerinnungsfaktoren, Komplementfaktoren, Kinine, Zytokine, plättchenaktivierenden Faktor [PAF]) frei. Diese werden zusammenfassend als **Schockmediatoren** bezeichnet und sind an der Induktion der Organfunktionsstörungen (z. B. Schocklunge, Schockniere) beteiligt. Darüber hinaus stört das aktivierte Gerinnungssystem das physiologische Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Lyse; dies kann im weiteren Verlauf eine **disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)** auslösen. Beim septischen Schock ist insbesondere das erhöhte **Pro-Kalzitonin** (eher noch als ein CRP-Anstieg) zur Diagnosestellung zu verwenden. Die Infektion bei septischem Schock muss frühzeitig (vor antimikrobieller Therapie) durch eine korrekte Blutkulturdiagnostik nachgewiesen werden.

14.2 Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor und hämodynamische Parameter.

14.2.1 Laboruntersuchungen

Blutgasanalyse: Anfangs besteht meist eine respiratorische Alkalose, später eine **metabolische Azidose**.

Laborchemie: Das in der anaeroben Glykolyse gebildete **Laktat** quantifiziert die Sauerstoffschuld des Körpers.

Der Anstieg der **Nierenretentionswerte** zeigt ein beginnendes akutes Nierenversagen an (Schockniere). Zahlreiche **Schockmediatoren** induzieren die Organfunktionsstörungen. Das Ungleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse kann eine **disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)** auslösen. Marker, insbesondere für den septischen Schock, ist v. a. das **Pro-Kalzitonin (PCT).**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

14.2.2 Invasive Verfahren

Die invasiven Verfahren dienen dem hämodynamischen **Monitoring**.

Mit **intraarteriellem Druckmonitoring** lassen sich der arterielle Blutdruck zuverlässig bestimmen und positiv-inotrope Substanzen steuern.

Im kardiogenen Schock sollte baldmöglichst und zur Therapiesteuerung im weiteren Verlauf der systolische und diastolische **Pulmonalarteriendruck** (s. Abb. **A-11.10**) sowie das Herzzeitvolumen bestimmt werden.

14.2.2 Invasive Verfahren

Ein möglichst frühes invasives **Monitoring** ist obligat, um den Verlauf der hämodynamischen Stabilisierung zu überwachen. Neben einem großlumigen periphervenösen Zugang sollte der Patient einen **zentralen Venenkatheter** erhalten.
Bei Hypotension < 80 mmHg ist der arterielle Blutdruck nur mit **intraarteriellem Druckmonitoring** zuverlässig und kontinuierlich zu bestimmen. Dies gilt vor allem für Patienten im kardiogenen Schock. Außerdem lassen sich so vasoreaktive Medikamente wie Dopamin oder Noradrenalin (z. B. Arterenol) oder positiv-inotrope Substanzen besser steuern.
Bei allen Patienten im Schock, die sich nach Flüssigkeitsgabe nicht rasch verbessern und vor allem bei Patienten im kardiogenen Schock, insbesondere bei pulmonaler Stauung, sollte baldmöglichst und zur Therapiesteuerung im weiteren Verlauf invasives hämodynamisches Monitoring genutzt werden (mittlerweile selten Pulmonalarterienkatheter, Swan-Ganz-Einschwemmkatheter). Damit lassen sich die systolischen und diastolischen **Pulmonalarteriendrücke** bestimmen (Normalwerte: systolisch < 25 mmHg, diastolisch < 10 mmHg, Mitteldruck < 15 mmHg). Der linksventrikuläre Füllungsdruck ist am besten mit dem Pulmonalkapillardruck (Synonym: Wedge-Druck, PCWP, Normalwert: < 10 mmHg) zu erfassen (s. Abb. **A-11.10**). Darüber hinaus ermöglicht der Pulmonaliskatheter, das Herzzeitvolumen (HZV) zu messen (z. B. mit der Thermodilutionsmethode). Dies ist ein wichtiger Verlaufsparameter bei der Überwachung von Patienten im kardiogenen Schock.

▶ Merke.

▶ Merke. Im Schock sind multiple Organfunktionen eingeschränkt; es ist ein konsequentes intensivmedizinisches Monitoring der verschiedenen Organfunktionen vor allem von Herz, Lunge, Niere, Leber notwendig.

14.3 Therapie

Patienten mit **manifestem Schock** haben eine **schlechte Prognose**. Diagnostik und Therapie zielen auf eine frühzeitige Erkennung des Schocks und Vermeidung von Organfunktionsstörungen ab.

Zuerst wird **intravenös Flüssigkeit** gegeben, dann **Vasopressoren**. Bei unzureichender Sauerstoffsättigung wird **Sauerstoff** appliziert.

▶ Merke.

14.3 Therapie

Patienten mit **manifestem Schock** haben eine **schlechte Prognose**. Diagnostik und Therapie zielen darauf hin, einen Schock frühzeitig zu erkennen oder zu verhindern und Organfunktionsstörungen zu vermeiden. Im Rahmen der „Schockprophylaxe“ werden disponierende Grunderkrankungen (z. B. Sepsis, akute Blutung, Myokardinfarkt) diagnostiziert und behandelt.
Um die Gewebeperfusion wiederherzustellen, wird zuerst **intravenös Flüssigkeit** gegeben. Als Zweites werden zur Behandlung der Hypotonie **Vasopressoren** wie Dopamin und Noradrenalin verabreicht. Bei fortschreitender Gewebehypoxie und unzureichender Sauerstoffsättigung wird frühzeitig nasal **Sauerstoff** appliziert. **Intubation** und **maschinelle Beatmung** sind bei einer Sauerstoffsättigung < 90 % indiziert.

▶ Merke. Im Frühstadium eines Schocks ist „watch and see“ nicht angebracht; nur die rechtzeitig eingeleitete, adäquate Therapie bewahrt den Patienten vor der Ausbildung eines manifesten Schocks; konsequente Behandlung der zum Schock führenden Grundkrankheit. Dies ist insbesondere bei der Sepsis bedeutend, weil zusätzlich eine zielgerichtete Antibiose appliziert werden muss.

14.3.1 Kardiogener Schock

Bei einem kardiogenen Schock infolge eines akuten **Myokardinfarktes** sind diese Maßnahmen (S. 97) zügig anzuwenden.

Bleibt trotz Optimierung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens das HZV niedrig, sind **positiv inotrope Substanzen** (z. B. Dobutamin) einzusetzen.

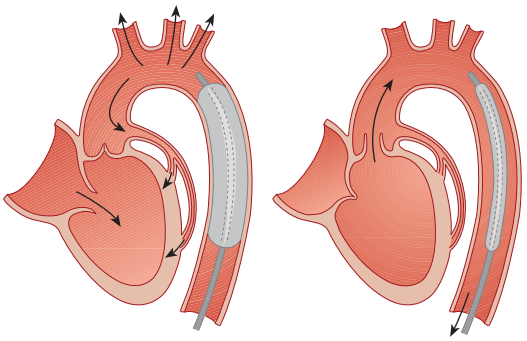
14.3.1 Kardiogener Schock

Bei einem kardiogenen Schock infolge eines akuten **Myokardinfarktes** sind die aufgeführten Maßnahmen (S. 97) zügig anzuwenden. Der Patient erhält Azetylsalizylsäure und Heparin sowie GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Die kausale Therapie ist die rasche Reperfusion mit perkutaner koronarer Intervention (PCI) und Stent-Implantation. Eine alleinige Thrombolyse ist nicht ausreichend.
Beim kardiogenen Schock kann es infolge der linksventrikulären Funktionsstörung zu einem Anstieg des pulmonalen Druckes mit pulmonaler Stauung kommen. Bleibt trotz Optimierung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens das HZV niedrig, sind **positiv inotrope Substanzen** (z. B. Dobutamin) einzusetzen, um die Kontraktilität des verbleibenden Myokards zu steigern.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

A-14.2 Intraaortale Ballonpumpe



Über den erhöhten diastolischen Druck kommt es zu einer Verbesserung der Myokardperfusion. Durch den erhöhten aortalen Druck kommt es weiterhin zu einem schnelleren Abfließen des Blutes, sodass der enddiastolische intraaortale Druck niedriger liegt als ohne Ballonpumpe. Über den damit verminderten Druck während der frühen Systole (Senkung der Nachlastdrücke) wird die Belastung des Herzmuskels reduziert.

A-14.2

Wenn sich der Patient weder durch medikamentöse Maßnahmen noch durch die maschinelle Beatmung stabilisiert, ist der Einsatz einer **intraaortalen Ballonpumpe (IABP)** oder anderer minimalinvasiv einsetzbarer Systeme zur mechanischen Unterstützung im kardiogenen Schock (wie axiale Schraubenpumpen, Impella oder ECMO) ggf. angezeigt (s. Abb. **A-14.2**). Bei der IABP wird ein Ballonkatheter über die A. femoralis in die Aorta eingeführt und direkt unterhalb des Abgangs der A. subclavia links platziert. Der Ballon inflatiert EKG-getriggert unmittelbar nach Aortenklappenschluss. Dadurch wird der diastolische Aortenfluss in die unteren Körperpartien vermindert und der diastolische Aortendruck in der oberen Körperhälfte erhöht. Der mittlere Aortendruck bleibt dabei stabil. Der Ballon deflatiert unmittelbar vor Beginn der Systole. Bei unverändertem mittlerem Aortendruck sinkt der linksventrikuläre Füllungsdruck um 20 % ab und das HZV steigt von einem deutlich erniedrigten Wert um bis zu 40 % an. Über den erhöhten diastolischen aortalen Druck verbessert sich die Myokardperfusion. Da der Ballonkatheter den Blutfluss in die untere Körperhälfte vermindert, können als Komplikationen kritische Ischämien der unteren Extremitäten entstehen. Weitere Komplikationen sind Aortenperforation, Aortendissektion und Infektion. Kontraindikationen gegen den Einsatz der IABP sind Aorteninsuffizienz, Aortenaneurysma sowie anhaltende Rhythmusstörungen, sodass eine zeitgerechte Triggerung des Gerätes nicht möglich ist.

Wenn sich der Patient weder durch medikamentöse Maßnahmen noch durch die maschinelle Beatmung stabilisiert, ist der Einsatz einer **intraaortalen Ballonpumpe (IABP)** oder anderer minimalinvasiv einsetzbarer Systeme zur mechanischen Unterstützung im kardiogenen Schock wie axiale Schraubenpumpen, Impella angezeigt (s. Abb. **A-14.2**).

► Merke. Invasive Diagnostik und interventionelle Therapien (Koronarangioplastie) sind beim kardiogenen Schock rechtzeitig einzusetzen und der Patient ggf. in ein Schwerpunktkrankenhaus zu verlegen.

► Merke.

► Klinischer Fall. Eine 47-jährige Patientin mit bekanntem metastasierendem Mammakarzinom klagt seit mehreren Tagen über zunehmende Dyspnoe. Bei der Aufnahmeuntersuchung in der Notaufnahme sind die Halsvenen prall gefüllt, die Herztöne leise und beide Lungenfelder auskultatorisch unauffällig. Die Herzfrequenz beträgt > 120/min, der Blutdruck < 100/70 mmHg. Radiologisch ist der Herzschatten gering vergrößert, echokardiografisch findet sich ein großer Perikarderguss (enddiastolischer Durchmesser 3,0 cm) mit Kompression des rechten Ventrikels. Bei der daraufhin durchgeführten Perikardpunktion werden 750 ml serös-blutige Flüssigkeit abpunktiert. Die Patientin gibt sofort an, dass die Luftnot nachlassen würde; Atem- und Herzfrequenz normalisieren sich, und der Blutdruck steigt auf < 130/80 mmHg.

► Klinischer Fall.

14.3.2 Septischer Schock

Der wichtigste kausale Ansatz ist die **Behandlung** der zugrunde liegenden **systemischen Infektion** mit Fokussanierung und frühestmöglicher intravenöser Antibiotikagabe. Nach Abnahme von Blutkulturen und Abstrichen dürfen diese Befunde nicht abgewartet werden, sondern es ist gleich initial mit einer empirischen **antibiotischen Breitspektrumtherapie** zu beginnen. Diese kann aus einem Aminoglykosid (Gentamicin oder Tobramycin) und einem Cephalosporin der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon, oder bei vermutetem Pseudomonasbefall Ceftazidim) bestehen. Bei Verdacht auf methicillinresistenten Staphylococcus aureus (MRSA) sind frühzeitig Glykopeptide wie Vancomycin oder – bei pulmonaler und Haut-/Weichteilinfektion

14.3.2 Septischer Schock

Der wichtigste kausale Ansatz ist die **Behandlung** der zugrunde liegenden **systemischen Infektion** mit Fokussanierung und frühestmöglicher intravenöser antimikrobieller Therapie. Nach Abnahme von Blutkulturen und Abstrichen dürfen diese Befunde nicht abgewartet werden, sondern es ist gleich initial mit einer empirischen **antibiotischen Breitspektrumtherapie** zu beginnen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **unzureichende intravasale Flüssigkeit** wird mit Vollelektrolytlösung **ersetzt**. Häufig ist der Blutdruck mit **Vasopressoren** anzuheben, die arterielle Sauerstoffsättigung mit O_2. Es ist eine Sauerstoffsättigung > 90 % anzustreben.

mit MRSA – Linezolide einzusetzen. Bei nachgewiesenen Foci als Ausgangsherd der Infektion, z. B. Abzesse, sind diese umgehend chirurgisch zu sanieren und zu drainieren.

Im Hinblick auf die hämodynamischen Veränderungen des Schocks ist als Erstes die **unzureichende intravasale Flüssigkeit** zu **ersetzen**, wobei einige Patienten bis zu 10 Liter innerhalb der ersten 24 Stunden benötigen. Häufig ist der Blutdruck mit **Vasopressoren**, z. B. Dopamin, Noradrenalin und Vasopressin, anzuheben, die Gewebeperfusion wiederherzustellen. Um die Gewebehypoxie zu beseitigen, ist eine ausreichende (> 90 %) arterielle Sauerstoffsättigung nötig. Dies erfordert auf jeden Fall die nasale **O_2-Gabe** und ggf. die frühzeitige Maskenbeatmung bzw. Intubation mit maschineller lungenprotektiver Beatmung mit PEEP. Die adäquate Sedierung und Analgesie sind alle 8 Stunden mit einem Scoring-System zu überprüfen, um eine tiefe Sedierung zu vermeiden.

Bei der Ernährung ist, wenn möglich, immer die enterale Zufuhr anzustreben und nur bei Versagen einer enteralen Ernährung der parenterale Zugang zu verwenden. Die Höhe der Energiezufuhr ist nach der Substrattoleranz zu steuern. Blutprodukte (d. h. Erythrozytenkonzentrate) sollten außerhalb akuter Blutung nur bei Hb-Werten < 7,0 g/dl verwendet werden.

► Merke.

► Merke. Auch bei unspezifischen Symptomen rechtzeitig an die Entwicklung eines Schocks denken und den Patienten auf der Intensivstation überwachen.

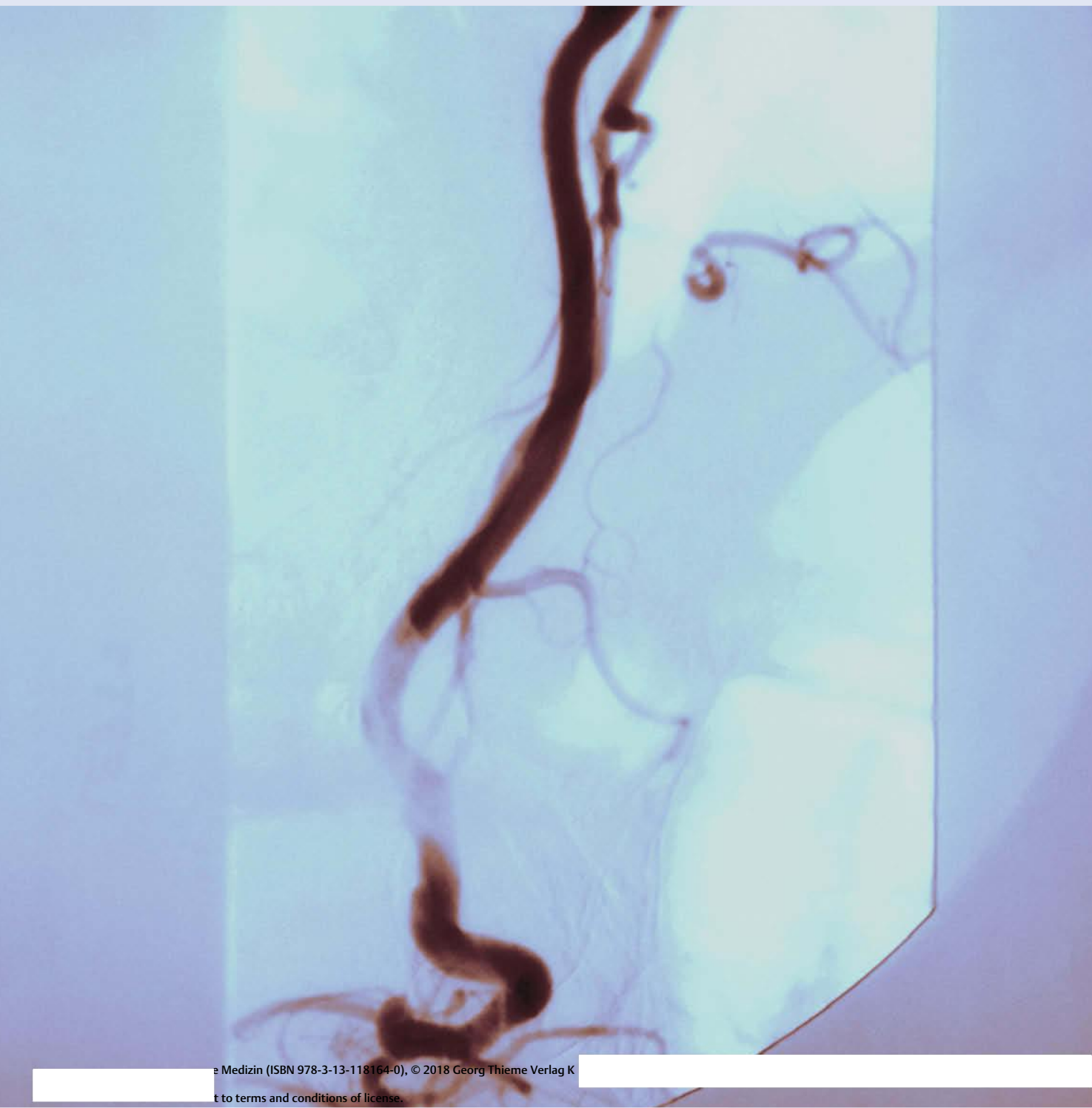
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Angiologie

K. Huck

B



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Grundlagen

1.1 Definition 249
1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen zum Gefäßsystem 249
1.3 Angiologische Basisdiagnostik 252
1.4 Spezielle Diagnostik bei arteriellen Gefäßerkrankungen 255
1.5 Spezielle Diagnostik bei venösen Gefäßerkrankungen 261



© PhotoDisc

1.1 Definition

▶ Definition. Die **Angiologie** befasst sich mit Erkrankungen der Arterien, Venen und Lymphgefäße aller Gefäßprovinzen mit Ausnahme der des Herzens.

Eine wichtige Rolle bei Gefäßerkrankungen spielen Mikrozirkulationsstörungen (Arteriolen, Venolen und Kapillaren), die nicht nur durch Erkrankungen der großen und kleinen Gefäße selbst (Makro- und Mikroangiopathie), sondern auch bei Veränderungen der zellulären und plasmatischen Zusammensetzung des Blutes, die mit einer Verschlechterung der Fließeigenschaften oder einer erhöhten Thrombosebereitschaft einhergehen, auftreten können. Durch dieses weitgesteckte Themenspektrum sowie die ubiquitäre Verbreitung des Gefäßsystems im Organismus ergeben sich zahlreiche Berührungspunkte mit anderen Schwerpunkten der Inneren Medizin (z. B. Hämatologie, Hämostaseologie) sowie anderen Fachgebieten (z. B. Neurologie).

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen zum Gefäßsystem

1.2.1 Aufgaben und Aufbau

Aufgaben des Herz-Kreislauf-Systems: Die Blutgefäße sind ein wesentlicher Teil des Herz-Kreislauf-Systems, das ein komplexes **Transportorgan** darstellt. Aufgabe des Herz-Kreislauf-Systems ist es, jedes Organ situationsgerecht mit O_2 und Nährstoffen zu versorgen sowie CO_2 und Abfallprodukte des Stoffwechsels zu entsorgen. Neben den genannten Stoffen werden Metaboliten des Stoffwechsels, Botenstoffe (z. B. Hormone), Antikörper sowie Zellen der körpereigenen Abwehr transportiert. Außer der Transportfunktion erfüllt das Herz-Kreislauf-System eine wichtige Aufgabe bei der **Regulation der Körpertemperatur**.

Bestandteile des Herz-Kreislauf-Systems: Technisch gesehen besteht das Herz-Kreislauf-System aus folgenden Bestandteilen:
- zwei in Serie geschalteten **Pumpen: „linkes Herz“** (linker Vorhof und Ventrikel) und **„rechtes Herz“** (rechter Vorhof und Ventrikel)
- einem **Rohrleitungssystem** aus **Gefäßen**, die sich hinsichtlich ihres Wandaufbaus und ihrer Funktion unterscheiden. Während Arterien, Kapillaren und Venen in Serie geschaltet sind, verlaufen die Lymphgefäße parallel zu den Venen.

Funktionelle Aufteilung des Herz-Kreislauf-Systems: Man unterscheidet
- den **Lungen- oder kleinen Kreislauf**, über den der O_2- und CO_2-Austausch gewährleistet werden, vom **Körper- oder großen Kreislauf**, der für die Blutversorgung der Organe verantwortlich ist.
- das **Hochdrucksystem**, das den linken Ventrikel zusammen mit den arteriellen Gefäßen des Körperkreislaufs umfasst, vom **Niederdrucksystem**, zu dem die venösen Gefäße des Körperkreislaufs sowie die Strombahn bis zum linken Vorhof zählen.

Anordnung der Blut- und Lymphgefäße: Der linke Ventrikel fördert mit jedem Herzschlag eine bestimmte Menge Blut mit einem bestimmten Druck in das **arterielle Gefäßsystem**. Das geförderte Schlagvolumen wird über die **Arterien** zu den einzelnen Organen weitertransportiert. Dabei bilden sich unter steter Verzweigung eine Anzahl parallel geschalteter Kreisläufe aus. Das Prinzip der Verzweigung setzt sich

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1 Definition

▶ Definition.

Die Angiologie hat durch die ubiquitäre Verbreitung des Gefäßsystems im Organismus viele Berührungspunkte mit anderen Teilgebieten der Inneren Medizin wie der Hämatologie und Hämostaseologie sowie mit anderen Fachbereichen, wie z. B. der Neurologie.

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen zum Gefäßsystem

1.2.1 Aufgaben und Aufbau

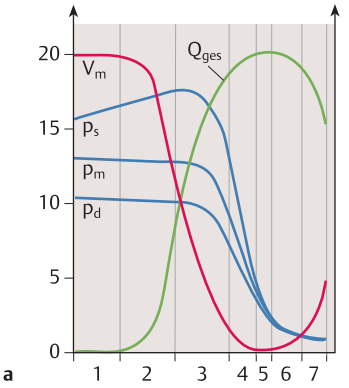
Aufgaben des Herz-Kreislauf-Systems:
- bedarfsgerechte Versorgung der Organe mit O_2 und Nährstoffen
- Entsorgung von CO_2 und Abfallprodukten des Stoffwechsels
- Regulation der Körpertemperatur.

Bestandteile des Herz-Kreislauf-Systems unter technischen Gesichtspunkten:
- zwei in Serie geschaltete **Pumpen:** „linkes und rechtes Herz“
- ein **Rohrleitungssystem** aus verschieden gestalteten **Gefäßen mit differenzierten Aufgaben**.

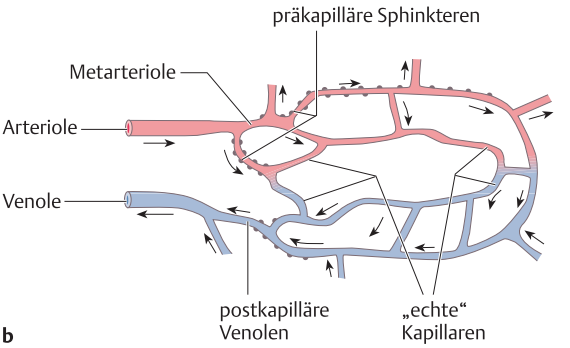
Funktionelle Aufteilung des Herz-Kreislauf-Systems:
- Lungen- oder kleiner Kreislauf
- Körper- oder großer Kreislauf
- Hochdrucksystem
- Niederdrucksystem.

Anordnung der Blut- und Lymphgefäße: Vom linken Ventrikel gelangt das sauerstoffreiche Blut über Arterien, Arteriolen und Metarteriolen in das Kapillargefäßsystem (s. Abb. **B-1.1**).

B-1.1 Hämodynamische Verhältnisse im Gefäßkreislauf (a) und schematische Darstellung des Kapillarbetts (b)



1 Aorta
2 große und mittlere Arterien
3 kleine Arterien
4 Arteriolen
5 Kapillaren
6 Venolen
7 kleine Venen



a Schematische Übersicht über das Verhalten des mittleren Blutdrucks (p_m), des systolischen Blutdrucks (p_s), des diastolischen Blutdrucks (p_d) sowie des Gesamtquerschnitts (Q_{ges}) und der mittleren Strömungsgeschwindigkeit (v_m) entlang des Arteriensystems und des Anfangsabschnitts des Niederdrucksystems.
b Gefäßverlauf Endstrombahn.

über kleinste Arterien zu den **Arteriolen** (Durchmesser 20 µm) und **Metarteriolen** (Durchmesser zwischen 9 µm und 20 µm) bis zum Kapillargefäßsystem fort (s. Abb. **B-1.1**).

Im **Kapillargefäßsystem** findet der **Stoffaustausch** mit dem Interstitium und den Geweben statt.

Beim **Kapillargefäßsystem** handelt es sich um ein fein verzweigtes Netz von Gefäßen mit Durchmessern zwischen 5 und 9 µm. Die einschichtige Gefäßwand besteht aus flachem, teilweise unterbrochenem Endothel und einer Basalmembran. Die Wandstärke ist mit 0,5 µm sehr gering. In den Kapillaren findet der **Stoffaustausch** mit dem Interstitium und den Geweben statt (s. u.).

Über das **venöse System** gelangt das sauerstoffarme Blut zurück zum rechten Herzen. Nach der Oxigenierung im Lungenkreislauf erreicht das Blut wieder das linke Herz.

Kleinste **Venen** (Durchmesser zwischen 8 und 100 µm) sammeln dann das Blut aus dem Kapillarbett, vereinigen sich zu immer größeren Venen und führen es schließlich über die untere und obere Hohlvene (Vv. cavae superior und inferior) dem rechten Herzen zu. Dieses pumpt das sauerstoffarme Blut durch den Lungenkreislauf. Oxigeniert erreicht es wieder das linke Herz.

Parallel zur Dränage des Kapillarbettes über die Venen erfolgt eine Dränage der Organe und Extremitäten über das **Lymphgefäßsystem**.

Parallel zur Dränage des Kapillarbettes über die Venen erfolgt eine Dränage der Organe und Extremitäten über das **Lymphgefäßsystem**. Die Lymphgefäße entspringen als Lymphkapillaren direkt im Interstitium und können auch große Moleküle, die die Kapillarwand nicht passieren können, transportieren. Die Lymphgefäße vereinigen sich zu immer größeren Gefäßen und münden beidseits am Zusammenfluss der V. jugularis und der V. subclavia in das Venensystem.

Aufbau der Gefäßwand:
- **Intima** (Tunica intima)
- **Media** (Tunica media)
- **Externa** (Tunica externa) oder **Adventitia**.

Aufbau der Gefäßwand: Die Gefäßwand von Arterien und Venen besteht aus 3 Schichten. Die Schichten umfassen von innen nach außen:
- **Intima** (Tunica intima), bestehend aus
  - **Endothel**, einer dem Gefäßlumen zugewendeten Lage ovaler Zellen, die eine Reihe von antithrombotisch und fibrinolytisch wirkenden Faktoren sowie vasodilatierende (z. B. NO) und vasokonstringierende Substanzen (z. B. Endothelin) produzieren,
  - **subendotheliale Schicht** aus Grundsubstanz (Matrix) mit eingelagerten kollagenen Fasern und glatten Muskelzellen und
  - **Membrana elastica interna** als Grenze zur Media.
- **Media** (Tunica media) mit unterschiedlichen Anteilen elastischer Fasern und glatter Muskelzellen
- **Externa** (Tunica externa) oder **Adventitia**, die die Verbindung zum umliegenden Gewebe herstellt und die Krafteinwirkungen sowohl von innen als auch von außen, wie sie z. B. im Bereich der Gelenke entstehen, auffängt. Sie ist überwiegend aus kollagenen Faserelementen aufgebaut. In der Adventitia liegen Nervenfasern, über die eine Regulation der Gefäßweite durch die glatte Muskulatur der Tunica media stattfinden kann. In größeren Gefäßen finden sich dort auch Blutgefäße (Vasa vasorum) zur Versorgung des äußeren Drittels der Gefäßwand. Die innen liegenden Schichten größerer Gefäße werden wie kleine Gefäße über das Endothel versorgt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Bei den arteriellen Gefäßen zeigen sich v. a. in der Tunica media histologische Unterschiede zwischen den herznahen Gefäßen, die für die Windkesselfunktion (S. 269) verantwortlich sind, und den herzfernen Gefäßen, die die Transportfunktion (S. 269) übernehmen.

► Merke.

1.2.2 Stoffaustausch im Kapillarbett

1.2.2 Stoffaustausch im Kapillarbett

Voraussetzungen für den Stoffaustausch

Voraussetzungen für den Stoffaustausch

Für den Stoffaustausch im Kapillarbett sind verschiedene Voraussetzungen von Bedeutung.

Querschnitt, Oberfläche und Strömungsgeschwindigkeit: Durch die stetige Verzweigung der Gefäße auf dem Weg zur Kreislaufperipherie nimmt ihr Gesamtquerschnitt stark zu. Im Kapillarbett (ca. 10 Milliarden parallel geschaltete Kapillaren) sind dadurch zwei für den Stoffaustausch mit dem Interstitium und den Zellen der Organe wichtige Bedingungen erfüllt:

- Es steht eine maximal **große Oberfläche** (500–700 m^2) zur Verfügung.
- Durch die **Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit** besteht genügend Zeit für den Stoffaustausch.

Querschnitt, Oberfläche und Strömungsgeschwindigkeit: Die große Oberfläche und die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit im Kapillarbett sind wichtige Bedingungen für den Stoffaustausch mit dem Interstitium und den Zellen.

Druckverhältnisse: Der mittlere arterielle Blutdruck liegt in Ruhe bei 90 mmHg (**Hochdrucksystem**). Dieser hohe Druck wird zum Transport des Blutes durch die engen Kapillaren und zur Filtration benötigt. Bei der Kapillarpassage geht ein großer Teil der kinetischen Energie des Blutes durch Reibung (Wärme) verloren. Dieser Energieverlust dokumentiert sich im niedrigen Druckniveau des venösen Systems von durchschnittlich 15 mmHg (**Niederdrucksystem**). Abb. **B-1.1** zeigt die Veränderungen von Druck, Gefäßquerschnitt und Strömungsgeschwindigkeit im Gesamtkreislauf.

Druckverhältnisse: Im **Hochdrucksystem** liegt der mittlere Blutdruck bei 90 mmHg, der während der Kapillarpassage abnimmt. Im venösen System liegt das mittlere Druckniveau nur noch bei 15 mmHg (**Niederdrucksystem**).

Mechanismen des Stoffaustauschs

Mechanismen des Stoffaustauschs

Der Stoffaustausch zwischen intra- und extravasalem Raum zeigt 3 unterschiedliche Mechanismen:

1. **Filtration und Rückfiltration** von Wasser und wasserlöslichen Substanzen bis zu einem relativen Molekulargewicht von 5000 über feine Spalten oder Poren in der Kapillarwand (Interzellularfugen von 6–8 nm Durchmesser). Der Mechanismus beruht auf einem fein abgestimmten Gleichgewicht zwischen Druckkomponenten, die einen Flüssigkeitsstrom aus den Kapillaren ins Interstitium (Filtration) oder umgekehrt (Rückfiltration) fördern.
2. **Diffusion** von fettlöslichen Substanzen durch die Kapillarwand selbst
3. **vesikulärer Transport** von Makromolekülen (z. B. Proteinen).

Der Stoffaustausch zwischen intra- und extravasalem Raum zeigt 3 unterschiedliche Mechanismen:
- Filtration und Rückfiltration
- Diffusion
- vesikulärer Transport.

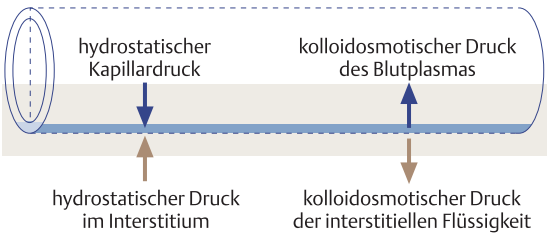
Filtration und Rückfiltration: Die wesentliche filtrierende Kraft ist der vom linken Ventrikel erzeugte Blutdruck (= hydrostatischer Filtrationsdruck).
Für die **Rückfiltration** ist der kolloidosmotische Druck entscheidend, d. h. die Fähigkeit der großen Eiweißkörper (v. a. Albumin), Wasser im Gefäßsystem zu halten. Vergleiche hierzu Abb. **B-1.2**.
Grundsätzlich überwiegt die Filtration die Rückfiltration in geringem Umfang (um 10 %). Die im Gewebe verbleibende Flüssigkeit wird parallel zu den Venen über die Lymphgefäße abtransportiert, sodass es im Normalfall nicht zu einem Nettoverbleib von Flüssigkeit im Gewebe kommt.

Filtration und Rückfiltration:
- die **Filtration** v. a. durch den arteriellen Blutdruck
- die **Rückfiltration** v. a. durch den kolloidosmotischen Druck.

Grundsätzlich überwiegt die Filtration die Rückfiltration.

B-1.2 Schematische Darstellung der Filtration und Rückfiltration

B-1.2



Hydrostatischer und kolloidosmotischer Druck bewirken an der Kapillarmembran entweder einen Flüssigkeitsein- oder -ausstrom durch die Membranporen.

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei Störung des Gleichgewichts zwischen Filtration und Rückfiltration entstehen **Ödeme**.

Ist das fein abgestimmte Gleichgewicht zwischen Filtration und Rückfiltration gestört oder entsteht durch eine Schädigung der Gefäßwand eine erhöhte Durchlässigkeit, sammelt sich Flüssigkeit im Interstitium und es entsteht ein **Ödem**, sobald die Dränagekapazität des Lymphgefäßsystems überschritten ist.

1.3 Angiologische Basisdiagnostik

1.3 Angiologische Basisdiagnostik

Ziele:
- Liegt überhaupt eine Gefäßerkrankung vor?
- **Lokalisation** der Gefäßerkrankung (betroffener Abschnitt des Gefäßsystems und betroffene Körperregion)
- **hämodynamische Auswirkungen** und **Schweregrad**
- **Ursache** bzw. **Entstehungsmechanismus**.

Ziel der angiologischen Diagnostik ist die Klärung folgender Fragen:
- grundsätzliche Klärung, ob den vom Patienten geäußerten Beschwerden überhaupt eine Gefäßerkrankung zugrunde liegt
- **Lokalisation** der Gefäßerkrankung mit Differenzierung nach dem primär betroffenen **Abschnitt des Gefäßsystems** (Arterien, Venen oder Lymphgefäße) und der betroffenen **Körperregion**
- **hämodynamische Auswirkungen** und **Schweregrad** des Gefäßprozesses
- **Ursache** bzw. **Entstehungsmechanismus** der Gefäßerkrankung.

1.3.1 Anamnese

1.3.1 Anamnese

Das Spektrum der Symptome bei Erkrankungen der Gefäße ist groß.

In Abhängigkeit von der Art und der Lokalisation des erkrankten Gefäßes ist das mögliche Spektrum an Symptomen, mit denen sich Patienten beim Angiologen vorstellen, sehr breit: Es reicht von Beschwerdefreiheit über kosmetische Beeinträchtigungen bis hin zu starken Schmerzen, neurologischen Ausfallserscheinungen oder einem Kreislaufschock.

Eine **sorgfältige Anamneseerhebung** gibt häufig richtungsweisende Anhaltspunkte. Wesentliche Bestandteile sind die **Schmerzanamnese**, die Abklärung von **Risikofaktoren** und die **Familienanamnese**.

Die **sorgfältige Anamneseerhebung** kann bereits richtungsweisende Anhaltspunkte geben, die das weitere diagnostische Vorgehen bestimmen. Klagt der Patient über Schmerzen, muss eine genaue **Schmerzanamnese** erhoben werden, um zwischen arterieller und venöser Ursache zu differenzieren sowie ein akutes Geschehen von einem chronischen Prozess zu unterscheiden. Die Angaben des Patienten zu Schmerzentwicklung (plötzlich einsetzend, sich allmählich entwickelnd), -muster (Schmerzen in Ruhe, unter Belastung, in Abhängigkeit von der Körperlage), -charakter, -intensität, -dauer und -lokalisation erlauben zusammen mit den klinischen Befunden oft schon Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Art der Gefäßerkrankung. Auch mögliche **Risikofaktoren**, die sich für arterielle und venöse Erkrankungen unterscheiden, sind zu erfragen. Bei einer Reihe von Erkrankungen spielt die **Familienanamnese** eine wichtige Rolle. Bei arteriellen Gefäßerkrankungen müssen anamnestisch Erkrankungen in anderen Gefäßregionen, insbesondere das Vorliegen einer KHK, bei venösen Erkrankungen wie einer tiefen Thrombose auch die möglichen Folgeerkrankungen wie eine Lungenarterienembolie oder ein Schlaganfall bei paradoxer Embolie berücksichtigt werden.

1.3.2 Klinische Untersuchung

1.3.2 Klinische Untersuchung

Es sollte vor allem auf farbliche und trophische Veränderungen der Haut, Ödeme, Pulsstatus, Strömungsgeräusche sowie die Gesamtkreislaufsituation geachtet werden.

Die klinische Untersuchung der Gefäße umfasst Inspektion, Palpation und Auskultation. Sie sollte stets in einem gut temperierten Raum zur Vermeidung von Kältereaktionen der Haut und am ausreichend entkleideten Patienten erfolgen. Bei der **Inspektion** sind Veränderungen der Hautfarbe, Gefäßzeichnungen, Umfangsvermehrungen sowie trophische Störungen zu berücksichtigen. Die **Palpation** beurteilt die Hauttemperatur, den Zustand der Haut sowie die Art des Ödems. Zur **Palpation** gehört auch die exakte Erhebung des Pulsstatus (S. 253). Die **Auskultation** erfasst vornehmlich arterielle, selten venöse Strömungsphänomene. Für viele angiologische Erkrankungen ist die Beurteilung der Gesamtkreislaufsituation mit Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus, der Atemfrequenz, der Blutdruckmessung im Seitenvergleich und des Auskultationsbefunds des Herzens (z. B. Vitium) von großer Bedeutung.

Inspektion

Sie gibt erste Hinweise auf die Grunderkrankung oder bereits entstandene Komplikationen (Tab. **B-1.1**).

Inspektion

Sie ist sowohl bei arteriellen als auch bei venösen Gefäßerkrankungen von besonderer Bedeutung und kann häufig erste Hinweise auf die Grunderkrankung oder bereits entstandene Komplikationen bringen. Sie sollte immer seitenvergleichend erfolgen (Tab. **B-1.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-1.1 Wichtige Befunde bei der Inspektion und Palpation

Inspektion	Befund	Hinweis auf
Hautfarbe	Blässe/marmorierte Haut	verminderte Blutversorgung, z. B. ▪ schwere PAVK ▪ akuter arterieller Verschluss ▪ Raynaud-Syndrom
	Zyanose	erhöhte Sauerstoff-Ausschöpfung des Blutes in den Kapillaren bei ▪ vermindertem Blutangebot, z. B. – arterielle Durchblutungsstörung – Raynaud-Syndrom – Herzinsuffizienz ▪ verlängerter Blutpassage in den Kapillaren, z. B. – venöse Abflussbehinderung – Herzinsuffizienz
	Rötung	entzündlicher Gefäßprozess (Thrombophlebitis) Hyperämie durch Stauung bei akuter Thrombose reaktive Hyperämie bei Raynaud-Syndrom
auffällige Hautzeichnung	vermehrte Venenfüllung	venöse Abflussbehinderung Herzinsuffizienz
	Besenreiser, Teleangiektasien, Braun- und Weißfärbung der Haut	chronisch venöse Insuffizienz (venöse Hypertonie)
	Livedo reticularis und racemosa	Gefäßentzündungen Cholesterinembolie
Umfangsvermehrung		venöse Abflussbehinderung Herzinsuffizienz Lymphabflussstörung Lipohypertrophie, Lipödem
trophische Störungen	z. B. Gangrän, Ulkus, Muskelatrophien, vermindertes Haar-, gestörtes Nagelwachstum	dauerhaft eingeschränkte Versorgung des Endorgans mit Sauerstoff und Nährstoffen, z. B. ▪ arterielle Durchblutungsstörung ▪ venöse Hypertonie ▪ diabetische Neuropathie
Hauttemperatur	kalte Haut	arterielle Durchblutungsstörungen ausgeprägtes subfasziales Ödem bei venöser Abflussbehinderung mit Anstieg des interstitiellen Drucks und konsekutiver Drosselung des arteriellen Einstroms
	warme Haut	venöse Abflussbehinderung entzündliche Prozesse

Palpation und Pulsstatus

Palpation: Insbesondere bei venösen Gefäßerkrankungen, bei entzündlichen Gefäßveränderungen (Thrombophlebitis, Arteriitis) und bei akuten arteriellen Verschlüssen mit fortgeschrittenem Gewebeuntergang zeigt die betroffene Region bzw. das erkrankte Gefäß eine erhöhte Druckschmerzhaftigkeit.

Pulsstatus: Die Erhebung des Pulsstatus ist sowohl bei arteriellen als auch bei venösen Gefäßerkrankungen unerlässlich. Bei Letzteren ist der Pulsstatus im Hinblick auf eine eventuell notwendige Kompressionstherapie (S. 330) erforderlich. Dabei wird die Pulsstärke (kräftig, abgeschwächt, fehlend) beurteilt. Bei hochgradig arteriellen und venösen Stenosen sowie bei arteriovenösen Fisteln kann häufig ein Schwirren „getastet“ werden.

Praktisches Vorgehen: Der **Pulsstatus** sollte, soweit möglich, rechts und links gleichzeitig tastend und vergleichend erhoben werden. Dies ist an den Extremitäten mit Ausnahme der A. poplitea und an den extrakranialen hirnversorgenden Gefäßen immer möglich. Bei schlanken Patienten lässt sich auch die abdominelle Aorta gut durch die Bauchdecke palpieren. Die Untersuchung sollte nach einer Ruhephase in einem ausreichend temperierten Raum erfolgen, um Auswirkungen einer vorausgehenden Gehbelastung bzw. einer Kältereaktion auf den Pulsstatus zu vermeiden. Im Seitenvergleich fehlende oder abgeschwächte Pulse weisen auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit hin. Dabei sind folgende **Fehlerquellen** zu beachten:

Palpation und Pulsstatus

Palpation: Vor allem bei venösen oder entzündlichen Gefäßveränderungen und bei akuten arteriellen Verschlüssen können die betroffene Region oder das erkrankte Gefäß druckschmerzhaft sein.
Pulsstatus: Bei Erhebung des Pulsstatus wird die Pulsstärke beurteilt.

Praktisches Vorgehen:
- Pulsstatus immer gleichzeitig auf beiden Seiten erheben
- nach einer Ruhephase und in einem gut temperierten Raum
- Fehlende oder abgeschwächte Pulse weisen auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit hin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Fehlerquellen:
- Arterielle Durchblutungsstörungen, die nur bei Belastung auftreten, werden nicht erfasst.
- Eine Hypotension kann zu symmetrisch abgeschwächten und fehlenden Pulsen führen.

- Ein tastbarer Puls schließt eine arterielle Durchblutungsstörung, die sich ausschließlich bei Belastung bemerkbar macht, nicht aus.
- Eine allgemeine Hypotension kann zu symmetrisch abgeschwächten und fehlenden Pulsen führen.

Neurologische Untersuchung (DMS)

Neben der Überprüfung der **Durchblutung (D)** gehören die Untersuchung von **Motorik (M)** und **Sensibilität (S)** zur angiologischen Diagnostik.

Neurologische Untersuchung (DMS)

Akute und schwere chronische Ischämien sowie Druck von Gefäßstrukturen auf benachbarte Nerven können zu sekundären Nervenschäden führen. Darüber hinaus wird die diabetische Gefäßerkrankung häufig von einer Neuropathie begleitet. Sowohl bei arteriellen als auch venösen Gefäßerkrankungen ist es daher wichtig, eine Erkrankung peripherer Nerven differenzialdiagnostisch zu belegen oder auszuschließen. Bei diesen Patienten ist es erforderlich, neben der **Durchblutung (D)** auch **Motorik (M)** und **Sensibilität (S)** zu prüfen. Dies gilt insbesondere für den akuten arteriellen Verschluss (S. 289).

Blutdruckmessung

Der Blutdruck sollte immer an beiden Oberarmen gemessen werden.

Blutdruckmessung

Der Blutdruck sollte immer an beiden Oberarmen gemessen werden, um zum einen eine Subklaviastenose bzw. einen -verschluss zu erfassen und zum anderen den korrekten Referenzdruck zur Messung des Blutdrucks an den unteren Extremitäten zu identifizieren.

Auskultation

Herz: dient der Erfassung kardialer Embolie-quellen (z. B. Rhythmusstörungen, v. a. absolute Arrhythmie, Herzklappenfehler).

Gefäße: Siehe Gefäßauskultation (S. 255).

Auskultation

Auskultation des Herzens: Sie dient in erster Linie der Erfassung kardialer Embolie-quellen (Rhythmusstörungen, insbesondere absolute Arrhythmie, Herzklappenfehler).

Auskultation der Gefäße: Siehe Gefäßauskultation (S. 255).

1.3.3 Apparative Diagnostik

Zur Verfügung stehen:
- Sonografie
- radiologische Verfahren (CTA, MRA, DSA, CT-, MR-, klassische Phlebografie).

1.3.3 Apparative Diagnostik

Die primäre apparative Diagnostik bei Gefäßerkrankungen erfolgt heute mit **Ultraschall**. Die weiterführende Diagnostik wird mit den **radiologischen Schnittbildverfahren**, der CT- und der MR-Angio- bzw. Phlebografie sowie der **klassischen Angiografie** als DSA (digitale Subtraktionsangiografie) und Phlebografie durchgeführt. Die Grundprinzipien der Diagnostik mit den einzelnen Verfahren werden im Folgenden kurz zusammenhängend dargestellt. Auf die Besonderheiten der Anwendung in den einzelnen Gefäßgebieten wird in den jeweiligen Kapiteln eingegangen.

Sonografie

Darstellung von Gefäßen im Längs- und Querschnitt; beurteilt werden Gefäßverlauf, -weite und -morphologie.

Duplexsonografie: B-Bild-sonografisch geführte dopplersonografische (hämodynamische) Analyse morphologischer Auffälligkeiten im Gefäß.

Sonografie

Bei der Ultraschalldiagnostik ist die morphologisch ausgerichtete B-Bildsonografie von den hämodynamisch orientierten Dopplerverfahren zu unterscheiden. Die Duplexsonografie sowie die farbcodierte Duplexsonografie sind eine Kombination beider Methoden.

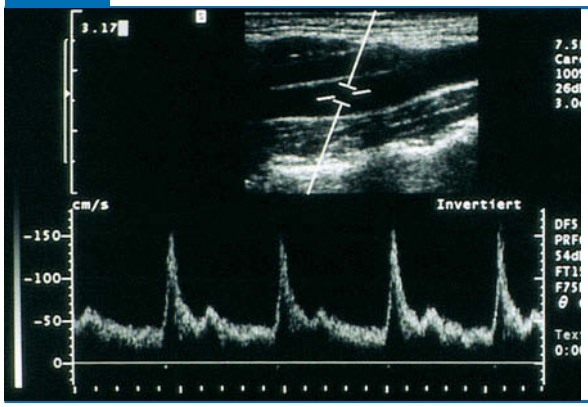
Die B-Bild-Sonografie stellt Gefäße in Längs- und Querschnitten dar. So können neben dem Gefäßverlauf Wand-, Lumen- und perivaskuläre Veränderungen sowohl erkannt als auch qualitativ und quantitativ beurteilt werden. Neben morphologischen Fragestellungen lassen sich unter funktionellen Aspekten Aussagen über die Gefäßfüllung und die Wandbewegung machen.

Die **Duplexsonografie** ermöglicht es, im B-Bild Gefäßveränderungen morphologisch zu identifizieren, um sie dann gezielt mit dem Dopplerverfahren hämodynamisch zu charakterisieren. Hierzu wird am Ort des Interesses in einem Gefäßquerschnitt eine „Dopplerprobe“ entnommen und einer Frequenzanalyse unterzogen. Dabei werden die in dem von der Messprobe untersuchten Gefäßquerschnitt vorkommenden verschiedenen Dopplerfrequenzen, ihre Häufigkeit sowie ihre Strömungsrichtung ermittelt und in einem Frequenz-Zeit-Diagramm dargestellt (Abb. **B-1.3**). Da sich bei der Duplexsonografie der Untersuchungswinkel im Gefäß messen lässt, sind alle Parameter der Dopplergleichung erfüllt und die ermittelten Frequenzen können in Geschwindigkeiten umgerechnet werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-1.3 Duplexsonografische Darstellung der A. carotis interna



(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2012)

B-1.3

Bei der **farbcodierten Duplexsonografie** können die Strömungsverhältnisse flächenhaft in einem Gefäßlängs- oder auch -querschnitt ermittelt und in Echtzeit im B-Bild wiedergegeben werden. So ist es möglich, schneller als mit der B-Bild-Songrafie hämodynamische Auffälligkeiten aufzuspüren und sie dann im „Duplexverfahren" einer Frequenzanalyse zu unterziehen. Weiter lässt sich mit der farbcodierten Duplexsonografie die Wandbeziehung der Strömung gut darstellen.

Farbcodierte Duplexsonografie: Darstellung von **Strömungsgeschwindigkeit und -richtung** farbcodiert in Echtzeit im B-Bild (s. Abb. **B-3.2**).

Dopplerstiftsonden ermöglichen eine erste Beurteilung des Strömungsverhaltens von arteriellen und venösen Gefäßen (vgl. Abb. **B-3.1**) und ermöglichen die unkomplizierte Messung der Verschlussdrücke an den Extremitäten (s. Abb. **B-1.6**).

Radiologische Verfahren

Zu den radiologischen Verfahren zur Gefäßdarstellung zählen: MR-, CT-Angio- bzw. Phlebografie, DSA (S. 260), klassische Phlebografie und Lymphografie.

Radiologische Verfahren

Hierzu zählen: MR-, CT-Angio- bzw. Phlebografie, DSA, klassische Phlebografie und Lymphografie.

1.4 Spezielle Diagnostik bei arteriellen Gefäßerkrankungen

1.4 Spezielle Diagnostik bei arteriellen Gefäßerkrankungen

1.4.1 Anamnese

1.4.1 Anamnese

Die Symptomatik arterieller Durchblutungsstörungen hängt wesentlich vom zugrunde liegenden Prozess ab. Im Vordergrund stehen dabei die **Ischämie und ihre Folgen** (S. 282). Lokale Symptome an der Gefäßwand und ihrer Umgebung selbst dürfen dabei nicht übersehen werden. Zudem sollten Hinweise auf mögliche Begleiterkrankungen in anderen Gefäßregionen eruiert werden. Die Ermittlung möglicher Risikofaktoren (Tab. **B-3.1**) spielt v. a. bei atherosklerotisch bedingten Erkrankungen eine Rolle. Hier ist häufig auch die Familienanamnese von Bedeutung.

Ein besonderes Augenmerk ist auf die **ischämisch bedingten Symptome**, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren der Gefäßerkrankung (s. Tab. **B-3.1**) zu legen.

1.4.2 Klinische Untersuchung

1.4.2 Klinische Untersuchung

Inspektion (S. 252), Palpation, Pulsstatus (S. 253) und Herzauskultation wurden bereits besprochen. In diesem Abschnitt soll auf die wichtigsten, speziell bei arteriellen Gefäßerkrankungen angewandten klinischen Untersuchungsmethoden eingegangen werden.

Gefäßauskultation

Die Gefäßauskultation sollte in einem ruhigen Raum erfolgen, um auch leise, hochfrequente Strömungsgeräusche zu erfassen. Strömungsgeräusche entstehen durch die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Stenose sowie die Störung der Strömung (Turbulenzen) unmittelbar poststenotisch. Bei Gefäßgeräuschen werden vor allen Dingen die Frequenz, die Lautstärke sowie die zeitliche Zuordnung des Gefäßgeräusches zum Herzzyklus beurteilt. Charakteristisch für das Vorliegen einer höhergradigen arteriellen Stenose ist ein systolisches gemischtfrequentes Geräusch mit leisen hochfrequenten (Zischen) und lauten niederfrequenten (Fauchen) Anteilen. Strömungsgeräusche bei falschen Aneurysmen (S. 307) und AV-Fisteln (S. 335) zeigen einen besonderen Charakter.

Gefäßauskultation

Die Gefäßauskultation sollte in einem möglichst ruhigen Raum erfolgen, um auch hochfrequente Strömungsgeräusche zu erfassen. Beurteilt werden:
- Frequenz
- Lautstärke
- zeitliche Zuordnung des Strömungsgeräusches.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Bei Vorliegen eines Gefäßverschlusses ist kein Strömungsgeräusch mehr zu hören!

Funktionstests

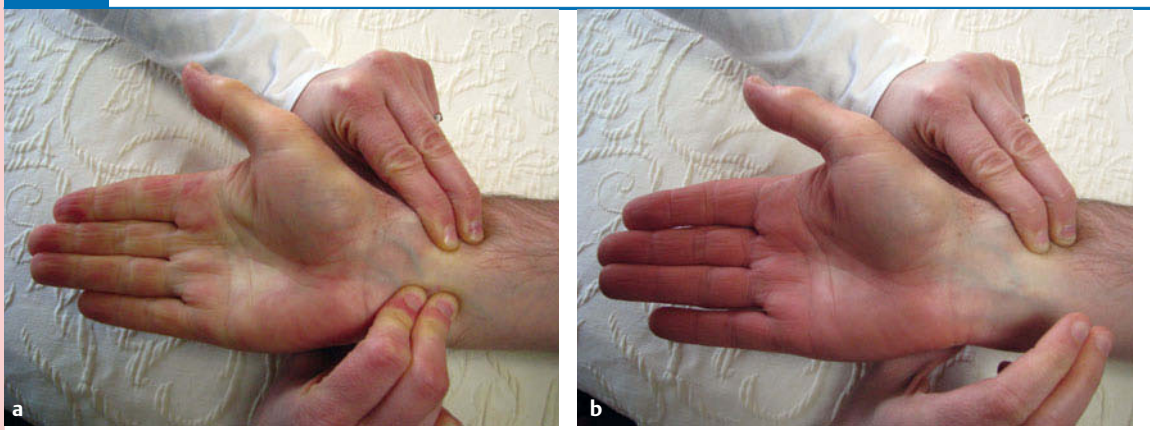
Funktionstests

Die Minderversorgung der Extremitäten kann im Bereich der Hand, des Fußes und der Akren durch funktionelle Tests geprüft werden.

Allen-Test: erfasst eine arterielle Minderversorgung im **Handbereich** (Abb. **B-1.4**).

Allen-Test: Mithilfe des Allen-Tests kann eine arterielle Minderversorgung der **Hand** nachgewiesen werden (Details s. Abb. **B-1.4**).

B-1.4 Allen-Test



a Durch manuelle Kompression der Aa. radialis und ulnaris und wiederholte schnelle Faustschlüsse wird eine Ischämie der Hand provoziert.
b Nach selektiver Freigabe eines der beiden Gefäße tritt physiologischerweise eine reaktive Hyperämie ein; bleibt diese aus, muss von einem hämodynamisch relevanten Gefäßprozess der jeweiligen Unterarmarterie ausgegangen werden.
Anmerkung: Zeigt sich nach Freigabe beider Gefäße ein fleckiges Ischämiemuster, ist dies ein Hinweis auf Gefäßprozesse in der Hand selbst bzw. an den Fingern.

Lagerungsprobe nach Ratschow: erfasst eine arterielle Minderversorgung der **unteren Extremitäten**.

Lagerungsprobe nach Ratschow: Sie dient dem Nachweis einer Minderversorgung der **unteren Extremitäten** und ist besonders bei der Erfassung von Strombahnhindernissen distal des Sprunggelenkes hilfreich. Vom liegenden Patienten werden bei angehobenen Beinen kreisende Bewegungen des Fußes durchgeführt. Wie im Allen-Test weist ein fleckiges Abblassen der Fußsohle und der Zehen auf Strombahnhindernisse im Fuß- bzw. Zehenbereich hin. Alternativ zur Ratschow-Lagerungsprobe können wiederholte Zehenstände durchgeführt werden.

Gehtest: dient dem Nachweis oder der Objektivierung der **Gehstrecke** bei PAVK. Erfasst werden das erste Auftreten von Beschwerden (**schmerzfreie Gehstrecke**), ihre **Lokalisation**, **die maximale Gehstrecke** und die **Gehzeit**.

Gehtest: Bei Verdacht auf eine PAVK oder zur Objektivierung der **Gehstrecke** bei nachgewiesener PAVK im Stadium II können Belastungs- bzw. Gehtests durchgeführt werden. Am geeignetsten ist hierfür eine standardisierte Belastung auf einem Laufbandergometer, bei der eine bestimmte Laufgeschwindigkeit und Steigung vorgegeben sind (z. B. 3,5 km/h, 12 % Steigung). Erfasst werden das erste Auftreten der Beschwerden (**schmerzfreie Gehstrecke**), ihre **Lokalisation**, **die maximale Gehstrecke** sowie die **Gehzeit**. Der Grad der Ischämie kann durch die Bestimmung der Knöchelverschlussdrücke, sog. ABI (S. 258), 1 Minute nach Beendigung der Belastung eingeschätzt werden. Steht kein Laufbandergometer zur Verfügung, können standardisierte Gehtests mit einer vorgegebenen Schrittgeschwindigkeit (Metronom) auf bekannter Strecke vorgenommen werden. Zur Provokation einer Beinischämie sind auch Zehenstandsübungen und Kniebeugen geeignet.

Klinische Untersuchung arterieller Gefäße: Tab. **B-1.2**.

Tab. **B-1.2** fasst die wichtigsten Aspekte der **klinischen Untersuchung im arteriellen Gefäßgebiet** zusammen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-1.2 Klinische Untersuchungen bei Verdacht auf arterielle Gefäßerkrankungen

Untersuchung bei Verdacht auf Erkrankung der extrakranialen zerebrovaskulären Gefäße
- Erhebung des Pulsstatus (A. carotis, A. subclavia, A. temporalis superficialis und A. facialis) im Seitenvergleich
- Inspektion und Palpation der A. temporalis superficialis und ihrer Endäste
- Inspektion der Mundhöhle und der Kopfhaut hinsichtlich trophischer Störungen (Ulzerationen)
- Auskultation der Aa. carotis und subclavia beidseits
- Blutdruckmessung beidseits

Untersuchungen bei Verdacht auf Erkrankungen der Extremitäten
- Inspektion insbesondere der Hände, Finger, Füße und Zehen (auch interdigital) hinsichtlich trophischer Störungen (S. 267)
- Vergleich der Hautfarbe (Blässe, Zyanose, Rötung) und der Hauttemperatur im Seitenvergleich
- Erhebung des Pulsstatus (Aa. subclavia, axillaris, brachialis, radialis und ulnaris, A. femoralis communis, A. poplitea, A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis) im Seitenvergleich
- Auskultation der Gefäße von der A. subclavia bis zur A. brachialis/Aorta bis Kniekehle beidseits
- Blutdruckmessung beidseits an den oberen Extremitäten
- Allen-Test (Abb. **B-1.4**) bzw. Ratschow-Lagerungsprobe (s. o.)
- Überprüfung des Pulses der A. radialis bei verschiedenen Armhaltungen (Frage Kompressions-Syndrome)
- Untersuchung von Motorik und Sensibilität bei kritischer Ischämie/Diabetes mellitus

Untersuchung bei Verdacht auf Erkrankung der abdominellen und retroperitonealen Gefäße
- Palpation der Aorta (z. B. pulsierender Tumor)
- Auskultation der Bauch- und Beckengefäße (auch von dorsal im Wirbelsäulen-Rippen-Winkel)

Untersuchung des Herzens
- Auskultation (Rhythmusstörung, Vitium)

B-1.2

1.4.3 Apparative Diagnostik

B-Bild-Sonografie

Die B-Bild-Sonografie ermöglicht die qualitative und quantitative Erfassung und Beurteilung morphologischer Veränderungen der Gefäße und der perivaskulären Umgebung. Dies gelingt besonders gut an oberflächennah lokalisierten Gefäßen (extrakraniale hirnversorgende und Extremitätengefäße). Bei tief liegenden Gefäßen (z. B. Viszeralgefäße) und stark sklerosierten oder verkalkten Gefäßen (Atherosklerose oder Mediasklerose) kann die morphologische Untersuchung limitiert sein.
Unter Einbeziehung klinischer Daten ist es bei vielen Patienten möglich, die Ursache einer Verdickung der Gefäßwand (z. B. atherosklerotische Plaque) zu diagnostizieren. Bei den quantitativen Aspekten der Untersuchung hat die Messung der **Intima-Media-Einheit (IME)** als prognostischer Parameter der Atherosklerose eine besondere Bedeutung.

Messung der Gefäßwanddicke (Intima-Media-Einheit): Wie im histologischen Schnitt können arterielle Gefäße bei einer Untersuchung mit dem hochauflösenden B-Bild (10 MHz) im Längsschnitt eine Dreischichtigkeit der Gefäßwand zeigen, die aber nicht den drei bekannten anatomischen Schichten (Intima, Media, Adventitia) gleichzusetzen ist.
Pathologische Prozesse der Gefäßwand betreffen überwiegend die Intima und Media. Im Ultraschallbild repräsentieren die innere Reflexion und die nahezu echofreie mittlere Schicht zwischen innerer und äußerer Reflexion die Tunica intima und media und werden als **Intima-Media-Einheit** (IME) bezeichnet. Ihre Dicke kann mittels Ultraschall gemessen werden (Abb. **B-1.5**).

1.4.3 Apparative Diagnostik

B-Bild-Sonografie

Die B-Bild-Sonografie ermöglicht die qualitative und quantitative Erfassung und Beurteilung morphologischer Veränderungen der Gefäße und der perivaskulären Umgebung.

Intima-Media-Einheit: Im Ultraschall zeigt sich eine virtuelle Dreischichtigkeit der Gefäßwand:
- schmale, echodichte innere Schicht (= **innere Reflexion**): Übergang des strömenden Blutes zur Intima
- breitere, nahezu echofreie mittlere Schicht
- breite, echodichte, äußere Schicht (= **äußere Reflexion**): Übergang der Adventitia zum perivaskulären Gewebe.

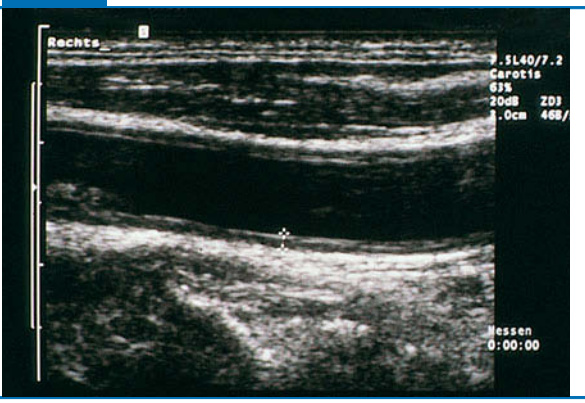
Innere Reflexion und die nahezu echofreie mittlere Schicht zwischen innerer und äußerer Reflexion werden als **Intima-Media-Einheit** bezeichnet (Abb. **B-1.5**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-1.5

B-1.5 Intima-Media-Einheit



Dreischichtiger Aufbau der Gefäßwand im Ultraschallbild. Darstellung der A. carotis communis im Längsschnitt.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

▶ Merke.

▶ Merke. Die Dicke der **Intima-Media-Einheit** sollte 0,8 mm (gemessen an der A. carotis communis 1 cm proximal der Karotisbifurkation) nicht überschreiten.

Bei atherosklerotischen Entwicklungen ist die Intima-Media-Einheit schon frühzeitig verdickt.

Bei atherosklerotischen Entwicklungen zeigt sich frühzeitig eine Dickenzunahme, die eine Vorhersage über das Vorliegen einer koronaren Gefäßerkrankung oder einer diabetischen Angiopathie erlaubt.

Dopplerverfahren

Mit Hilfe dopplersonografischer Verfahren können nahezu alle pathophysiologischen Folgen stenosierender Gefäßerkrankungen erfasst werden.

Dopplerverfahren

Die wichtigsten pathophysiologischen Folgen stenosierender Gefäßerkrankungen lassen sich dopplersonografisch gut erfassen:

- Änderungen der Strömungsgeschwindigkeiten (intrastenotische Zunahme/poststenotische Abnahme)
- poststenotisch gestörte Strömung (Umverteilung des Geschwindigkeits- bzw. Frequenzspektrums), Verlust des laminaren Strömungsprofils
- Änderungen der Pulsatilität (prästenotische Zunahme, poststenotische Abnahme, Abb. **B-1.7**)
- poststenotischer Blutdruckabfall.

Für die Diagnostik der PAVK der unteren Extremitäten hat die Messung der **Verschlussdrücke** (**Perfusionsdrücke**) am Knöchel im Vergleich zu denen des Oberarms (Knöchel-Arm-Index, Ankle Brachial Index, ABI) große Bedeutung. Ebenso wichtig ist die Aufzeichnung der **Strömungsgeschwindigkeitspulskurven** über den verschiedenen Etagen der Extremität (A. femoralis communis, A. poplitea, A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis bzw. A. subclavia, A. brachialis, A. radialis und A. ulnaris).

Messung der Verschlussdrücke und Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes (ABI): Dokumentiert werden die absoluten Drücke sowie der Quotient aus **Knöchel- und Oberarmdruck** (Abb. **B-1.6**). Bei hämodynamisch relevanter Stenose sinken Knöchelperfusionsdruck und ABI.

Messung der Verschlussdrücke und Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes (Ankle-Brachial-Index, ABI): Am Beginn der apparativen Diagnostik einer PAVK steht die vergleichende dopplersonografische Messung der **Oberarm- und Knöchelverschlussdrücke** in Ruhe und nach einem Belastungstest (z. B. Laufbandergometrie). Die Messung erfolgt mit einer cw-Dopplerstiftsonde und normalen Blutdruckmanschetten, die an den Oberarmen in typischer Weise, am Unterschenkel direkt oberhalb der Knöchel angebracht werden (Abb. **B-1.6**). Die Arterien werden mit der Stiftsonde geortet, die Blutdruckmanschette suprasystolisch aufgeblasen und der systolische Verschlussdruck durch langsames Ablassen des Manschettendrucks bestimmt. Beim Gefäßgesunden steigt der systolische Blutdruck mit zunehmender Entfernung von der Aortenklappe an und liegt im Knöchelbereich über dem Druckwert am Oberarm. Liegt in der Gefäßachse der unteren Extremität eine hämodynamisch relevante Stenose (70–80 % Durchmessereinengung) oder ein Verschluss vor, sinkt der Knöchelperfusionsdruck und liegt unter dem Oberarmdruck. Dokumentiert werden die absoluten Drücke sowie der Quotient aus niedrigstem Knöchel- und mittlerem bzw. bei einer Differenz ≥ 10 mmHg höchstem Oberarmdruck (ABI).

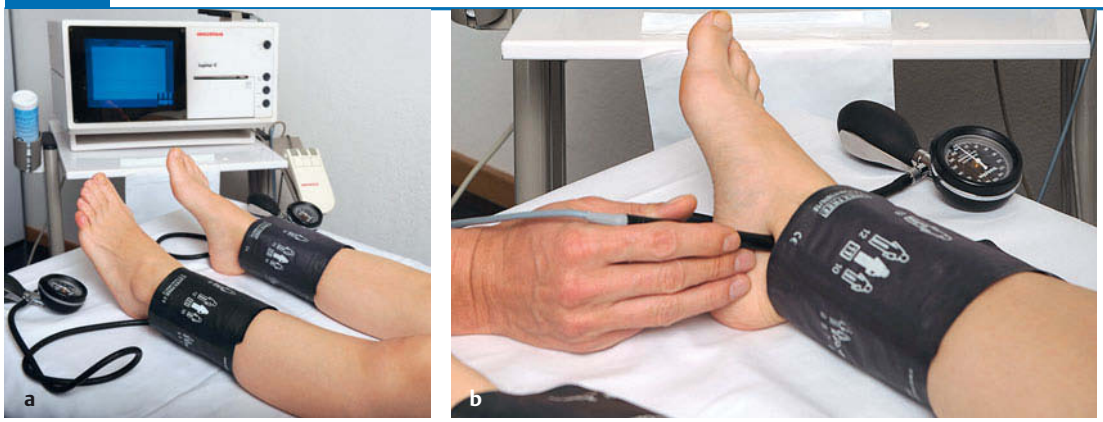
▶ Merke.

▶ Merke. Bei Gefäßgesunden liegt der Verschlussdruck der Knöchelarterien deutlich über dem Druck in den Oberarmarterien. Der ABI beträgt > 1. Ein **ABI < 0,9** in Ruhe oder eine Abnahme des Knöchelverschlussdrucks bzw. des ABI um 20 % nach einem Belastungstest gelten als Beweis für das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit. Bei einem **Verschlussdruck < 50 mmHg** und einem **ABI < 0,5** liegt eine kritische Ischämie (

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

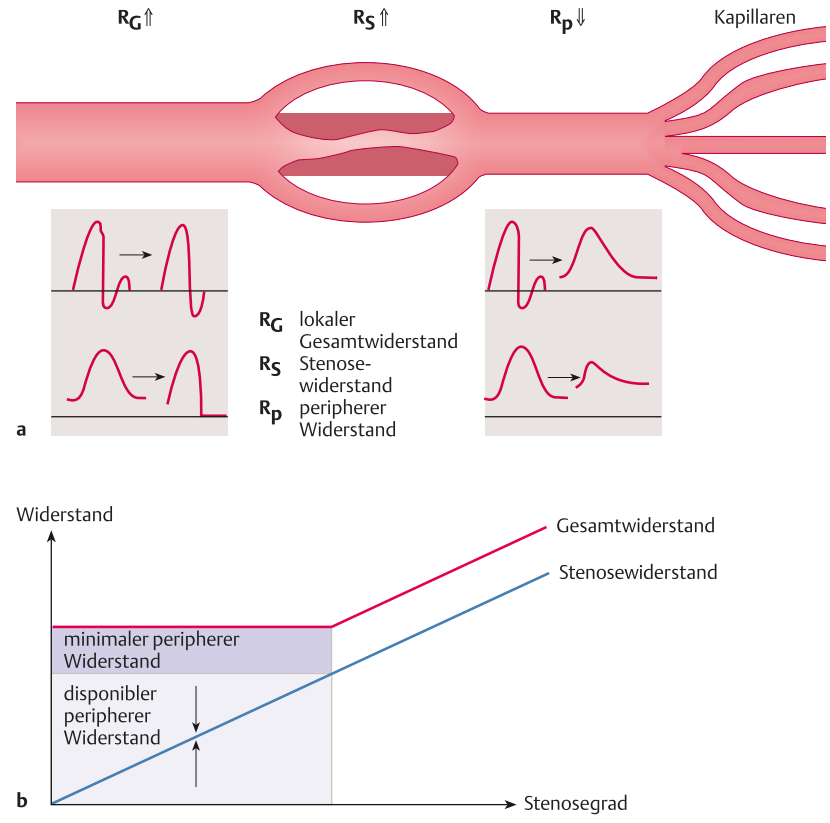
B-1.6 Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes



a Korrekte Lage der Blutdruckmanschette bei der Messung der Knöchelverschlussdrücke.
b Dopplersonografische Messung der A. tibialis posterior hinter dem Innenknöchel.

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

B-1.7 Poststenotische Strömungsgeschwindigkeitspulse



a Schematische Darstellung des prä- und poststenotischen Widerstandsverhaltens mit korrespondierenden Änderungen triphasischer und monophasischer Strömungsgeschwindigkeitsimpulse bei Auftreten einer Gefäßstenose.
b Grafische Darstellung des Stenose- und Gesamtwiderstands, Verhalten des Gesamtwiderstands, des peripheren Widerstands sowie des Stenosewiderstands bei zunehmender Stenosierung eines arteriellen Gefäßes. Der periphere Widerstand setzt sich aus einem disponiblen und einem fixierten Anteil (minimaler peripherer Widerstand) zusammen, die in Summe den Gesamtwiderstand (rote Linie) ergeben. Beim Auftreten einer Stenose wird die Zunahme des Stenosewiderstands (blaue Linie) durch eine Abnahme des disponiblen Anteils des peripheren Widerstands kompensiert, sodass der Gesamtwiderstand zunächst gleich bleibt. Wird die Kapazität des disponiblen Anteils des peripheren Widerstands überschritten, kommt es mit zunehmender Stenosierung zu einem Anstieg des Gesamtwiderstands.

(nach: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

Beim Vorliegen einer **Mediasklerose** (S. 275) können falsch hohe oder falsch normale Drücke am Knöchel gemessen werden. In diesen Fällen kann alternativ der Verschlussdruck im Zehenbereich bestimmt werden, da die akralen Gefäße seltener von einer Mediasklerose betroffen sind.

Messung der Strömungsgeschwindigkeitspulse: Das Strömungsmuster des Blutes (S. 270) ändert sich distal eines relevanten Hindernisses in charakteristischer Weise. Es treten **poststenotische Strömungspulse** auf (Abb. **B-1.7**). Durch die etagenweise Messung dieser Pulse mit einer Dopplerstiftsonde ist eine **orientierende Lokalisationsdiagnostik** mit Einteilung in PAVK vom Becken-, Oberschenkel- oder Unterschenkeltyp möglich. Vergleicht man die Flussmuster über der A. femoralis communis, der A. poplitea und den Fußarterien, weisen z. B. ein triphasischer Strömungs-

Bei einer **Mediasklerose** können falsch hohe oder falsch normale Drücke am Knöchel gemessen werden. Hier kann alternativ der Verschlussdruck im Zehenbereich bestimmt werden.
Messung der Strömungsgeschwindigkeitspulse: Das Strömungsmuster des Blutes ändert sich distal eines relevanten Hindernisses. Es zeigen sich poststenotische Strömungspulse (Abb. **B-1.7**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

puls (s. Abb. **B-3.1**.) über der A. femoralis communis und poststenotische Muster ab der A. poplitea darauf hin, dass das erste relevante Strombahnhindernis zwischen den beiden Ableitungsorten im Verlauf des Oberschenkels zu finden ist (vgl. auch Abb. **B-4.1**).

Weitere Verfahren zur funktionellen Diagnostik

Mithilfe der **transkutanen Messung des Sauerstoffpartialdrucks *tcPO$_2$*** können die Auswirkungen arterieller Durchblutungsstörungen dokumentiert werden.

Untersuchung der Mikrozirkulation:
- **Laser-Doppler-Fluxmetrie:** Bestimmung von Strömungsgeschwindigkeit bzw. Blutfluss in der Haut.
- **Kapillarmikroskopie:** Beurteilung der Kapillardichte und -morphologie.

Weitere Verfahren zur funktionellen Diagnostik

Die Auswirkungen einer arteriellen Durchblutungsstörung können durch die **transkutane Messung des Sauerstoffpartialdrucks *tcPO$_2$*** dokumentiert werden. Bei kritischer Ischämie mit Indikation zur Amputation kann mithilfe der Festlegung von Sauerstoffisobaren die Amputationsgrenze bestimmt werden.

Untersuchung der Mikrozirkulation: Hierzu stehen die **Laser-Doppler-Fluxmetrie** und **Kapillarmikroskopie** zur Verfügung. Bei der Laser-Doppler-Fluxmetrie kann die Strömungsgeschwindigkeit bzw. der Blutfluss in der Haut bestimmt werden. Bei der Kapillarmikroskopie wird die Kapillardichte (normal: 9–13/mm) und Morphologie (normal: palisadenförmig) beurteilt. Pathologische Befunde finden sich z. B. bei Kollagenosen (avaskuläre Felder, Riesenkapillaren, Büschelkapillaren und mikroskopische Einblutungen) und primärem Raynaud-Syndrom (dilatierte Kapillaren).

Radiologische Schnittbildverfahren und Angiografie

Siehe Tab. **B-1.3**.

MR-Angiografie (MRA): Methode der Wahl bei der weiterführenden elektiven Diagnostik (fehlende Strahlenbelastung, geringere Toxizität der verwendeten Kontrastmittel, ausgezeichnete Ergebnisse, Abb. **B-1.8**).

Radiologische Schnittbildverfahren und Angiografie

Als bildgebende Verfahren stehen neben der farbcodierten Duplexsonografie die MR-Angiografie, die CT-Angiografie sowie die Angiografie als digitale Subtraktionsangiografie (DSA) zur Verfügung. Über Limitationen und mögliche Nebenwirkungen der einzelnen Untersuchungsmethoden informiert Tab. **B-1.3**.
Die **MR-Angiografie (MRA)** ist wegen der fehlenden Strahlenbelastung, der besseren Verträglichkeit der verwendeten Kontrastmittel und ihrer ausgezeichneten Ergebnisse die Methode der Wahl bei der weiterführenden elektiven Diagnostik (Abb. **B-1.8**). Einschränkungen entstehen in erster Linie durch den Patienten selbst (Klaustrophobie, in den Körper eingebrachte Implantate).

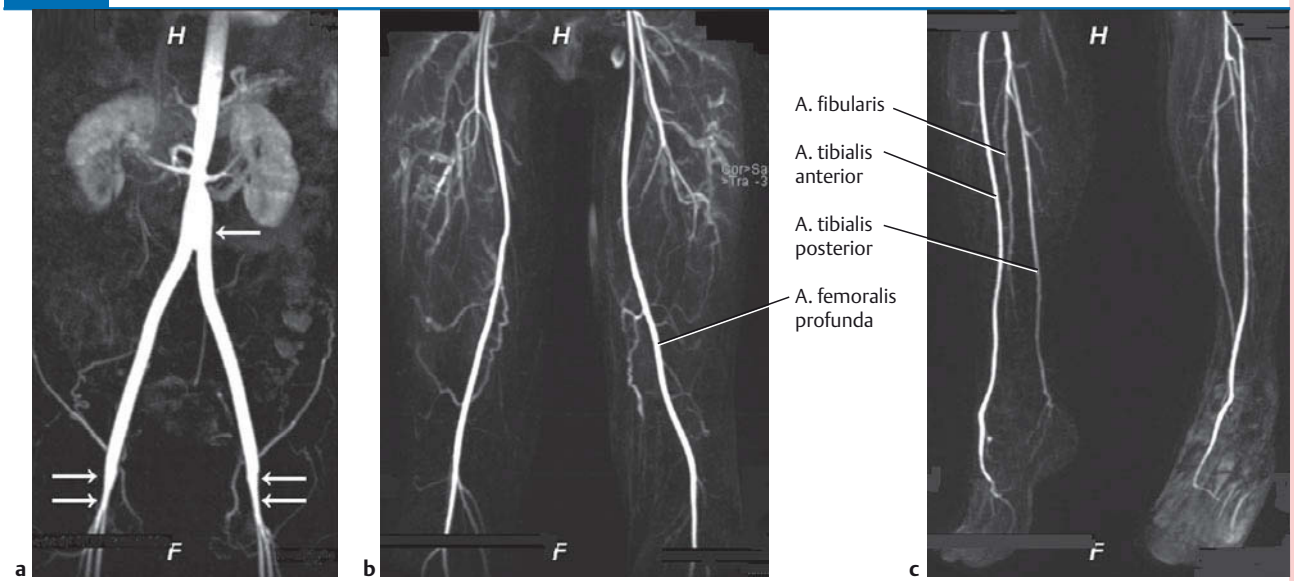
B-1.3 Limitationen und Nebenwirkungen sowie Zeitaufwand wichtiger technischer Untersuchungen bei Gefäßerkrankungen

Duplexsonografie/farbcodierte Duplexsonografie
▪ Grenzen bei der Untersuchung des Abdomens durch Adipositas und Meteorismus
▪ schlechte Wandauflösung bei Untersuchung in größerer Tiefe mit niedriger Sendefrequenz
▪ Untersucherabhängigkeit
▪ Zeitaufwand: 30 Minuten
MR-Angiografie (MRA)
▪ Klaustrophobie
▪ Signalauslöschung oder schlechte Beurteilbarkeit von Stents
▪ Untersuchung nicht möglich bei Implantation von Schrittmachern, Defibrillatoren, intrazerebralen Shunts, Kochlea-Implantaten und großen Metallstützen nach Operation der Wirbelsäule
▪ Gefahr der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei bestimmten Kontrastmitteln bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz
▪ Zeitaufwand: 30 Minuten
CT-Angiografie (CTA)
▪ Strahlenexposition
▪ Signalartefakte bei ausgeprägten Verkalkungen und Stents
▪ Einschränkungen, die sich durch die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel ergeben: Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz, Überfunktion der Schilddrüse, Einnahme von Metformin
▪ Gefahr der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (KIN)
▪ Zeitaufwand: wenige Minuten
digitale Subtraktionsangiografie (DSA)
▪ Punktionskomplikationen (Hämatom, Pseudoaneurysma)
▪ Gefäßkomplikationen, z. B. Dissektion, Perforation
▪ Strahlenexposition
▪ Einschränkungen, die sich durch die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel ergeben: Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz, Überfunktion der Schilddrüse, Einnahme von Metformin
▪ Gefahr der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (KIN)
▪ Zeitaufwand: abhängig von der Fragestellung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-1.8 MR-Angiografie eines Patienten mit Z. n. aortobifemoralem Bypass



a Abdomen-Becken-Leistenbereich (proximale Anastomose [Pfeil] und distale Anastomosen [Doppelpfeile] des aortobifemoralen Bypasses).
b Oberschenkel-Knie-Bereich.
c Unterschenkel-Fuß-Bereich.

Für diese Patienten bietet die **CT-Angiografie (CTA)** eine Alternative. In Notfallsituationen (z. B. bei Verdacht auf rupturiertes Aortenaneurysma) wird der CTA aufgrund ihrer deutlich kürzeren Untersuchungsdauer sowie der besseren Möglichkeiten zur Patientenüberwachung der Vorzug gegeben. Einschränkungen entstehen v. a. durch die notwendige Gabe von Kontrastmittel (Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie, latente oder manifeste Hyperthyreose). **3-D-Rekonstruktionen**, die sowohl mit der MRA als auch mit der CTA möglich sind, bieten faszinierende diagnostische Möglichkeiten (s. Abb. **B-4.11**, Abb. **B-4.12**).

Eine **digitale Subtraktionsangiografie (DSA)** zur Diagnostik von Gefäßerkrankungen ist heute nur noch selten erforderlich und wird in der Regel durchgeführt, wenn gleichzeitig eine interventionelle Therapie geplant ist (s. Abb. **B-4.8a**). Bei niereninsuffizienten Patienten kann CO_2 als „Kontrastmittel" eingesetzt werden (CO_2-Angiografie).

CT-Angiografie (CTA): Methode der Wahl in der Notfalldiagnostik (kürzere Untersuchungsdauer).
3-D-Rekonstruktionen bieten faszinierende diagnostische Möglichkeiten (s. Abb. **B-4.11**, Abb. **B-4.12**).

Digitale Subtraktionsangiografie (DSA): Einsatz bei geplanter interventioneller Therapie (s. Abb. **B-4.8a**).

1.5 Spezielle Diagnostik bei venösen Gefäßerkrankungen

1.5.1 Anamnese

Die Anamnese bei Venenerkrankungen zielt in erster Linie auf die Diagnose der Grunderkrankung. Dabei sind viele Symptome unspezifisch. Bei der Fragestellung Thrombose sollten deshalb Scores verwendet werden (s. Wells-Score Tab. **B-6.5** und auch Wells-Score bei Lungenembolie Tab. **C-7.3**). Die Erkennung einer **thrombophilen Disposition** ist wichtig. Bei Verdacht auf Phlebothrombose muss nach den Symptomen einer Lungenarterienembolie gefragt werden. Tab. **B-1.4** zeigt die Anamneseschwerpunkte.

1.5 Spezielle Diagnostik bei venösen Gefäßerkrankungen

1.5.1 Anamnese

Siehe Tab. **B-1.4**.

B-1.4 Anamnese bei Venenerkrankungen

allgemeine Anamnese:
- Art und Dauer der Beschwerden
- Tagesrhythmik der Beschwerden
- bei akuten Beschwerden: Begleitumstände (s. Komponenten der Virchow-Trias, s. Tab. **B-6.2**)
- bei chronischen Beschwerden: Auftreten in Schüben (z. B. während Schwangerschaft)
- bei Frauen: Fehlgeburten und Schwangerschaftskomplikationen (Thrombophilie)
- bei Thromboseverdacht: Symptome der Lungenarterienembolie

Berufsanamnese: stehende Tätigkeit, sitzende Tätigkeit ohne Bewegungsmöglichkeit, schweres Heben

Familienanamnese: Varikose, venöse Thrombose, Lungenarterienembolie, Thrombophilie

Medikamentenanamnese: Ovulationshemmer, Hormonsubstitution in der Menopause, antihormonelle Therapie bei Tumorerkrankungen (z. B. Östrogenrezeptor-Modulatoren)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.5.2 Klinische Untersuchung

Sie sollte im Liegen und Stehen erfolgen. **Inspektion** und **Palpation** stehen bei der klinischen Untersuchung venöser Gefäßerkrankungen im Vordergrund (Tab. **B-1.5**).

1.5.2 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung venöser Gefäßerkrankungen stehen die **Inspektion** und **Palpation** im Vordergrund (Tab. **B-1.5**). Wann immer möglich, sollte die Untersuchung sowohl im Liegen als auch im Stehen erfolgen. Bei einer Phlegmasia coerulea dolens (S. 330) müssen wie beim akuten arteriellen Verschluss Motorik und Sensibilität geprüft werden.

B-1.5 Befunde der Inspektion und Palpation bei venösen Gefäßerkrankungen

Inspektion	Palpation	Diagnose
▪ varikös veränderte Venenabschnitte (Stamm- oder Seitenastvarikose) ▪ bei Perforansinsuffizienz: erbsengroße Vorstülpungen der Haut („Blow-out"-Phänomen)	▪ sichtbare Venen ausstreichbar ▪ weiches, gut eindrückbares (epifasziales) Ödem ▪ bei Perforansinsuffizienz: Vorstülpungen wegdrückbar, tastbare Faszienlücken	primäre Varikose (S. 317)
▪ strangförmig prominente Venen bzw. Varizenknoten, gerötete Haut	▪ verhärteter Venenstrang/Varizenknoten ▪ überwärmte Haut	Thrombo-/Varikophlebitis (S. 330)
▪ Warnvenen (nicht varikös verändert) ▪ Beinumfangsvermehrung ▪ periphere Zyanose	▪ sichtbare Venen ausstreichbar ▪ Überwärmung der Haut ▪ sub- und/oder epifasziales Ödem	Phlebothrombose (S. 321)
▪ Varizen ▪ Beinumfangsvermehrung ▪ Venenzeichnung (Corona phlebectatica, perimalleoläre Kölbchenvenen) ▪ Braunfärbung der Haut ▪ dünne pergamentartige Haut (Atrophie blanche) ▪ zyanotische Hautfarbe ▪ Ulcus cruris (v. a. medialer Knöchel)	▪ epi- und/oder subfasziales Ödem ▪ konsistenzvermehrte, kaum verschiebliche Haut (Dermatosklerose) ▪ Einschränkung der Beweglichkeit im Sprunggelenk ▪ im Bereich der Weißfärbung stark druckschmerzhafte Haut	chronisch venöse Insuffizienz bei postthrombotischem Syndrom oder primärer Varikose
▪ maximale Beinschwellung ▪ zyanotische bis blasse Hautfarbe	▪ stark schmerzhafte Palpation ▪ fehlende Pulse ▪ kühle Haut	Phlegmasia coerulea dolens (S. 330)

1.5.3 Labordiagnostik

D-Dimere: Sie sind bei einer Vielzahl von Situationen erhöht, ohne dass ein thrombotischer Prozess vorliegen muss. Bei geringer Spezifität müssen sie immer im klinischen Kontext (Vortestwahrscheinlichkeit) beurteilt werden und dienen v. a. der **Ausschlussdiagnostik**.

1.5.3 Labordiagnostik

Bestimmung der D-Dimere: Bei D-Dimeren handelt es sich um Fibrinspaltprodukte, die bei Krankheitsprozessen, die mit einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft und damit Fibrinbildung und entsprechend gesteigerter Fibrinolyse einhergehen, im Plasma mit erhöhten Spiegeln nachweisbar werden. Erhöhte D-Dimer-Spiegel finden sich bei Venenthrombosen, Lungenembolien, Aneurysmen, Dissektionen, Gefäßmalformationen, Blutungen, Blutergüssen, Traumen, entzündlichen Erkrankungen, Tumorerkrankungen und auch in der gesunden Schwangerschaft, somit bei einer Vielzahl von Situationen, die von einer Gerinnungsaktivierung begleitet werden, ohne dass ein thrombotischer Prozess vorliegen muss. Ihr Nachweis ist somit unspezifisch, ihre Bestimmung nur im klinischen Zusammenhang, d. h. nach Ermittlung einer Vortestwahrscheinlichkeit (S. 325) sinnvoll. Als Untersuchung mit geringer Spezifität ist der Test v. a. zum **Ausschluss eines thrombotischen Ereignisses** geeignet. Der Cut-off liegt bei 500 µg/l. Ab einem Alter von 50 Jahren steigt der obere Grenzwert an. Die zum Teil massiv erhöhten Werte im Verlauf einer gesunden Schwangerschaft müssen richtig eingeordnet werden.

Thrombophiliediagnostik: Vergleiche hierzu Thrombophiliescreening (S. 325).

Thrombophiliediagnostik: Eine Thrombophiliediagnostik sollte gezielt und grundsätzlich nur dann erfolgen, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Vergleiche hierzu Thrombophiliescreening (S. 325).

1.5.4 Apparative Diagnostik

Wichtigste Methode zur Erfassung morphologischer und funktioneller Aspekte venöser Erkrankungen ist die Sonografie.

1.5.4 Apparative Diagnostik

An erster Stelle der diagnostischen Verfahren steht heute der Ultraschall, der sowohl die morphologischen als auch die funktionellen Aspekte venöser Erkrankungen mit großer Treffsicherheit erfasst. Bei erschwerter Zugänglichkeit im abdominellen und retroperitonealen Bereich (Adipositas, Meteorismus) kann eine CT- oder MR-Phlebografie erfolgen. Für gutachterliche Fragestellungen können die Aufnahmekapazität der Venen mit der Venenverschlussplethysmografie, die Dränagefähigkeit mit

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

der Venendruckmessung (Phlebodynamometrie) oder der Lichtreflexionsrheografie bestimmt werden. Eine Phlebografie mit Einspritzen jodhaltigen Kontrastmittels in eine Fußrückenvene bleibt Ausnahmeindikationen vorbehalten.

Sonografie

Kompressionsultraschall (KUS): Er ist bei der Fragestellung einer **Phlebothrombose** im Bereich der Beinvenen die Methode der Wahl. Hierbei werden die tiefen wie auch ggf. die oberflächlichen Venen im Querschnitt kontinuierlich im gesamten Gefäßverlauf dargestellt und regelmäßig komprimiert. Kann das Gefäß vollständig komprimiert werden, ist es frei von Thromben. Lässt es sich nicht komprimieren, liegt eine Thrombose vor (s. Abb. **B-6.6**). Bei partieller Komprimierbarkeit handelt es sich um einen parietalen Thrombus oder eine postthrombotische Wandverdickung. Letztere zeigt häufig auch intraluminale Septen. Im Bereich der Beckengefäße sowie der abdominellen und retroperitonealen Gefäße ist die Kompressionssonografie nicht anwendbar.

Farbcodierte Duplexsonografie: Der Nachweis des „farbcodierten" Flusses belegt die Durchgängigkeit eines Gefäßes. Dies ist insbesondere im Bereich der Beckengefäße sowie der abdominellen und retroperitonealen Gefäße, wo die Kompressionssonografie nicht anwendbar ist, von großem Nutzen. Weiterhin kann die Beziehung des Thrombus zur Gefäßwand dargestellt werden. Beim **postthrombotischen Syndrom** gelingt der Nachweis einer verdickten Gefäßwand. Klappeninsuffizienzen lassen sich an einem Farbwechsel an der insuffizienten Klappe erkennen (s. Abb. **B-6.4b**, Abb. **B-6.4c**). Bei der primären Varikose lassen sich die Klappeninsuffizienzen im Bereich der oberflächlichen und transfaszialen Venen, bei dekompensierter Rezirkulation (vgl. Abb. **B-6.2**) auch im tiefen Venensystem nachweisen.

Duplexsonografie: Die funktionellen Aspekte von Venenerkrankungen können duplexsonografisch dokumentiert werden. Dabei wird der auffällige Gefäßbezirk mit dem B-Bild lokalisiert und dann die dopplersonografische Untersuchung gezielt durchgeführt. Beim Gefäßgesunden erfolgt der Abstrom atemvariabel. Liegt ein Abflusshindernis vor, kommt es infolge der akuten venösen Hypertonie distal zu einem Verlust der Atemvariabilität (kontinuierlicher Abstrom). Klappeninsuffizienzen zeigen sich am Wechsel der Strömungsrichtung.

Venenverschlussplethysmografie (VVP)

Mit plethysmografischen Verfahren werden Volumenänderungen an Extremitäten, Organen und Körperabschnitten (z. B. Thorax) erfasst. An den Extremitäten kann die venöse Kapazität, d. h. die Aufnahmefähigkeit der Venen für Blut, und damit indirekt ihre Dehnbarkeit gemessen werden. Das heute am häufigsten verwendete technische Prinzip ist der Dehnungsmessstreifen (Strain-Gauge-Plethysmografie), vgl. auch Ganzkörperplethysmografie (S. 353).

Lichtreflexionsrheografie

Bei der Lichtreflexionsrheografie (Fotoplethysmografie) werden ähnlich wie bei der VVP Schwankungen des Extremitätenvolumens bzw. der venösen Füllung gemessen. Dabei wird Infrarotlicht einer bestimmten Wellenlänge in die Haut emittiert und der reflektierte Anteil, der vom Füllungszustand der subkutanen Venen abhängig ist, erfasst. Wie bei der Venendruckmessung (s. u.) wird die Dränagefähigkeit der Extremitäten mithilfe von Zehenständen überprüft. Messparameter ist dabei die Wiederauffüllzeit nach Entleerung der Venen durch Zehenstände. Eine verkürzte Wiederauffüllzeit weist auf eine Störung der Klappenfunktion hin.

Venendruckmessung – Phlebodynamometrie

Die Venendruckmessung ist ein invasives Verfahren zur Messung der Dränagekapazität der Extremitätenpumpe.

Durchführung: Eine Fußrückenvene wird punktiert und die Kanüle mit einem elektromechanischen Wandler verbunden. Der Nullpunkt wird auf Höhe der Punktionsstelle abgeglichen und der Druck im Stehen bestimmt (Normalwert bei mittlerer

Sonografie

Kompressionsultraschall (KUS): Methode der Wahl in der Diagnostik der **Phlebothrombose**. Lässt sich das Gefäß vollständig komprimieren, liegt kein Thrombus vor. Lässt es sich nicht komprimieren, ist von einer Thrombose (s. Abb. **B-6.6**) auszugehen.

Farbcodierte Duplexsonografie: Darstellung der Durchgängigkeit der Gefäße und der Thrombus-Gefäßwand-Beziehung. Beim **postthrombotischen Syndrom** gelingt der Nachweis einer verdickten Gefäßwand, Klappeninsuffizienzen lassen sich an einem Farbwechsel an der insuffizienten Klappe erkennen (s. Abb. **B-6.4b**, Abb. **B-6.4c**).

Duplexsonografie: Sie dient zur gezielten Strömungsanalyse: z. B. fehlende Atemmodulation der Strömung bei Phlebothrombose in den gestauten Venenabschnitten; Wechsel der Strömungsrichtung bei Klappeninsuffizienz.

Venenverschlussplethysmografie (VVP)

Mit plethysmografischen Verfahren werden Volumenänderungen an Extremitäten, Organen und Körperabschnitten (z. B. Thorax, Unterschenkel) erfasst.

Lichtreflexionsrheografie

nichtinvasives Verfahren zur Messung der Dränagekapazität der Extremitätenpumpe.

Venendruckmessung – Phlebodynamometrie

Invasives Verfahren zur Messung der Dränagekapazität der Extremitätenpumpe.

Durchführung: Druckmessungen an einer punktierten Fußrückenvene.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Körpergröße: 90–100 mmHg). Anschließend wird die Muskelpumpe durch wiederholte Zehenstände und Kniebeugen so lange aktiviert, bis der Druckabfall ein Plateau erreicht. Danach wird die Wiederauffüllung im Stehen beobachtet.

Auswertung: Als verlässlichster Parameter zur Beurteilung der Dränagekapazität hat sich der **maximale Druckabfall** erwiesen (beim Gesunden > 50 mmHg). Bei Insuffizienz des Klappenapparates der Leitvenen bzw. persistierendem Abflusshindernis kann der venöse Druck durch Einsatz der Muskelpumpe nur ungenügend oder gar nicht gesenkt werden. Anhand der verminderten Druckreduktion kann eine Schweregradeinteilung der Dränagestörung vorgenommen werden.

Internet-Link: www.dga-gefaessmedizin.de (Deutsche Gesellschaft für Angiologie [DGA]).

Auswertung: Der normale **maximale Druckabfall** liegt > 50 mmHg. Bei Klappeninsuffizienz der Leitvenen oder Abflusshindernis kann der venöse Druck nur unzureichend oder gar nicht gesenkt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Leitsymptome

2.1 Schmerzen im Bein 265
2.2 Trophische Störungen 267
2.3 Beinödem 268



© Paul Schwarzl / Fotolia.com

2.1 Schmerzen im Bein

Ätiologie: Beinschmerz ist ein uncharakteristisches Symptom, das auf sehr unterschiedliche Erkrankungen zurückgeführt werden kann. Siehe hierzu Tab. **B-2.1**.

Diagnostik: Stellt sich ein Patient wegen Beinschmerzen vor, sind für die weitere differenzialdiagnostische Weichenstellung 3 Fragen wesentlich:
- Bestehen die Beinschmerzen nur bei **Belastung** oder auch in **Ruhe**?
- Liegt zusätzlich eine **Beinschwellung** vor?
- Besteht zusätzlich eine **Parese**?

Eine Schwellung der Beine weist auf eine venöse Erkrankung hin. Bei Paresen muss angiologischerseits dringlich ein akuter arterieller Verschluss belegt oder ausgeschlossen werden.

Bewegungsabhängige Schmerzen:
- **Claudicatio intermittens (CI) bei PAVK:** Es muss gezielt nach dem typischen Beschwerdemuster (schmerzfreies Anlaufen, Limit, kurze Erholungsphase) gefragt werden.
- **Erkrankungen der Venen und des Bewegungsapparates:** häufig Anlaufschmerz, keine komplette Schmerzfreiheit nach Einlegen einer Ruhepause, Zunahme der Beschwerden im Laufe des Tages, Abklingen bei längerer Schonung (z. B. Nachtruhe oder Schonhaltung [z. B. Hochlagern bei Venenerkrankungen, Beugehaltung bei Lumboischialgie]). Die **Claudicatio venosa** zeigt ausnahmslos zusätzlich eine Umfangsvermehrung (im Wesentlichen subfasziales Ödem). In aller Regel liegt eine positive Thromboseanamnese vor. Bei Erkrankungen des **Bewegungsapparates** sind die betroffenen Bereiche lokal druckempfindlich, überwärmt und häufig umschrieben geschwollen. Die passive Bewegung ist schmerzhaft, die Beweglichkeit oft eingeschränkt.

Nicht belastungsabhängige Schmerzen: In Ruhe oder spontan auftretende Extremitätenschmerzen bei Gefäßerkrankungen sind Ausdruck einer Ischämie, einer Stauung oder eines lokal am Gefäß selbst ablaufenden Prozesses. Der **ischämische Ruheschmerz** zeigt wie die CI ein charakteristisches Muster (Auftreten oder Zunahme im Liegen, Besserung im Stehen) und ist typischerweise akral und pedal lokalisiert.
- **Gefäßwandprozesse** sind häufig segmental lokalisiert und verursachen dort Beschwerden, wo sie ablaufen. Hierzu gehört auch die tiefe Venenthrombose (TVT), die meist mit einer Schwellung einhergeht. Stauungsbeschwerden im Rahmen akuter (TVT) oder chronischer (primäre Varikose, PTS) venöser Erkrankungen betreffen größere Körperareale (z. B. Unterschenkel) und sind mit einer Schwellung kombiniert. Im Gegensatz zum „arteriellen" Ruheschmerz bessern sich venöse Spontanschmerzen durch Hochlagern. Zu in Ruhe auftretenden Beschwerden des Bewegungsapparates siehe oben (nicht belastungsabhängige Schmerzen).
- **Diabetische Polyneuropathie:** Die besonders nachts auftretenden, teilweise quälend schmerzhaften Symptome lassen sich in aller Regel durch ihre Schmerzqualität (brennend) und das symmetrisch strumpfförmige Ausbreitungsmuster differenzialdiagnostisch abgrenzen.

2.1 Schmerzen im Bein

Ätiologie: s. Tab. **B-2.1**.

Diagnostik: Die Klärung von 3 Fragen ist wesentlich:
- Schmerzen nur bei **Belastung** oder auch in Ruhe?
- Gleichzeitige **Beinschwellung** (Hinweis auf venöse Erkrankung)?
- Gleichzeitige **Parese** (Hinweis auf akuten arteriellen Verschluss)?

Bewegungsabhängige Schmerzen:
- **Claudicatio intermittens (CI) bei PAVK:** Typisch sind das schmerzfreie Anlaufen sowie die kurze Erholungsphase nach Erreichen des Limits.
- **Erkrankungen der Venen und des Bewegungsapparates:** häufig Anlaufschmerz, keine komplette Schmerzfreiheit nach Einlegen einer Ruhepause, Zunahme der Beschwerden im Laufe des Tages, Abklingen bei längerer Schonung; bei **Claudicatio venosa** zusätzlich Umfangsvermehrung.

Nicht belastungsabhängige Schmerzen: Ruheschmerzen sind Ausdruck einer Ischämie, einer Stauung oder eines lokalen Gefäßprozesses.

- **Gefäßwandprozesse:** segmental lokalisiert; bei venösen Prozessen häufig Schwellung und Besserung durch Hochlagerung

- **diabetische Polyneuropathie:** besonders nachts auftretende Schmerzen, brennend mit symmetrisch strumpfförmiger Ausbreitung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-2.1 Schmerzen im Bein

mögliche Ursache	Klinik	wegweisende Diagnostik
Gefäßerkrankungen		
Claudicatio intermittens bei PAVK	▪ charakteristisches Schmerzmuster (S. 285) ▪ Typisches Kennzeichen: Die Schmerzen verschwinden nach Abbruch der Belastung innerhalb von wenigen Minuten vollständig.	Anamnese, Pulsdefizit, dopplersonografische Messung des Knöchel-Arm-Indexes (S. 287) in Ruhe und nach Belastung (ABI < 0,9, Abfall nach Belastung)
ischämischer Ruheschmerz (CLI = „chronic critical limb ischemia“) bei PAVK	charakteristisches Schmerzmuster und -lokalisation (S. 286)	Anamnese, Pulsdefizit, dopplersonografische Messung des Knöchel-Arm-Indexes (S. 287)
akuter arterieller Verschluss	Symptomkonstellation der „6 Ps“ (S. 292)	klassischer klinischer Befund, arterieller und venöser Dopplerbefund des Fußes, farbcodierte Duplexsonografie, wenn ausreichend Zeit CTA oder DSA
Wandumbauprozesse bei Gefäßalterung (Athero-, Phlebosklerose), Aneurysmen, Dissektionen, Wandhämatomen und Gefäßentzündungen (Arteriitiden, Phlebitiden)	spontan, ohne Belastungsprovokation auftretender, im Gefäßverlauf umschrieben lokalisierter Schmerz	Ultraschall, CTA, MRA
Claudicatio venosa bei schlecht kollateralisiertem postthrombotischem Syndrom (ausgeprägtes subfasziales Ödem der Wadenmuskulatur)	▪ heftiger Belastungsschmerz der Wade bei hohem interstitiellem Druck ▪ Stehenbleiben mildert die Symptome, lässt sie allerdings nicht verschwinden	Thromboseanamnese, farbcodierte Duplexsonografie
Phlebothrombose	▪ dumpfe Schmerzen in Oberschenkel, Wade, Fuß (selten auch Unterbauch), die sich beim Auftreten verstärken können und durch Hochlagerung der Extremität bessern ▪ Schwere- und Spannungsgefühl, überwärmte Haut ▪ klinisch auffälligstes Zeichen: prall gefüllte Warnvenen (z. B. V. saphena magna oder an der Tibiakante)	Wells-Score (vgl. Tab. **B-6.5**), Kompressionsultraschall, farbcodierte Duplexsonografie
Phlegmasia coerulea dolens	▪ heftige Schmerzen ▪ starke Schwellung ▪ Zyanose ▪ kühle Haut ▪ selten venöse Gangrän und Paresen	Kompressionsultraschall, farbcodierte Duplexsonografie, arterielle Dopplersonografie
neurologische Erkrankungen		
Spinalstenose (Claudicatio spinalis intermittens)	▪ Schmerzen beim Gehen ▪ Parästhesien, selten Paresen ▪ die Symptome bessern sich im Sitzen ▪ gute Gehleistung morgens, Verschlechterung der Gehstrecke im Tagesverlauf	MRT
Nervenwurzelkompressionssyndrom	▪ Schmerzen im Bereich der LWS, die in das Bein ausstrahlen (Lumboischialgie) ▪ positives Lasègue-Zeichen ▪ evtl. zusätzlich Sensibilitätsstörungen, Paresen, Reflexabschwächung	MRT
Polyneuropathie	▪ distal betonte, symmetrische, häufig strumpfförmige brennende Schmerzen (burning feet), die v. a. nachts auftreten ▪ häufig verbunden mit einer deutlichen Berührungsempfindlichkeit der Haut und neurologischen Auffälligkeiten (verminderte Tiefensensibilität, abgeschwächter oder aufgehobener Achillessehnenreflex)	klinische Untersuchung, motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), EMG
weitere		
Arthrose	▪ gelenknahe Schmerzen, v. a. bei Belastung („Anlaufschmerz“) ▪ typische radiologische Befunde	konventionelles Röntgen, MRT
Arthritiden der Hüfte, des Knies sowie der Fußgelenke	▪ schmerzhaftes, gerötetes geschwollenes und überwärmtes Gelenk ▪ Entzündungsparameter ↑ (CRP, BSG) (zur DD der Arthritiden: Tab. **N-1.4**)	individuelle Labordiagnostik sowie Diagnostik mit konventionellem Röntgen, CT und MRT; bei Gelenkergüssen Punktion und laborchemische, zytologische und bakteriologische Untersuchung des Materials
posttraumatisch	Trauma in der Anamnese	individuelle Diagnostik mit konventionellem Röntgen, CT und MRT

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- Beim **akuten arteriellen Verschluss** stehen (Ruhe-)Schmerzen, wenngleich vorhanden, nicht im Vordergrund der Symptomatik. Es ist vielmehr die Kombination der Symptome und Befunde, die in den 6 Ps (S. 292) zusammengefasst werden. Dabei ist der neurologische Status mit wechselnd ausgeprägten Paresen und Sensibilitätsstörung bei blasser kalter Extremität und fehlenden Pulsen von großer klinischer und prognostischer Bedeutung.

- **akuter arterieller Verschluss:** typische Befundkonstellation (6 Ps).

▶ Merke. Belastungsabhängige Schmerzen bei Claudicatio intermittens verschwinden nach Beendigung der Belastung, belastungsabhängige Schmerzen bei Erkrankungen des Bewegungsapparates oder der Venen werden lediglich gemildert, klingen aber nur selten vollständig ab. Um sich Linderung zu verschaffen, nehmen die Patienten häufig Schonhaltungen ein. Viele dieser Erkrankungen zeigen eine Zunahme der Beschwerden im Laufe des Tages und ein Abklingen während der Nachtruhe.

▶ Merke.

2.2 Trophische Störungen

2.2 Trophische Störungen

▶ Definition. Trophische Störungen sind Ernährungsstörungen der Gewebe. Sie zeigen sich an den Extremitäten vor allem in Form von **Ulzera** und **Gangränen** der Haut, können aber auch die Muskulatur und andere Gewebe des Bewegungsapparates beteiligen.

▶ Definition.

Ätiologie: Trophische Störungen entstehen im Rahmen von Gefäßerkrankungen und neurologischen Störungen (Tab. **B-2.2**) oder einer Kombination von beiden (arterielle und venöse Makro- und Mikrozirkulationsstörungen).

Ätiologie: Gefäßerkrankungen, neurologische Störungen (Tab. **B-2.2**).

Diagnostik: Bei trophischen Störungen müssen zunächst die **Art der Störung** (Ulkus, Gangrän) sowie die **Lokalisation** festgehalten werden. Wichtig sind die Frage nach dem Auftreten von **Schmerzen** und die **Inspektion des Wundgrundes**.

Diagnostik: Wesentlich sind die Erfassung der Art der trophischen Läsion, ihre Lokalisation, die Schmerzcharakteristika sowie die Beurteilung des Wundgrundes.

- **Anamnese:** Wichtig ist die Frage nach begleitenden **Schmerzen**. Bei ischämisch verursachten Ulzerationen treten ausgeprägte Schmerzen auf, die bei venösen weniger ausgeprägt sind und bei neuropathischen fehlen können. Weiterhin muss nach den typischen Symptomen einer arteriellen Verschlusskrankheit (vorausgehende CI, begleitender typischer ischämischer Ruheschmerz etc.) und nach den Symptomen einer venösen Gefäßerkrankung gefragt werden. Außerdem sollte nach dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und den Symptomen einer diabetischen Neuropathie gefahndet werden. Bei Verdacht auf ein Cholesterinembolie-Syndrom (S. 950) ist nach vorausgegangenen angiografischen Untersuchungen (Koronarangiografie, Angiografie mit anderem Zielgebiet) zu fragen, die durchaus sehr lange zurückliegen können.

- **Anamnese:** Begleitsymptome helfen bei der Differenzierung (Schmerzen?, Symptome einer arteriellen oder venösen Gefäßerkrankung?, bei V. a. Cholesterinembolie-Syndrom Frage nach stattgehabten angiografischen Untersuchungen).

- **Inspektion:** Wichtig für die Differenzialdiagnose ist die **Lokalisation** des Ulkus. Das venöse Ulkus ist typischerweise medial oberhalb des Knöchels lokalisiert, das ischämische bzw. neuropathische Ulkus sitzt meist distal im Fußbereich. Multiple kleine Ulzera kommen im Rahmen arterioarterieller Embolien vor. **Makroskopisch** kann die „schwarze" Gangrän der Zehen von blauen und purpurfarbenen Zehen bei arterioarteriellen Embolien und Cholesterinembolie-Syndrom abgegrenzt werden. Auch die Inspektion des Wundgrundes liefert erste Hinweise. Ischämische Ulzera zeigen einen blassen, venöse und neuropathische Ulzera einen rosigen Wundgrund.

- **Inspektion:** Lokalisation, makroskopischer Aspekt und Inspektion des Wundgrunds helfen bei der Differenzierung der Ursache.

▶ Merke. Ulzera oberhalb des Knöchels sind überwiegend venös, distal des Knöchels arteriell bzw. durch eine diabetische Neuropathie verursacht. Gangränöse Zehen entstehen vorwiegend im Rahmen einer arteriellen Verschlusskrankheit oder im Rahmen einer arterioarteriellen Embolie, seltener neuropathisch und extrem selten venös.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-2.2 Trophische Störungen

Ursache	Grunderkrankung	Klinik	wegführende Diagnostik
trophische Störungen bei Gefäßerkrankungen			
venöses Ulkus	chronisch venöse Insuffizienz bei primärer Varikose oder postthrombotischem Syndrom	▪ Lokalisation: bevorzugt medialer Knöchel ▪ wenig schmerzhaft ▪ unregelmäßige Form, rosa Grund, feucht	Duplexsonografie
arterielles Ulkus	PAVK IV, Morbus Buerger	▪ Lokalisation: Zehen, Fuß und Knöchel ▪ stark schmerzhaft ▪ verschiedene Formen, blasser Grund, trocken ▪ **Fuß kalt und schweißig**	dopplersonografische Messung des Knöchel-Arm-Indexes, bei Diabetikern Strömungsgeschwindigkeitspulse, Zehendruckmessung, *tcPO$_2$*, farbcodierte Duplexsonografie, MRA
Hautinfarkte	kardiale Embolie, arterioarterielle Embolie	▪ Lokalisation: untere Drittel des Beines am Knöchel, Zehen, Blue-Toe-Syndrom ▪ stark schmerzhaft ▪ multiple kleine Ulzerationen	Ausschluss kardiale Embolequelle: TEE, LZ-EKG; Ausschluss arterielle Embolequelle: farbcodierte Duplexsonografie der Aorta und des gesamten Becken-, Beinarteriensystems, MRA
Cholesterinembolie-Syndrom	arterioarterielle Embolie	▪ vorausgegangene Katheteruntersuchung ▪ Lokalisation: gesamtes Bein ▪ wenig schmerzhaft ▪ „purple toes“, Livedo racemosa	Anamnese, Eosinophilie, Augenhintergrund, Niereninsuffizienz, ggf. Biopsie
gemischt venösarterielles Ulkus	chronisch venöse Insuffizienz + PAVK	▪ Lokalisation: meistens Knöchel ▪ wenig schmerzhaft ▪ unregelmäßige Form, rosa Basis	
neuropathische trophische Störungen			
neuropathisches Ulkus	periphere Polyneuropathie bei Diabetes mellitus oder anderen Ursachen vgl. auch diabetisches Fußsyndrom, Charcot-Fuß (S. 703)	▪ Lokalisation: Fußsohle, verbunden mit Fußdeformität ▪ nicht schmerzhaft! ▪ tief, wie ausgestanzt, rosig mit umgebendem hyperkeratotischem Randwall ▪ **Fuß warm und trocken**	dopplersonografische Messung des Knöchel-Arm-Indexes, Strömungsgeschwindigkeitspulse, Zehendruckmessung, *tcPO$_2$*, farbcodierte Duplexsonografie, MRA, neurologische Untersuchung, ggf. NLG, EMG
neuroischämisch bedingte trophische Störungen			
neuroischämisches Ulkus	diabetische Neuropathie und Ischämie	▪ Lokalisation: Fußsohle, verbunden mit Fußdeformität ▪ wenig schmerzhaft ▪ verschiedene Formen, blasser Grund, trocken	s. o.

2.3 Beinödem

Siehe Ödeme (S. 46).

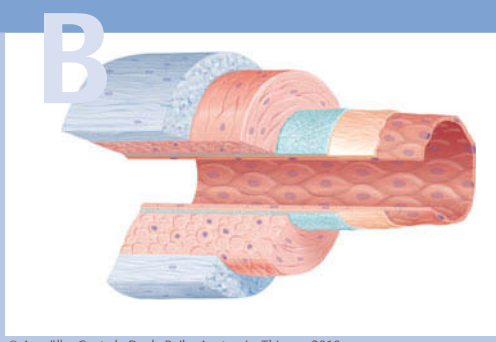
2.3 Beinödem

Siehe Ödeme (S. 46).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3 Erkrankungen der Arterien – allgemeiner Teil

3.1 Einleitung 269
3.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten arterieller Gefäße. . 269
3.3 Formale Pathogenese und Ursachen arterieller Gefäßerkrankungen . . 271



© Aumüller G. et al.: Duale Reihe Anatomie. Thieme; 2010

3.1 Einleitung

Erkrankungen der arteriellen Gefäße stehen an der Spitze der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der Industrienationen. Besondere Bedeutung haben dabei, was Lebenserwartung und Lebensqualität anbelangen, die koronaren, vgl. Kap. KHK (S. 61), und die zerebrovaskulären Erkrankungen. Das folgende Kapitel legt den Schwerpunkt auf Erkrankungen der Gefäße der unteren und oberen Extremitäten, die der zerebrovaskulären Erkrankungen, was die internistische Grundversorgung anbelangt, sowie die Erkrankungen der Hauptschlagader und der von ihr abgehenden Gefäße. Dabei wird besonderer Wert auf das Gemeinsame hinsichtlich pathophysiologischer Entwicklungen sowie Symptombildung gelegt und das Spezielle nur so weit besprochen, wie es für den klinischen Alltag von Bedeutung ist. Auf das häufig gemeinsame Vorkommen arterieller Erkrankungen in verschiedenen Gefäßprovinzen ist besonders zu verweisen.

3.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten arterieller Gefäße

3.2.1 Aufbau und Funktion

Der dreischichtige Aufbau der arteriellen Gefäßwand (S. 250) aus Intima, Media und Externa (= Adventitia) (Abb. **B-1.5**) zeigt in Abhängigkeit von der Hauptfunktion und Lokalisation der jeweiligen Arterie **histologische Besonderheiten:** Von der Aorta zu den kleinen Gefäßen nehmen innerhalb der in Arterien stark ausgebildeten Media die elastischen Faserelemente ab und muskuläre Anteile zu, sodass man zwei Typen arterieller Gefäße unterscheidet:

- Arterien vom **elastischen Typ:** Die großen, herznahen Gefäße (Aorta und Beckenarterien) enthalten in der Media einen hohen Anteil elastischer Fasern. Sie übernehmen die **Windkesselfunktion**: Ein Teil des systolisch vom linken Ventrikel ausgeworfenen Schlagvolumens verbleibt unter Dehnung der Gefäßwand zunächst in den großen Arterien und wird diastolisch mithilfe der elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwände weitertransportiert. Hierdurch wird die rhythmisch vom linken Ventrikel erzeugte hohe Blutdruckamplitude (systolischer Druck 120 mmHg, endsystolischer Druck 0 mmHg, enddiastolischer Druck 8 mmHg) deutlich gedämpft (systolischer Druck 120 mmHg, enddiastolischer Druck 70 mmHg) und ein kontinuierlicher, systolisch-diastolischer Blutfluss erzeugt.
- Arterien vom **muskulären Typ:** In der Media dieser eher herzfern gelegenen Arterien, die Organe und Extremitäten versorgen, überwiegt der Anteil ringförmig angeordneter glatter Muskelzellen. Ihre Hauptaufgabe ist die bedarfsgerechte Versorgung der Organe und Extremitäten mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut (**Transportfunktion**).

Die situationsgerechte Anpassung des Herzzeitvolumens erfolgt über die **venöse Füllung** und die **Kontraktilität des linken Ventrikels**, seine bedarfsgerechte Verteilung auf Extremitäten und Organe über eine entsprechende Anpassung des **lokalen peripheren Widerstand R_{lok}**, der im Wesentlichen durch die Arteriolen und präkapillären Sphinkteren des zu versorgenden Organs bestimmt wird. Bei hohem Bedarf sind diese kleinen muskelstarken Gefäße weit gestellt und ermöglichen einen hohen Einstrom aus der Versorgungsarterie in das zugehörige Kapillarbett. Ist der Bedarf niedrig, wird durch eine entsprechende Engstellung der Zufluss aus den Arterien gedrosselt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.1 Einleitung

Erkrankungen der arteriellen Gefäße stehen an der Spitze der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der Industrienationen. Besondere Bedeutung haben dabei, was Lebenserwartung und Lebensqualität anbelangen, die koronaren, vgl. Kap. KHK (S. 61), und die zerebrovaskulären Erkrankungen.

3.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten arterieller Gefäße

3.2.1 Aufbau und Funktion

Abhängig von Hauptfunktion und Lokalisation zeigen die Arterien **histologische Besonderheiten:**

- Arterien vom **elastischen Typ:** Sie enthalten einen hohen Anteil elastischer Fasern in der Media und übernehmen die Windkesselfunktion (Transformation der hohen linksventrikulären Blutdruckamplitude in einen kontinuierlichen, systolisch-diastolischen Blutdruck und damit auch Blutfluss).
- Arterien vom **muskulären Typ:** Ihre Media enthält v. a. ringförmig angeordnete glatte Muskelzellen; sie übernehmen die Transportfunktion mit bedarfsgerechter Blutversorgung der Organe/Extremitäten.

Die Anpassung des HZV erfolgt über die **venöse Füllung** und die **Kontraktilität des linken Ventrikels**.
Die bedarfsgerechte Verteilung des Herzzeitvolumens auf Organe und Extremitäten erfolgt über eine Anpassung des **lokalen peripheren Widerstands R_{lok}** (hoher Bedarf führt zur Weitstellung der Gefäße, ein niedriger Bedarf zur Engstellung).

3.2.2 Arterieller Blutfluss

Der arterielle Blutfluss wird dabei durch verschiedene Parameter beeinflusst.

Parameter zur Beschreibung des arteriellen Blutflusses

Quantitativ lässt sich die Beziehung zwischen Blutfluss (**Volumenstromstärke**), **arteriellem Blutdruck** und **peripherem Widerstand** durch das **Ohm-Gesetz** $I = \Delta p/R$ beschreiben. Wendet man diese Beziehung auf den Gesamtkreislauf an, entspricht I dem Herzzeitvolumen und R dem peripheren Gesamtwiderstand. Bezogen auf die Durchblutung einer Extremität oder eines Organs ist I die lokale Volumenstromstärke I_{lok} und R der lokale periphere Widerstand R_{lok}. Der Druckgradient Δp entspricht der Differenz zwischen aortalem Mitteldruck und Druck im rechten Vorhof. Aus Herzzeitvolumen I und peripherem Gesamtwiderstand R lässt sich nach dem ohmschen Gesetz der momentan erforderliche Blutdruck Δp als $I \times R$ errechnen. Im gesunden arteriellen Gefäßsystem bleibt der **mittlere Blutdruck** auf dem Weg von der Aortenklappe zur Kreislaufperipherie nahezu konstant, während die Blutdruckamplitude durch eine Zunahme des systolischen Blutdrucks stetig wächst.

Ein weiterer für arterielle Gefäße relevanter Parameter ist die **Strömungsgeschwindigkeit (v)** des Blutes, die dopplersonografisch (S. 258) gemessen werden kann. Sie ändert sich in Abhängigkeit von der Volumenstromstärke (I), dem Gefäßquerschnitt (A) und dem peripheren Widerstand. Diese Größen stehen über die **Kontinuitätsbedingung** miteinander in Beziehung: $I = A \times v = \text{konstant}$. Bei gegebener Volumenstromstärke ist die Strömungsgeschwindigkeit umgekehrt proportional zum Gefäßquerschnitt: Bei Verkleinerung des Gefäßdurchmessers nimmt sie zu und umgekehrt. Eine Änderung der Volumenstromstärke führt bei konstantem Gefäßquerschnitt zu einer gleichsinnigen Änderung der mittleren Strömungsgeschwindigkeit.

Misst man die Strömungsgeschwindigkeit über die Zeit, erhält man einen **Strömungsgeschwindigkeitspuls**. Dabei lassen sich in Abhängigkeit vom peripheren Widerstand zwei Grundformen des Strömungsgeschwindigkeitspulses unterscheiden (Abb. **B-3.1**):

- **triphasischer** Strömungsgeschwindigkeitspuls bei niedriger Durchblutung und hohem peripherem Widerstand (z. B. Mesenterialgefäße vor Nahrungsaufnahme, Extremitätenarterien in Ruhe)
- **monophasischer** Strömungsgeschwindigkeitspuls bei hoher Durchblutung und niedrigem peripherem Widerstand (z. B. Niere, Gehirn, Schilddrüse, Leber bzw. Mesenterialgefäße in der Verdauungsphase, Extremitätenarterien bei Aktivität).

Parameter zur Beschreibung des arteriellen Blutflusses
Quantitativ lässt sich die Beziehung zwischen **Volumenstromstärke**, **arteriellem Blutdruck** und **peripherem Widerstand** durch das **Ohm-Gesetz** $I = \Delta p/R$ beschreiben. Bezogen auf den Gesamtkreislauf, entspricht I dem HZV und R dem peripheren Gesamtwiderstand.

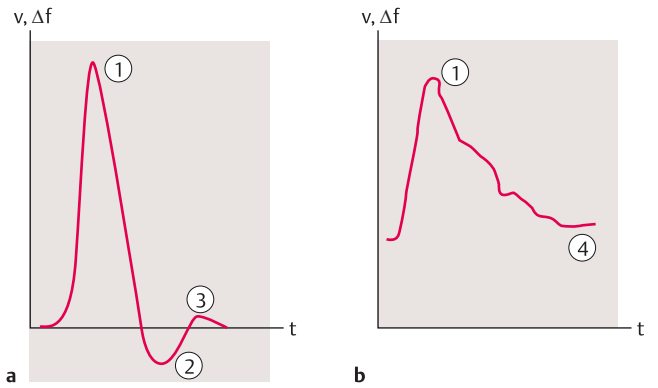
Die **Strömungsgeschwindigkeit (v)** ändert sich in Abhängigkeit von der Volumenstromstärke (I), dem Gefäßquerschnitt (A) und dem peripheren Widerstand. Durch die **Kontinuitätsbedingung** $I = A \times v = \text{konstant}$ stehen diese Größen miteinander in Beziehung:
- Verkleinerung von A → Zunahme von v
- Änderung von I → gleichsinnige Änderung von v.

Strömungsgeschwindigkeitspulse:
- Der **triphasische** Strömungsgeschwindigkeitspuls findet sich bei niedriger Durchblutung und hohem peripherem Widerstand.
- Ein **monophasischer** Strömungsgeschwindigkeitspuls zeigt sich bei hoher Durchblutung und niedrigem peripherem Widerstand.

▶ Merke.

▶ Merke. Der distal von arteriellen Stenosen und Verschlüssen auftretende poststenotische Strömungsgeschwindigkeitspuls ist ein monophasischer Puls (s. Abb. **B-1.7**).

B-3.1 Triphasischer (a) und monophasischer (b) Strömungsgeschwindigkeitspuls in der Analogkurvendarstellung



1 systolische Spitzengeschwindigkeit (systolic peak)
2 frühdiastolischer Rückfluss
3 mesodiastolischer Vorwärtsfluss
4 enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit

v Strömungsgeschwindigkeit
Δf Dopplerfrequenz
t Zeit

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Als semiquantitatives Maß für den peripheren Widerstand wird die **Pulsatilität** verwendet, die die Differenz der maximalen systolischen und minimalen diastolischen Strömungsgeschwindigkeit ins Verhältnis zur mittleren Strömungsgeschwindigkeit setzt. Beim triphasischen Strömungsgeschwindigkeitspuls ist die Pulsatilität hoch, beim monophasischen niedrig.

Pulsatilität: Semiquantitatives Maß für den peripheren Widerstand.

Strömungsprofile

In gesunden Gefäßen fließt das Blut meist in parallel zur Gefäßachse ausgerichteten, konzentrisch angeordneten Schichten (Laminae) unterschiedlicher Strömungsgeschwindigkeiten, die sich kaum miteinander vermischen (**laminares Strömungsprofil**). Die Strömungsgeschwindigkeit nimmt kontinuierlich vom Zentralstrom zum Randstrom ab. Ihre Änderung lässt sich mit einer Parabelfunktion beschreiben. Die Strömungsrichtung der einzelnen Schichten ist in einer bestimmten Phase des Herzzyklus immer gleich. Die Differenz der Strömungsgeschwindigkeiten von Zentral- und Randstrom ist relativ klein und wächst mit Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit.

Abweichungen vom laminaren Strömungsprofil finden sich auch beim Gefäßgesunden. An Gefäßverzweigungen, Gefäßkrümmungen und bei Änderungen des Gefäßquerschnittes kommt es im Bereich von Ablösezonen zu Verwirbelungen, die meist nur einen Teil des Strömungsprofils erfassen (= **gestörte Strömungen**).

In sehr weiten Gefäßen kann es bei hoher (mittlerer) Geschwindigkeit zu einer kompletten Auflösung des laminaren Strömungsprofils kommen. Die Strömungskomponenten fließen mit unterschiedlichsten Geschwindigkeiten in alle denkbaren Richtungen (= **turbulente Strömung**). Beim Gefäßgesunden findet sich dieses Verhalten regelhaft in der Aorta ascendens.

Alle genannten hämodynamischen Parameter und ihre Veränderungen können dopplersonografisch erfasst werden.

Strömungsprofile

Im gesunden Gefäß herrscht ein **laminares Strömungsprofil**. Das Blut fließt in parallel zur Gefäßachse ausgerichteten, konzentrisch angeordneten Schichten (Laminae) unterschiedlicher Strömungsgeschwindigkeiten.

Im Bereich von Gefäßverzweigungen, Gefäßkrümmungen und bei Änderungen des Gefäßquerschnittes kommt es zu einer **gestörten Strömung** (Verwirbelungen).

In sehr weiten Gefäßen kann es bei hoher (mittlerer) Geschwindigkeit zu einer kompletten Auflösung des laminaren Strömungsprofils (= **turbulente Strömung**) kommen.

3.3 Formale Pathogenese und Ursachen arterieller Gefäßerkrankungen

3.3.1 Übersicht

Gefäßwand und Gefäßlumen: Arterielle Gefäßerkrankungen sind überwiegend Erkrankungen der **Gefäßwand** mit sekundären Veränderungen des **Gefäßlumens**. Läuft der Krankheitsprozess wie bei einer Embolie primär intraluminal ab, kann er die Gefäßwand sekundär miteinbeziehen. Seltener greift eine in der Nachbarschaft eines Gefäßes ablaufende Erkrankung auf Gefäßwand und -lumen über. Wichtige quantitative Parameter dieser Krankheitsentwicklungen sind die **Wanddicke** sowie der **Durchmesser des freien Lumens und des gesamten Gefäßes**. Nahezu in allen Gefäßgebieten können die qualitativen und quantitativen Aspekte von Gefäßerkrankungen sonografisch beurteilt und gemessen werden.

Dabei lassen sich grundsätzlich unterscheiden:

- Gefäßerkrankungen, die durch eine Einengung (**Stenose**) oder einen Verschluss (**Obturation**) des Gefäßlumens charakterisiert sind.
- Gefäßerkrankungen, die als pathognomonisches Merkmal eine Erweiterung des Gefäßdurchmessers (**Dilatation**) und/oder eine Aufspaltung der Gefäßwandschichten (**Dissektion**) aufweisen (Abb. **B-3.2**).

Ursachen: Arterielle Gefäßerkrankungen weisen ein vielfältiges Ursachenspektrum auf. So finden sich degenerative, embolische, entzündliche, traumatische, toxische, neoplastische und angeborene Gefäßerkrankungen. Viele Grunderkrankungen können sowohl zu stenosierenden (s. u.) wie auch zu dilatierenden und dissezierenden Gefäßprozessen (S. 279) führen. Dabei zeigen sie zum Teil charakteristische Lokalisationsmuster.

3.3 Formale Pathogenese und Ursachen arterieller Gefäßerkrankungen

3.3.1 Übersicht

Gefäßwand und Gefäßlumen: Bei arteriellen Gefäßerkrankungen handelt es sich überwiegend um Erkrankungen der **Gefäßwand** mit sekundären Veränderungen des **Gefäßlumens**. Läuft der Krankheitsprozess primär intraluminal ab, kann er die Gefäßwand sekundär miteinbeziehen. Wichtige quantitative Parameter sind: **Wanddicke**, **Durchmesser des freien Lumens** und des **gesamten Gefäßes**.

Es lassen sich unterscheiden:

- Gefäßerkrankungen mit **Stenose** oder **Obturation**
- Gefäßerkrankungen mit **Dilatation** und/oder **Dissektion** (Abb. **B-3.2**).

Ursachen:

- degenerativ
- embolisch
- entzündlich
- traumatisch
- toxisch
- neoplastisch
- angeboren.

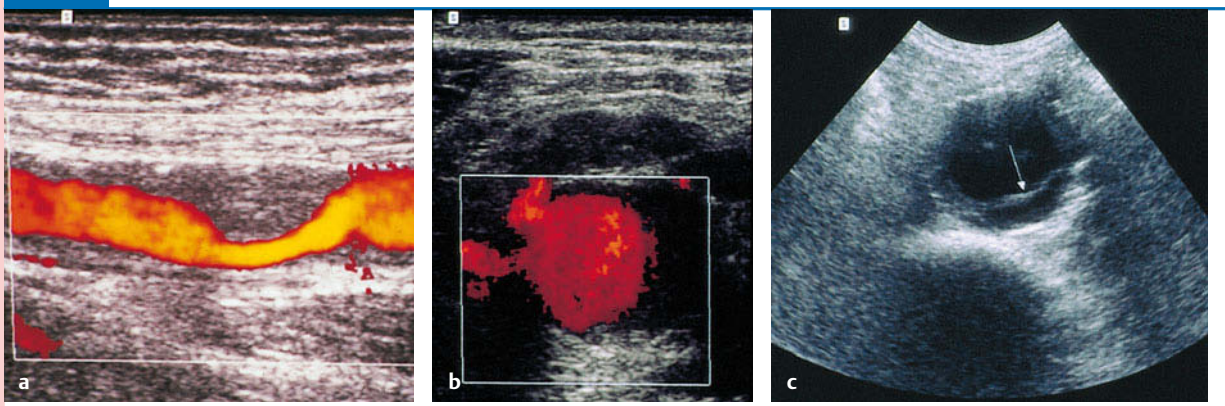
► Merke. Die häufigste Grunderkrankung ist die Atherosklerose. Ihre wichtigsten Manifestationsformen sind die koronare Herzerkrankung, die zerebrovaskulären Gefäßerkrankungen, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sowie das infrarenale Aortenaneurysma.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-3.2 Stenosierung (a), Dilatation (b) und Dissektion (c) im Ultraschallbild



a 67-jähriger Patient mit ca. 80 %iger echoarmer Stenose ca. 9 cm distal der Femoralisgabel. ()
b 68-jähriger Patient mit teilthrombosiertem Aneurysma der A. poplitea.
c Infrarenales Aortenaneurysma mit alter Dissektionsmembran (Pfeil).

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

Risikofaktoren der Atherosklerose:
s. Tab. **B-3.1**.

Risikofaktoren der Atherosklerose: Zur atherosklerotischen Entwicklung tragen eine ganze Reihe von Risikofaktoren bei, von denen Dyslipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie Nikotinkonsum eine entscheidende Rolle spielen. Neben diesen klassischen Risikofaktoren gibt es eine Reihe weiterer Gefäßrisikofaktoren, die epidemiologisch belegt sind (Tab. **B-3.1**).

B-3.1 Risikofaktoren der Atherosklerose

- Nikotin
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämie
- arterielle Hypertonie
- Hyperhomozysteinämie
- Erhöhung des Lipoproteins (a)
- chronisch-entzündliche Erkrankung (CRP-Erhöhung)
- Alter
- Niereninsuffizienz

3.3.2 Stenosierende Gefäßerkrankungen

Grundlagen

Das führende pathoanatomische Phänomen arterieller Gefäßkrankheiten ist eine **Zunahme der Gefäßwanddicke.** Der Ausgangspunkt der Wandverdickung ist vornehmlich die **Intima**, betroffen sind v. a. **Arterien vom muskulären Typ**.

Einteilung der Stenosen nach Pathogenese:
- primäre strukturelle (= organisch fixierte) Wandveränderungen
- funktionelle Stenosierungen
- Stenose oder Verschlüsse durch Embolie bzw. Prozesse der perivaskulären Umgebung.

3.3.2 Stenosierende Gefäßerkrankungen

Grundlagen

Die **Zunahme der Gefäßwanddicke** ist das führende pathoanatomische Phänomen bei arteriellen Gefäßerkrankungen. Folge ist eine Einengung (**Stenose**) des Gefäßlumens. Ausgangspunkt der Wandverdickung ist vornehmlich die **Intima („intimal thickening“)**. Selten liegt ihr Ursprung in der Adventitia oder allen Gefäßschichten. Die stenosierende Gefäßerkrankung betrifft bevorzugt die im Dienste der Transportfunktion stehenden **Arterien vom muskulären Typ** (Extremitäten-, Organgefäße). Die Verdickung der Gefäßwand kann kurz- oder langstreckig sein. Im Bereich segmentaler Wandverdickungen kann der Gesamtdurchmesser des Gefäßes im Rahmen eines Remodelings zunächst vergrößert sein (abnehmender Innen-, zunehmender Außendurchmesser).

Einteilung nach Pathogenese: Es können prinzipiell 3 Formen der Stenosierung unterschieden werden:
- Stenosen durch **primär strukturelle** (**= organisch fixierte) Wandveränderungen:** degenerative (Atherosklerose) bzw. entzündliche, durch Traumen oder Toxine ausgelöste sowie angeborene Gefäßerkrankungen (Tab. **B-3.2**)
- **funktionelle Stenosierungen**, Vasospasmus (S. 277)
- **Stenosen und Verschlüsse des Gefäßlumens** durch eine **Embolie** bzw. Krankheitsprozesse der **perivaskulären Umgebung** (S. 277).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-3.2 Ursachen arterieller Gefäßwandprozesse mit strukturellen Veränderungen

Pathogenese	Ursachen bzw. Krankheitsbild	
degenerative Gefäßwandveränderung	Atherosklerose (**am häufigsten!**)	
Gefäßentzündungen (Arteriitiden)	Autoimmunerkrankungen	▪ Morbus Buerger ▪ Großgefäßvaskulitiden: Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, idiopathische Aortitis ▪ Panarteriitis nodosa ▪ Lupus erythematodes
	bakterielle, mykotische, virale Entzündungen	
traumatisch verursachte Reaktionen der Gefäßwand	mechanische Schädigungen	▪ externe Traumen ▪ „interne Traumen“: – Popliteal-Entrapment-Syndrom – Ligamentum-arcuatum-Syndrom (Dunbar-Syndrom) – Schultergürtelkompressionssyndrome (Thoracic-Outlet-Syndrom) bei Halsrippe, Skalenus-, Hyperadduktions- oder kostoklavikulärem Syndrom – „Endofibrose“ der Beckengefäße bei Leistungssportlern
	thermische Schäden	▪ Starkstromunfälle ▪ Blitzunfälle
	toxische Schädigungen z. B. Medikamente (Zytostatika u. a.)	
	Schädigung durch ionisierende Strahlung (Strahlenangiopathie)	
angeborene Störungen des Gefäßwandaufbaus	zystische Adventitiadegeneration	
	fibromuskuläre Dysplasie (FMD)	

► Merke. Die häufigste Ursache der stenosierenden Gefäßerkrankung ist die Atherosklerose als eine Form der degenerativen Gefäßerkrankung. Im deutschen Sprachgebrauch wird für Atherosklerose sehr häufig auch der Terminus Arteriosklerose verwendet. Atherosklerose weist sprachlich auf das Atherom in der Intima des erkrankten Gefäßes hin, während Arteriosklerose die Sklerosierung (Versteifung) des gesamten arteriellen Gefäßes in den Vordergrund stellt, die durch die Atherosklerose entsteht. Eine weitere Ursache der Arteriosklerose neben der Atherosklerose ist die Mediasklerose (S. 275).

► Merke.

Einteilung nach Lokalisation im Gefäßverlauf:

- **Makroangiopathie:** Betroffen sind die großen und mittelgroßen Arterien; die häufigste Ursache ist die Atherosklerose (90 %), gefolgt von entzündlichen Erkrankungen.
- **Mikroangiopathie:** Betroffen sind die Gefäße der Endstrombahn (Arteriolen, Kapillaren, Venolen). Das Ursachenspektrum ist heterogen (degenerative, funktionelle, entzündliche Gefäßerkrankungen). Besonders häufig lässt sich eine generalisierte Mikroangiopathie im Rahmen eines Diabetes mellitus beobachten (diabetische Glomerulosklerose, diabetische Retinopathie).

Einteilung nach Lokalisation im Gefäßverlauf:

- **Makroangiopathie** (große, mittelgroße Arterien; v. a. Atherosklerose)
- **Mikroangiopathie** (Arteriolen, Kapillaren, Venolen, heterogenes Ursachenspektrum, häufig Diabetes mellitus).

Durch Atherosklerose verursachte Gefäßstenosen und -verschlüsse

Die Atherosklerose ist eine entzündliche Reaktion von Intima und Media auf vermehrt in der Intima abgelagerte Lipoproteine. Sie führt zur Bildung der stenosierenden atherosklerotischen Plaque. Schwere atherosklerotische Veränderungen verursachen weiter eine Zerstörung der elastischen Fasernetze (S. 279) mit einer Rarefizierung der Media und möglicher Aneurysmabildung (S. 304).

Durch Atherosklerose verursachte Gefäßstenosen und -verschlüsse

Atherosklerotische Entwicklungen führen durch Plaquebildung der Intima zu Stenosen und Verschlüssen, durch die Rarefizierung der Media zu Aneurysma.

Entwicklung der atherosklerotischen Plaque

Bei der Entwicklung der Atherosklerose lassen sich zwei Phasen unterscheiden, die zunächst zur atherosklerotischen **Frühläsion „fatty streaks“** und dann zur atherosklerotischen Plaque führen.

Entwicklung der atherosklerotischen Plaque

Bei der Entwicklung der Atherosklerose lassen sich zwei Phasen unterscheiden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Am Anfang des Prozesses steht die extrazelluläre Anreicherung von **Lipoproteinen** (LDL-Cholesterin) in der Tunica intima, die an Proteoglykane gebunden werden. In dieser Bindung sind Lipoproteine vermehrt **oxidativen Prozessen** ausgesetzt, die eine Verdickung der Intima bewirken. Makroskopisch zeigt sich das Bild der **„fatty streaks“** (= streifige, weiß-gelbliche, subendotheliale Fettablagerungen). **Prädilektionsorte** dieser atherosklerotischen Entwicklungen sind Gefäßverzweigungen, Gefäßkrümmungen und Gefäßabschnitte, an denen sich der Querschnitt ändert.

Am Anfang des Prozesses steht die extrazelluläre Anreicherung von **Lipoproteinen** (LDL-Cholesterin) in der Tunica intima. Sie ist im Zusammenhang mit fettreicher Nahrungsaufnahme und assoziierten Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie) zu sehen. Die vermehrt vorhandenen Lipoproteine werden an Proteoglykane gebunden, ihre Verweildauer in der Intima verlängert. In dieser Bindung sind Lipoproteine vermehrt **oxidativen Prozessen** ausgesetzt. Die Oxidationsprodukte lösen eine **Entzündungsreaktion** mit Invasion von Leukozyten in die Intima aus. Monozyten phagozytieren das Fett und werden dabei zu Schaumzellen (intrazelluläre Fettanreicherung). Der Prozess geht mit einer Verdickung der Intima einher. Makroskopisch zeigt sich das Bild der **„fatty streaks“**, streifiger, weiß-gelblicher, subendothelialer Fettablagerungen, die bereits im 2. Lebensjahrzehnt nachweisbar sein können und zum Teil als rückbildungsfähig gelten. **Prädilektionsorte** dieser atherosklerotischen Entwicklungen sind Gefäßverzweigungen, Gefäßkrümmungen und Gefäßabschnitte, an denen sich der Querschnitt ändert, also Orte, an denen Störungen der Strömung auftreten, es zu einer Erniedrigung der Scherspannung kommt und in erweiterten Gefäßabschnitten die Wandspannung zunimmt. Solche Gefäßabschnitte sind z. B. der proximale Ramus interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie, die proximalen ostiumnahen Abschnitte der Aa. renales sowie die Karotisbifurkation.

Die Bildung von Schaumzellen löst eine **Rekrutierung glatter Muskelzellen** mit **vermehrter Bildung von fibrillärer extrazellulärer Matrix** aus. Untergehende Schaumzellen setzen Fett frei, aus dem sich zusammen mit ihrem Zelldetritus ein Fett- bzw. Nekrosekern (Lipid-Core, necrotic core) bildet. Die umschriebene Ausbildung des Fettkerns sowie die stattfindende bindegewebige Reaktion um den Kern herum führen zur klassischen **atherosklerotischen Plaque**.

Durch eine **Mikrovaskularisierung** kann es zu Einblutungen in die Plaque kommen.

Die Bildung von Schaumzellen löst eine Invasion bzw. **Rekrutierung glatter Muskelzellen**, aus der Tunica media in die Tunica intima, mit **vermehrter Bildung von fibrillärer extrazellulärer Matrix** aus. Untergehende Schaumzellen setzen Fett frei, aus dem sich zusammen mit ihrem Zelldetritus ein Fett- bzw. Nekrosekern (Lipid-Core, necrotic core), der von einer bindegewebigen Kapsel umgeben ist, bildet. Das Bindegewebe zwischen Endothel und Fettkern wird als „fibrous cap“ bezeichnet. Die umschriebene Ausbildung eines Fettkerns sowie die bindegewebige Reaktion um den Kern führen zur klassischen **atherosklerotischen Plaque**. Je nach Zusammensetzung der Plaque spricht man von einem Atherom (mehr Fett), einer fibrösen Plaque (mehr Bindegewebe) oder einem (ausgeglichen zusammengesetzten) Fibroatherom.
In eine Plaque sprießen vonseiten der Vasa vasorum feine Gefäße (**Mikrovaskularisierung**) ein, über die es zu Einblutungen kommen kann. Schließlich lagern größer werdende atherosklerotische Plaques Kalzium ein.

Plaques entwickeln sich im Rahmen eines Remodeling zunächst „extraluminal“, so dass eine Stenosierung erst eintritt, wenn die Plaque 40 % der Querschnittsfläche erfasst.

Da sich Plaques in ihren Anfangsstadien „extraluminal“ entwickeln, wird das Gefäßlumen durch den atherosklerotischen Prozess zunächst nicht eingeengt. Bei diesem als Remodeling zu verstehenden Vorgang nimmt der Außendurchmesser des Gefäßes zunächst zu. Erst wenn ca. 40 % der Querschnittsfläche des erkrankten Gefäßsegmentes von der Plaque eingenommen werden, kommt es zu einer Stenosierung des Gefäßlumens.

Bei steter Progression des atherosklerotischen Prozesses kann ein **chronischer arterieller Verschluss** entstehen, der klinisch unbemerkt bleiben kann.

Auf dem Boden der Atherosklerose entwickelt sich eine **endotheliale Dysfunktion** (verminderte endothelabhängige Gefäßdilatation und paradoxe Vasokonstriktion).

Atherosklerotische Läsionen entstehen an ihren Prädilektionsorten über Jahre, ohne dass sie Symptome verursachen müssen. Dabei wechseln sich Phasen relativer Stagnation mit Aktivitätsschüben ab. Bei stetiger Progression der Grunderkrankung kann schließlich ein **chronischer arterieller Verschluss** entstehen.
Neben strukturellen Veränderungen führt die atherosklerotische Entwicklung auch zu Störungen der Funktion des Endothels. Es kommt zu einer verminderten Synthese und Inaktivierung von NO. Folgen sind eine **endotheliale Dysfunktion** mit verminderter endothelabhängiger Gefäßdilatation und paradoxer Vasokonstriktion.

Die instabile Plaque

Endothel**arrosionen** sowie **Plaqueaufbrüche** können aus einer stabilen eine instabile Plaque machen. Sie führen zur Aktivierung der Gerinnung mit lokaler Thrombusbildung.

Die instabile Plaque

Arrosionen der Plaqueoberfläche und **Plaqueaufbrüche** können aus einer stabilen eine instabile Plaque machen. Plaqueaufbrüche entstehen, wenn große unter Spannung stehende Atherome eine schwach ausgeprägte Bindegewebskappe sprengen. Der direkte Kontakt, der bei Arrosionen und Plaqueaufbrüchen mit dem Blut entsteht, führt zu einer Aktivierung der Gerinnung mit lokaler Thrombusbildung.

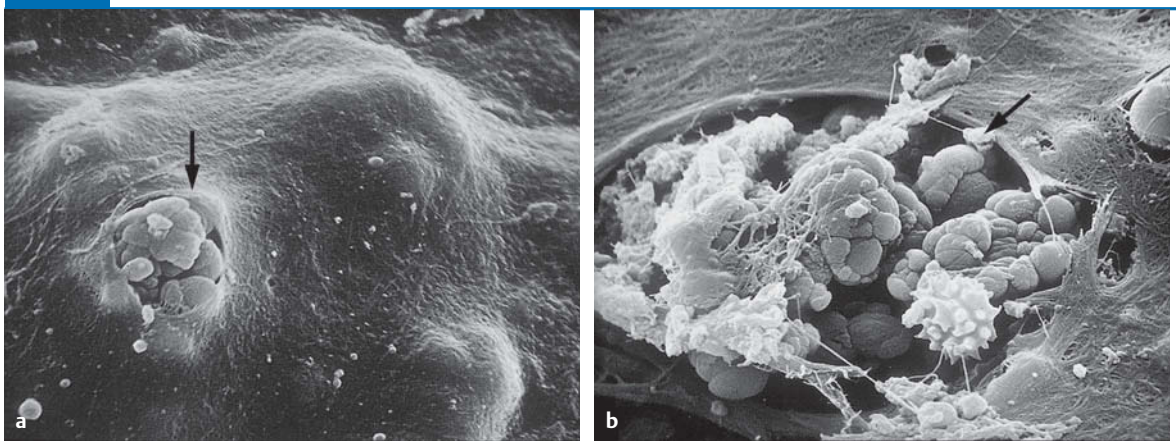
Eine **instabile** Plaque kann zu 3 verschiedenen Komplikationsarten führen:
- akuter arterieller Verschluss bei fulminanter lokaler Thrombose (Atherothrombose)
- arterioarterielle Embolie von Thrombus und Plaque (Atheroembolie, Cholesterinembolie)
- penetrierendes arterielles (aortales) Ulkus (PAU)

Eine **instabile** Plaque kann 3 Komplikationswege zeigen, die einzeln oder auch kombiniert ablaufen können:
1. Bei entsprechend starker Aktivierung kann es zu einer fulminanten Thrombusentwicklung mit **akutem thrombotischem Verschluss (Atherothrombose)** des Gefäßes auf dem Boden der vorbestehenden atherosklerotischen Plaque kommen. So zeigen 90 % der Gefäßverschlüsse, die bei einem akuten Myokardinfarkt nachgewiesen werden, sowie 50 % der akuten arteriellen Verschlüsse an den unteren Extremitäten diesen Pathomechanismus. Dieser Prozess kann auch von einer zu-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-3.3 Stadien der Ruptur einer atherosklerotischen Plaque



a Oberflächlicher Einriss (Pfeil) des geschädigten Endothels der Plaque.
b Durchbrechen des atheromatösen Materials (Pfeil) in das Gefäßlumen.

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H. E.: Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

vor nicht relevant stenosierenden Palaque ausgehen, sodass der Patient zuvor asymptomatisch gewesen sein kann.

2. Verschließt der Thrombus das Gefäß nicht, kann es sowohl aus dem Bereich der rupturierten Plaque wie auch vom Thrombus zu **arterioarteriellen Embolien (Atheroembolie, Cholesterinembolie)** kommen.
3. Im Rahmen eines Plaqueeinrisses (Fissur) kann der Blutstrom allmählich die Plaque untergraben, in die Media eindringen und die Gefäßwand aushöhlen. Die entstandene umschriebene **Dissektion** gleicht phänomenologisch Ulzera im Gastrointestinaltrakt, weshalb von einem penetrierenden arteriellen Ulkus gesprochen wird (Abb. **B-3.3**). Sie finden sich bevorzugt in der thorakalen Aorta (PAU = penetrating aortic ulcer). Erreicht das Ulkus die Adventitia, kann eine **Gefäßruptur** eintreten.

► Merke. Verdickungen der Intima können sich an Orten erhöhter mechanischer Belastung zeigen, ohne dass eine atherosklerotische Entwicklung vorliegt. Vgl. hierzu auch Messung der Intima-Media-Einheit (S. 257).

► Merke.

Internet-Link: www.dgaf.de (Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung).

► Exkurs. **Mediasklerose (Mönckeberg-Sklerose):** Bei der Mediasklerose kommt es zu einer spangenförmigen Verkalkung der Tunica media. Sie findet sich meist an den Extremitätenarterien und tritt bei Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz sowie Störungen des Kalziumstoffwechsels auf. Hautnahe Arterien lassen sich „kalkhart" tasten („Gänsegurgel").

► Exkurs.

Die Mediasklerose führt nicht zu einer Stenosierung der Gefäße. Die Mediasklerose wird häufig bei der Bestimmung der Knöchelverschlussdrücke entdeckt, wenn die Arterie nicht komprimiert werden kann (Messung überhöhter Blutdruckwerte). Sie lässt sich ebenfalls radiologisch und sonografisch belegen.

Die Mediasklerose führt nicht zu einer Gefäßstenosierung und wird häufig durch Messung überhöhter Blutdruckwerte an den unteren Extremitäten diagnostiziert.

Nicht atherosklerotisch verursachte Gefäßstenosen und -verschlüsse

Entzündliche Gefäßerkrankungen (Arteriitis, Vaskulitis)

Entzündungen der Gefäßwand, Gefäßtraumen sowie angeborene Erkrankungen der Gefäße sind für ca. 5 % der stenosierenden Gefäßerkrankungen verantwortlich. Bei den entzündlichen Prozessen übertrifft die autoimmune deutlich die infektiöse Genese. Bei Autoimmunerkrankungen kann der entzündliche Prozess die Gefäßwand selbst oder die Vasa vasorum betreffen. Bei infektiösen Erkrankungen dringen die Krankheitserreger entweder auf dem Blutweg durch das geschädigte Endothel oder die Vasa vasorum oder per continuitatem aus der Gefäßnachbarschaft in die Gefäßwand ein. Häufig sind alle Gefäßwandschichten am Entzündungsprozess beteiligt. Entzündliche Infiltrate und ein sekundäres Gefäßwandödem führen zur Wandver-

Nicht atherosklerotisch verursachte Gefäßstenosen und -verschlüsse
Entzündliche Gefäßerkrankungen

Entzündungen der Gefäßwand, Gefäßtraumen sowie angeborenen Erkrankungen der Gefäße sind für ca. 5 % der stenosierenden Gefäßerkrankungen verantwortlich. Bei der entzündlichen Genese sind autoimmunologische häufiger als infektiöse Prozesse.
Wird im Rahmen der Entzündung die Gefäßwand zerstört, kann es zu einer Dilatation oder Dissektion und Ruptur des Gefäßes kommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

dickung und Stenosierung, die häufig langstreckig ist. Am primär oder sekundär geschädigten Endothel bilden sich parietale Thromben. Wird im Rahmen der Entzündung die Gefäßwand zerstört, kann es zu einer Dilatation, Dissektion und Ruptur des Gefäßes kommen.

Wichtige inflammatorische Gefäßerkrankungen sind die **Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger)**, die **Riesenzellarteriitis**, die **Takayasu-Arteriitis** sowie die **idiopathischen Aortitiden**, s. Vaskulitiden großer Gefäße (S. 1393). Häufige Krankheitserreger, die zu einer Gefäßentzündung führen, sind **Staphylococcus aureus** oder **E. coli** sowie Viren der **Herpesgruppe**.

Zu den entzündlichen Gefäßerkrankungen gehören:
- Thrombangiitis obliterans
- Großgefäßvaskulitiden (S. 1393).
- Gefäßentzündungen durch Staphylococcus aureus, E. coli, Herpesviren.

Traumatisch verursachte Gefäßerkrankungen

Mechanische Schädigung: Neben offenen und stumpfen Gefäßverletzungen bei äußerer Gewalteinwirkung können mechanische Schäden an arteriellen Gefäßen durch Kompression oder Zug benachbarter Strukturen auftreten.

- Beim **Popliteal-Entrapment-Syndrom** handelt es sich um eine Lageanomalie der A. poplitea mit Kompression der A. poplitea durch die Sehne des medialen Gastroknemiuskopfes. Die zu weit lateral inserierende Sehne umschlingt dabei die „medialisierte" Arterie. Zug und Kompression im Rahmen der Kniebewegung führen zunächst zu einer funktionellen reversiblen Stenose, können aber auf Dauer die Gefäßwand so schädigen, dass eine organisch fixierte Stenose auftritt.
- Bei den **neurovaskulären Schultergürtelsyndromen** kann die A. subclavia im Bereich anatomischer Engstellen des Schultergürtels traumatisiert werden. Nach einer Phase der funktionellen Stenosierung treten organisch fixierte Stenosen auf (**Thoracic-Outlet-Syndrome**), von denen auch arterioarterielle Embolien ausgehen können, vgl. auch Raynaud-Syndrom (S. 302). Der Begriff neurovaskuläre Kompressionssyndrome weist darauf hin, dass auch nervöse Strukturen durch die Kompression geschädigt werden können. Der Begriff **Thoracic-Inlet-Syndrome** zeigt die mögliche Beteiligung der V. subclavia an, vgl. Paget-von-Schroetter-Syndrom (S. 1314).
- Narbige Stenosen der Beckengefäße (**Endofibrose**) finden sich bei Leistungssportlern, insbesondere Radrennfahrern, wenn bei elongierten Beckengefäßen diese durch das Auf und Ab des Fahrens geknickt werden und gleichzeitig das Endothel einer hohen mechanischen Beanspruchung unter Hyperämiebedingungen ausgesetzt ist.

Mechanische Schädigung durch äußere Gewalteinwirkung oder durch Kompression bzw. Zug benachbarter Strukturen.
- **Popliteal-Entrapment-Syndrom:** Die Kompression der A. poplitea durch die Sehne des medialen Gastroknemiuskopfes führt zu einer funktionellen, später organisch fixierten Stenose.
- **Neurovaskuläre Schultergürtelsyndrome:** Im Bereich anatomischer Engstellen wird die A. subclavia geschädigt. Nach einer Phase der funktionellen Stenosierung treten organisch fixierte Stenosen auf (**Thoracic-Outlet-Syndrome**). Neben arteriellen Gefäßen können auch die begleitenden Venen und Nerven traumatisiert werden.
- **Endofibrose** bei Leistungssportlern durch mechanische Schädigung der Beckenarterien.

Weitere Ursachen: Eine Schädigung der Gefäßwand kann auch **thermisch**, durch **Toxine** und durch **ionisierende Strahlung** (Strahlenangiopathie) verursacht werden. Nicht selten werden Arterien und begleitende Venen gleichermaßen geschädigt.

Unabhängig von der Art der Traumatisierung entsteht akut ein entzündlich-stenosierendes Infiltrat der Gefäßwand. Die Entzündung kann dabei alle Schichten der Gefäßwand beteiligen. Im Rahmen der Abheilung kann eine narbige Stenose verbleiben.

Weitere Ursachen:
- thermische Schäden
- Toxine
- ionisierende Strahlung.

Hier sind häufig Arterien und Venen gleichermaßen geschädigt.

Angeborene Gefäßerkrankungen

- **Zystische Adventitiadegeneration:** Betroffen sind führend arterielle, seltener venöse Gefäße v. a. der Kniekehle. Pathogenetisch werden eine Versprengung von synovialem Keimgewebe (15.–22. SSW) sowie favorisiert eine Herniation der Synovia des benachbarten Gelenks in die Adventitia, z. B. der A. poplitea, diskutiert. Mechanische Reize (z. B. langes Bergaufgehen oder Treppensteigen) regen die Schleimproduktion in der Adventitia an. Es entsteht eine Zyste, die sowohl das Gefäßlumen stenosiert als auch zu einer Zunahme des Gefäßdurchmessers führt. Beschwerden treten je nach Reizzustand der Zyste fluktuierend auf.
- **Fibromuskuläre Dysplasie (FMD):** Bei der FMD wechseln sich Gefäßsegmente mit einer vermehrten Proliferation von Muskelzellen und Produktion von Grundsubstanz mit Abschnitten, die eine Rarefizierung der Gefäßwandstruktur vorweisen, ab. So zeigen sich wandstarke, stenosierte Gefäßabschnitte neben wanddünnen, dilatierten. Morphologisch zeigt sich ein perlschnurartiges Bild. Prädilektionsort der FMD sind die Nierenarterien, gefolgt von den zerebrovaskulären und den iliakalen Gefäßen. Komplizierend treten Dissektionen auf.

Angeborene Gefäßerkrankungen

- **Zystische Adventitiadegeneration:** Embryonal verschlepptes Synovialgewebe oder eine Herniation eines benachbarten Gelenks führen in der Tunica adventitia zur Zystenbildung mit konsekutiver Stenosierung des Gefäßes.
- **Fibromuskuläre Dysplasie (FMD):** Segmente mit Proliferation bzw. Rarefizierung der Gefäßwandstruktur wechseln einander ab. Es entsteht ein perlschnurartiges Bild.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Funktionell verursachte Gefäßstenose (Vasospasmus)

Pathogenese: Funktionell bedingte Gefäßstenosen entstehen durch eine unphysiologische Kontraktion der Muskelelemente der Tunica media (**Vasospasmus**). Die Stenose ist meist längerstreckig, der Gefäßdurchmesser verkleinert. Sekundär kann ein **thrombotischer Verschluss** entstehen. Naturgemäß sind von der vasospastischen Gefäßerkrankung ausschließlich Gefäße vom muskulären Typ, insbesondere akrale Gefäße betroffen, vgl. primäres Raynaud-Syndrom (S. 302).

Ätiologie: Vasospasmen können medikamentös (z. B. β-Rezeptoren-Blocker, Katecholamine, Ergotamin), mechanisch (katheterinduziert bei angiografischen Untersuchungen), nervös (erhöhter Sympathikotonus) oder über endotheliale Mediatoren bei endothelialer Dysfunktion (S. 274) ausgelöst werden.

Embolische Gefäßerkrankung

Pathogenese: Bei einer arteriellen Embolie kommt es in der Regel zu einem Verschluss (**Obturation)**, seltener zu einer Stenosierung des betroffenen Gefäßlumens. Nahezu regelhaft entsteht proximal wie distal des Embolus eine appositionelle Thrombose (Gerinnungsthrombus), sodass die Ausdehnung des „thromboembolischen" Verschlusses bei Diagnosestellung meist größer als die des zugrunde liegenden Embolus ist. Die distale Thrombosierung reicht häufig bis zur Einmündung des ersten Kollateralgefäßes. Der Gefäßdurchmesser ist am Ort, an dem der Embolus stecken geblieben ist, meist erweitert und verjüngt sich im Bereich der appositionellen Thrombosierung. Embolien können bis dato gesunde, aber auch (z. B. atherosklerotisch) vorgeschädigte Gefäße treffen.

Emboliequelle: Der **Embolus** stammt aus den dem betroffenen Gefäß vorgeschalteten Abschnitten des Herz-Kreislauf-Systems. Die häufigste Emboliequelle arterieller Embolien ist das **Herz** (90 %).

▶ Merke. Häufigste kardiale Emboliequelle ist der linken Vorhof (Herzohr) bei Vorhofflimmern.

Seltener (10 %) stammt der Embolus aus dem **arteriellen Gefäßsystem**. Die häufigste Quelle arterioarterieller Embolien ist die atherosklerotische Plaque (Atheroembolie). Der Embolus besteht aus abgelösten Teilen andernorts ablaufender Wandprozesse und/oder (parietal-) thrombotischem Material (Abscheidungsthrombus). Bei einem offenen Foramen ovale apertus (FOA) bzw. persistierenden Foramen ovale (PFO) können venöse Thromben in das arterielle Gefäßsystem übertreten und eine **paradoxe Embolie** verursachen. Die Klärung der Emboliequelle ist für die sekundäre Prävention von großer Wichtigkeit (Tab. **B-3.3**).

B-3.3 Emboliequellen

Herz
▪ linker Vorhof (Herzohr) bei Vorhofflimmern
▪ linker Ventrikel bei Herzinfarkt
▪ linker Ventrikel bei Z. n. Infarkt mit Aneurysmabildung
▪ linker Ventrikel bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion
▪ Herzklappen bei Vitium und bei Endokarditis
arterioarteriell
▪ komplizierte atherosklerotische Plaque (Atheroembolie)
▪ parietaler Thrombus bei Aneurysma
paradoxe Embolie
▪ Venen meist der unteren Extremitäten

Besondere Embolieformen:

- Bei arterioarteriellen Embolien kann es zu einer Embolisation von **cholesterinhaltigen Plaquebestandteilen** (Atheroembolie) kommen, die zu einer entzündlichen Reaktion in den betroffenen Geweben führen können. Die vielfältig entstehende Symptomatik wird unter dem Begriff des **Cholesterinembolie-Syndroms** (S. 950) zusammengefasst.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Funktionell verursachte Gefäßstenose (Vasospasmus)

Pathogenese: Funktionell verursachte Stenosen entstehen durch eine unphysiologische Kontraktion der Muskelelemente der Tunica media (**Vasospasmus**); ausschließlich Gefäße vom muskulären Typ, v. a. an den Akren, sind betroffen.

Ätiologie:
- medikamentös
- mechanisch
- nervös
- mediatorvermittelt.

Embolische Gefäßerkrankung

Pathogenese: Eine Embolie führt in der Regel zu einem Verschluss (Obturation) des Lumens. Proximal wie distal des Embolus kann eine appositionelle Thrombose (Gerinnungsthrombus) entstehen.

Emboliequellen: (Tab. **B-3.3**): Die häufigste Emboliequelle ist das **Herz** (90 %).

▶ Merke.

In 10 % d. F. stammt der Embolus aus einer **atherosklerotischen Plaque** oder dem **parietalen Thrombus eines Aneurysmas**.
Bei einem offenen Foramen ovale besteht die Gefahr der **paradoxen Embolie** aus dem venösen Gefäßsystem.

B-3.3

Besondere Embolieformen:

- **Cholesterinkristalle:** Die Folge kann ein Cholesterinembolie-Syndrom sein.

- **Infizierter Embolus:** entzündlicher Prozess, der auf die Gefäßwand übergreifen kann.
- **Tumorgewebe:** Metastasierung.

Während **größere Emboli** häufig an Gefäßverzweigungen oder anatomischen Engstellen stecken bleiben, verschließen **kleinere Emboli** periphere Gefäße.

- Ist der Embolus **infiziert**, wie z. B. bei bakterieller Endokarditis, greift der entzündliche Prozess auf die Gefäßwand über und kann die Gefäßstruktur zerstören **(mykotisches Aneurysma)**.
- Werden Emboli aus dem **Tumorgewebe**, das ein Gefäß infiltriert, abgeschwemmt, findet eine **Metastasierung** statt.

Je nach Quelle und Größe des Embolus können verschiedene Ebenen des arteriellen Gefäßsystems betroffen sein. **Größere Emboli** bleiben häufig an Gefäßverzweigungen (z. B. Femoralisbifurkation) oder an anatomischen Engstellen des Gefäßsystems (z. B. Adduktorenkanal) hängen. **Kleinere Emboli** verschließen die peripheren Gefäße (z. B. kleine zerebrale Gefäße, akrale Gefäße, kleine Muskel- und Nierenarterien, kleine hautversorgende Gefäße).

▶ Merke.

▶ Merke. Abhängig von der Lage der Emboliequelle können mehrere Organe oder Extremitäten gleichzeitig betroffen sein. Folge ist häufig eine akute kritische Ischämie (S. 283).

Gefäßerkrankungen bei perivaskulären Prozessen

Entzündliche Prozesse können die Gefäßwand infiltrieren, zerstören und zur lokalen Aktivierung der Gerinnung mit parietaler Thrombose führen.

Benigne Tumoren können das Gefäßlumen komprimieren, **maligne Tumoren** infiltrieren die Gefäßwand zusätzlich.

Gefäßerkrankungen bei perivaskulären Prozessen

Perivaskuläre Entzündungen und Tumoren können von außen auf die Gefäße übergreifen. **Entzündliche Prozesse** können die Gefäßwand infiltrieren, zerstören und zur lokalen Aktivierung der Gerinnung mit parietaler Thrombose führen. Mögliche Folgen sind eine Stenosierung, ein Verschluss, eine arterioarterielle (septische) Embolie sowie eine Ruptur des Gefäßes.

Bei **benignen** perivaskulär auftretenden **Tumoren** kann das Gefäßlumen durch Kompression des Tumors stenosiert werden. Bei **malignen Tumoren** ist neben der Kompression auch eine Infiltration der Gefäßwand möglich, die die gleichen Folgen wie eine entzündliche Infiltration zeigt. **Primäre Gefäßtumoren** (z. B. Angiosarkom) sind sehr selten.

▶ Merke.

▶ Merke. Arterioarterielle Embolien bei malignen Tumoren führen zu einer Metastasierung des Tumorleidens.

Pathophysiologie stenosierender Gefäßerkrankungen

Ischämiebedingte Symptome treten in der Regel ab einem **Stenosegrad von 70–80 %** Durchmessereinengung auf.

Pathophysiologie stenosierender Gefäßerkrankungen

Unabhängig vom Entstehungsmechanismus und der Lokalisation einer Gefäßerkrankung sind die pathophysiologischen Folgen bzw. hämodynamischen Symptome einer Stenosierung bzw. eines Verschlusses überall gleich. Dabei sind die Veränderungen abhängig vom Grad der Einengung. **Ischämiebedingte Symptome** treten in der Regel ab einem **Stenosegrad von 70–80 %** Durchmessereinengung auf.

▶ Merke.

▶ Merke. Alle hämodynamischen Symptome der stenosierenden Gefäßerkrankung können zuverlässig dopplersonografisch (S. 258) erfasst werden.

Veränderungen des arteriellen Blutflusses:

- **Abnahme der lokalen Volumenstromstärke:** Ab einem Stenosegrad > 80 % steigen der Gesamtwiderstand und die prästenotische Pulsatilität, die lokale Volumenstromstärke nimmt ab (s. Abb. **B-1.7**). Die Folge ist eine **Ischämie** der betroffenen Körperregion.
- **Poststenotischer Blutdruckabfall:** Intrastenotisch wird das Blut beschleunigt. Die Folge ist ein intrastenotischer Blutdruckabfall. Poststenotisch kann das prästenotische Blutdruckniveau nicht mehr erreicht werden. Ab einem Stenosegrad von 70–80 % Durchmessereinengung kommt es daher zu einem poststenotischen Blutdruckabfall.

Durch die Stenosierung des Gefäßes verändert sich der arterielle Blutfluss. Dabei können folgende Veränderungen beobachtet werden:

Abnahme der lokalen Volumenstromstärke: Stenosen und Verschlüsse setzen dem strömenden Blut den sog. **Stenosewiderstand** entgegen, der sich mit dem peripheren Widerstand zum Gesamtwiderstand addiert. Bis zu einem Stenosegrad von 70–80 % bleiben Gesamtwiderstand und lokaler Bluteinstrom durch eine kompensatorische Erniedrigung des lokalen peripheren Widerstands unter Ruhebedingungen normal (s. Abb. **B-1.7**). Bei einem Stenosegrad von > 80 % steigt der Gesamtwiderstand unter Zunahme der prästenotischen Pulsatilität, die lokale Volumenstromstärke (S. 270) nimmt ab (Ohm) und das betroffene Gefäßgebiet wird ungenügend mit Sauerstoff versorgt: Es tritt eine **Ischämie** auf.

Poststenotischer Blutdruckabfall: Nach der Kontinuitätsbedingung (S. 270) muss das Blut in einer Stenose oder in den meist schmalkalibrigen Kollateralgefäßen beschleunigt werden. Hierzu wird ein Teil der statischen Energie (statischer Druck) des Blutes in kinetische Energie (Staudruck) umgewandelt. Folge ist ein intrastenotischer Blutdruckabfall. Da in der Stenose Energie durch Reibung (Umwandlung in Wärme) verloren geht, wird bei der poststenotischen Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit nur ein Teil der kinetischen Energie zurückgewonnen und somit das prästenotische Blutdruckniveau nicht mehr vollständig erreicht. Dieser **poststenotische Blutdru**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Durchmessereinengung nachweisbar. Das Ausmaß des poststenotischen Blutdruckabfalls korreliert mit dem Schwergrad der Ischämie.

3.3.3 Dilatierende und dissezierende Gefäßerkrankungen

Grundlagen

Gefäßerkrankungen, die als pathognomonisches Merkmal eine Erweiterung des Gefäßdurchmessers (**Dilatation**) und/oder eine Aufspaltung der Gefäßwandschichten (**Dissektion**) aufweisen, gehen in aller Regel von der Tunica media aus. Gemeinsames pathoanatomisches Merkmal dieser Krankheitsentwicklungen ist die segmentale oder generalisierte **Destabilisierung und Zerstörung der elastischen Fasernetze der Tunica media**. Diese führt in Abhängigkeit von ihrer zeitlichen Dynamik und lokalen Ausdehnung zu unterschiedlichen Krankheitsentwicklungen, die vor allen Dingen die Gefäße vom elastischen Typ und hier insbesondere die **Aorta** betreffen.

Ätiologie: Wie auch bei den stenosierenden Gefäßerkrankungen ist die **Atherosklerose** die häufigste Grunderkrankung. Pathogenetisch wird angenommen, dass die Ernährung der Media durch den atherosklerotischen Umbau der Intima des erkrankten Gefäßes sowie durch die Atherosklerose seiner Vasa vasorum – sofern vorhanden – nicht mehr gewährleistet ist. Die atherosklerotisch verursachte Mediadegeneration betrifft bevorzugt die distale Aorta descendens sowie die Aorta abdominalis.

Mediadegenerative Entwicklungen nicht atherosklerotischer Natur sind bevorzugt in der Aorta ascendens, dem Arcus und der proximalen Aorta descendens lokalisiert. Da eine direkte Ursache oft nicht benannt werden kann, spricht man auch von einer „idiopathischen Mediadegeneration". Die häufig positive Familienanamnese weist auf eine genetische Disposition hin. Histologisch findet sich häufig eine zystische Mediadegeneration oder -nekrose **Erdheim-Gsell**. Dies ist auch bei einigen selteneren generalisierten Erkrankungen des Bindegewebes, wie z. B. beim **Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom**, der Fall. Bei der zystischen Mediadegeneration kommt es zu einer umschriebenen Zerstörung der extrazellulären Matrix der Media mit Bildung zystischer, mukoidgefüllter Hohlräume. An diesen Stellen verminderter Widerstandsfähigkeit können Media und/oder Intima leicht einreißen, die Gefäßwand kann sich spalten. Weitere mögliche Ursachen dilatierender bzw. dissezierender Gefäßprozesse zeigt Tab. **B-3.4**. Unabhängig von den Ursachen ist diesen Erkrankungen ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Faserauf- und -abbau in der Tunica media gemein.

3.3.3 Dilatierende und dissezierende Gefäßerkrankungen
Grundlagen

Dilatation: Erweiterung des Gefäßdurchmessers.
Dissektion: Aufspaltung der Gefäßwandschichten.
Gemeinsames pathoanatomisches Merkmal: segmentale oder generalisierte Destabilisierung und Zerstörung der elastischen Fasernetze der Tunica media. Dilatation und Dissektion treten überwiegend an der **Aorta** auf.

Ätiologie: Häufigste Grunderkrankung ist die **Atherosklerose**.

Mediadegenerative Entwicklungen nicht atherosklerotischer Natur zeigen oft eine positive Familienanamnese als Hinweis auf eine genetische Disposition. Formal besteht ein Ungleichgewicht zwischen dem Auf- und Abbau von Faserelementen in der Tunica media. Histologisch findet sich oft eine zystische Mediadegeneration oder -nekrose **Erdheim-Gsell**, so auch beim **Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom**. Weitere Ursachen zeigt Tab. **B-3.4**.

B-3.4 Ursachen dilatierender und dissezierender Gefäßprozesse

Ätiologie bzw. Pathogenese		Erkrankungen	bevorzugte Lokalisation
degenerative Mediaprozesse	**atherosklerotisch**	▪ Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der atherosklerotischen Angiopathie	▪ abdominelle Aorta (insbesondere infrarenale Aorta) ▪ distale Aorta descendens ▪ A. poplitea
	nicht atherosklerotisch	▪ „idiopathische Mediadegeneration" ▪ Marfan-Syndrom ▪ Ehlers-Danlos-Syndrom	▪ Aorta thoracalis
entzündliche Gefäßprozesse (Arteriitis, Aortitis)	**entzündlich bakteriell**	▪ septische Streuung in die Gefäßwand bei Endokarditis	▪ verschieden
	chronisch-entzündlich	▪ luetisches Spätsyndrom	▪ Aorta ascendens
	autoimmun	▪ Riesenzellarteriitis ▪ Takayasu-Arteriitis ▪ idiopathische Aortitis	▪ Aorta und Nebenäste
weitere Ursachen	**chronische Volumenüberlastung** (hyperzirkulatorische dilatative Gefäßerkrankungen)	▪ z. B. Dialyse-Shunt	▪ verschieden
	Traumen	▪ z. B. Entschleunigungstrauma	▪ Aorta descendens direkt distal des Abgangs der linken A. subclavia (Aortenisthmus)
	angeboren	▪ Aneurysmen bestehen bereits bei Geburt	▪ verschieden

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der dilatierenden und dissezierenden Gefäßerkrankungen spielt der **arterielle Blutdruck**, insbesondere, wenn eine **arterielle Hypertonie** vorliegt. Die Gefäßwand mit destabilisierter Media gibt dem normalen oder erhöhten Blutdruck nach. Durch den im Rahmen der Dilatation zunehmenden Durchmesser steigt die Wandspannung (Laplace-Modell).

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der dilatierenden und dissezierenden Gefäßerkrankungen, unabhängig von ihrer Ursache, spielt die **arterielle Hypertonie**. So weisen Hypertoniker eine erhöhte Inzidenz dilatierender und dissezierender Gefäßerkrankungen auf. Nach dem Laplace-Modell ist die Wandspannung eines Gefäßes direkt proportional zum transmuralen Druck und Gefäßdurchmesser und umgekehrt proportional zur Wanddicke. Die Gefäßwand mit destabilisierter Media gibt dem normalen oder erhöhten Blutdruck nach. Der im Rahmen der Dilatation zunehmende Durchmesser lässt – selbst bei gleichbleibendem transmuralem Druck – die Wandspannung weiter wachsen. Ein Circulus vitiosus entsteht.
Die Risikofaktoren der Atherosklerose, insbesondere Nikotin, aber auch eine Dyslipidämie gelten neben der bereits erwähnten Hypertonie auch für mediadegenerative Prozesse nicht atherosklerotischer Natur.

Dilatierende Gefäßerkrankungen

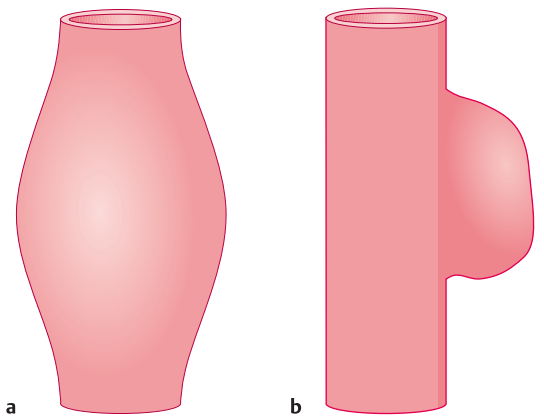
Dilatierende Gefäßerkrankungen

▶ Definition.

▶ Definition. Von einer dilatierenden Gefäßerkrankung spricht man, wenn die Destabilisierung und Zerstörung der Tunica media zu einer **allmählichen Zunahme des Gefäßdurchmessers** führt. Die Gefäßwand wird dabei in der Regel dünner. Sie kann allerdings auch normal stark oder in seltenen Fällen (bei zugrunde liegendem entzündlichem Prozess) verdickt sein. Die Gefäßerweiterung ist in der Regel segmental. Betrifft die Dilatation das ganze Gefäßsystem, spricht man von einer generalisierten dilatierenden **Arteriopathie** oder auch **Arteriomegalie**.
Von einem **Aneurysma** spricht man im Allgemeinen, wenn die Gefäßerweiterung segmental umschrieben ist und der Gefäßdurchmesser des betroffenen Gefäßabschnittes das 1,5-Fache des normalen Durchmessers erreicht bzw. überschreitet. Bei erhaltener Dreischichtigkeit der Gefäßwand liegt ein **Aneurysma verum** vor. Morphologisch können spindelförmige Aneurysmen (**Aneurysma fusiforme**), die den gesamten Umfang des Gefäßes erfassen, von sackförmigen (**Aneurysma sacculare**), die nur einenTeil der Zirkumferenz erfassen, unterschieden werden (Abb. **B-3.4**).

⊙ B-3.4

⊙ B-3.4 Aneurysma verum fusiforme (a) und sacculare (b)



Die Zunahme des Gefäßdurchmessers (**Dilatation, Ektasie**) geht mit einer Zunahme der Gefäßlänge (**Elongation**) und einem Abweichen des Gefäßverlaufes aus seiner Längsrichtung (Schleifenbildung, **Kinking**) einher. Die Zunahme von Gefäßdurchmesser und -länge bei zunehmender Wandspannung kann bei intakter Dreischichtigkeit der Gefäßwand als erfolgreiches **Remodeling** verstanden werden.
Im Bereich der Gefäßschädigung kommt es durch die verlangsamte Strömung zur Aktivierung der Gerinnung und somit häufig zur Ablagerung von **parietalen Thromben** (Abscheidungsthromben, s. Abb. **B-3.5**).
Mit zunehmendem Gefäßdurchmesser und damit zunehmender Wandspannung wächst die Gefahr einer **Ruptur** oder **Dissektion**.

Eine Gefäßerweiterung ist ein 3-dimensionaler Prozess. Die Zunahme des Gefäßdurchmessers (**Dilatation, Ektasie**) geht mit einer Zunahme der Gefäßlänge (**Elongation**) einher. Da dem Längenwachstum der Gefäße anatomisch Grenzen gesetzt sind, führt eine Elongation auch immer zu einem Abweichen des Gefäßverlaufes aus seiner Längsrichtung (Schleifenbildung, **Kinking**). Die Zunahme von Gefäßdurchmesser und Gefäßlänge bei zunehmender Wandspannung kann, solange die Integrität (Dreischichtigkeit) der Gefäßwand erhalten bleibt, als erfolgreiches **Remodeling** verstanden werden.
In den erweiterten wandgeschädigten Gefäßabschnitten kommt es durch die verlangsamte und gestörte Strömung zur Aktivierung der Gerinnung, sodass es häufig zur Ablagerung von Thromben an der Gefäßwand (**parietale Thromben,** Abscheidungsthromben s. Abb. **B-3.5**) kommt, die zu arterioarteriellen Embolien führen können. Gehen aus dem aneurysmatisch erweiterten Gefäßsegment Seitenäste ab, können diese durch den Prozess selbst wie auch embolisch verschlossen werden (z. B. die A. mesenterica inferior bei infrare

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-3.5 Parietaler Abscheidungsthrombus bei abdominalem Aortenaneurysma



Über 50 mm messendes, überwiegend thrombosiertes Aneurysma der infrarenalen Aorta abdominalis.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

B-3.5

sen aus dem Aneurysma kann es zu einem Verschluss des Hauptgefäßes kommen (z. B. Poplitea-Aneurysma). Mit zunehmendem Gefäßdurchmesser und damit zunehmender Wandspannung wächst die Gefahr einer **Dissektion** oder **Ruptur**.

Dissezierende Gefäßerkrankungen

Dissezierende Gefäßerkrankungen

► Definition. Bei einer Dissektion zerreißen und trennen sich die destabilisierten Faserschichten der Tunica media. Findet die Dissektion in einem aneurysmatisch erweiterten Gefäß statt oder tritt in einem dissezierten Gefäß eine Dilatation auf, spricht man von einem **Aneurysma dissecans**.

Bei einer Dissektion lassen sich zwei Wandschichten abgrenzen:

- **Innere Wandschicht:** Sie besteht aus der Intima und inneren Anteilen der Media und ist dem Lumen zugewandt bzw. kommt im Lumen zu liegen.
- **Äußere (freie) Wandschicht:** Sie besteht aus den äußeren Teilen der Media und der Adventitia und begrenzt das Lumen nach außen hin.

Beide Wandschichten sind durch fließendes oder stehendes Blut oder ein Hämatom voneinander getrennt.

► Definition.

Entstehung:

- Primärer Einriss der **Intima** mit Einblutung in die Media.
- Primärer Einriss der **Media** mit Einblutung aus den Vasa vasorum und sekundärem Einriss der Intima.
- Primärer Einriss der **Media** ohne sekundären Intimaeinriss.

In den ersten beiden Fällen wühlt sich Blut in die Media und spaltet diese meist in Strömungsrichtung (**anterograde Dissektion**), seltener gegen sie (**retrograde Dissektion**). Das in der Media neu entstandene Lumen wird als **falsches Lumen**, das eigentliche Gefäßlumen als **wahres Lumen** bezeichnet.

Als **Entry** wird der primäre Intima-/Mediaeinriss bezeichnet, über den das Blut aus dem wahren Lumen in die Gefäßwand eindringt, sodass sich ein falsches Lumen ausbilden kann. Distal des Entrys können weitere Verbindungen zwischen dem falschen und dem wahren Lumen entstehen, über die das Blut wieder in das wahre Lumen gelangt (**Reentries**).

Pathophysiologische Folgen der Dissektion: Sie hängen davon ab, ob überhaupt ein Entry besteht, ob Reentries vorhanden sind und wie in letzterem Fall das Verhältnis von Zustrom in das falsche Lumen (über das Entry) und Abstrom aus dem falschen Lumen (über die Reentries) ist. Drei Situationen lassen sich unterscheiden (Abb. **B-3.6**):

- Findet der Blutstrom im falschen Lumen kein Reentry oder ist der Zustrom über das Entry größer als der Abstrom über die Reentries (= ungenügend dränierendes Reentry), bläht sich das falsche Lumen sackartig auf und stenosiert das wahre Lumen. Dabei nimmt die Stenosierung systolisch zu und diastolisch ab. Systolisch kann es zu einem kompletten Verschluss des wahren Lumens kommen (systolischer Kollaps des wahren Lumens = **dynamische Stenose**).
- Sind Entry und Reentries in den Zu- und Abstrommöglichkeiten ausgeglichen, entstehen 2 frei durchblutete Lumina, die durch den Intima-Flap (**Dissektions-Flap**) voneinander getrennt sind.

Entstehung:

- primärer Einriss der **Intima**
- primärer Einriss der **Media** mit sekundärem Intimaeinriss
- primärer Einriss der **Media** ohne sekundären Intimaeinriss.

- **Entry:** primärer Einriss der Intima/Media, über die Blut in die Gefäßwand eindringt.
- **Reentry:** Wiederanschluss des falschen Lumens an das wahre Lumen.

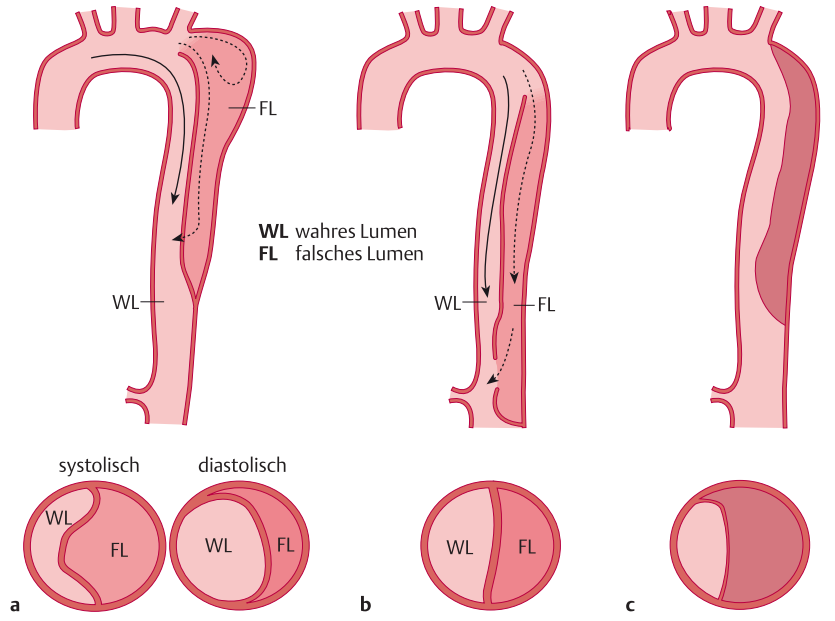
Pathophysiologische Folgen der Dissektion: (Abb. **B-3.6**):

- ungenügende Dränage über das Reentry mit Ausbildung einer **dynamischen Stenose** (Gefahr des systolischen Verschlusses des wahren Lumens)
- Ausbildung von 2 frei durchbluteten Lumina, die durch den Intima-Flap (**Dissektions-Flap**) voneinander getrennt sind
- Bildung eines stenosierenden Gefäßwandhämatoms.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-3.6 Endergebnisse einer Dissektion



a Dynamische Stenose bei großem Entry und kleinem Reentry.
b Dissektions-Flap bei ausgeglichenem Entry und Reentry.
c Stenosierendes Gefäßwandhämatom bei auf die Media begrenzter Dissektion.

- Bleibt die Dissektion auf die Media begrenzt – fehlen also Entry und Reentries –, entsteht ein stenosierendes (selten verschließendes) Gefäßwandhämatom. Der Gesamtdurchmesser des Gefäßes ist meist vergrößert.

3.3.4 Klinische Folgen arterieller Gefäßerkrankungen

Symptome arterieller Gefäßerkrankungen:
- Ischämie durch Stenose und Verschluss des Versorgungsgefäßes
- Ischämie durch arterioarterielle Embolie mit Verschluss kleinerer peripherer Gefäße
- Kompression benachbarter Organe
- lokale, nicht ischämische Symptome bei Umbauprozessen der Gefäßwand.

3.3.4 Klinische Folgen arterieller Gefäßerkrankungen

Arterielle Gefäßerkrankungen zeigen ein vielfältiges Spektrum von Symptomen:
- hämodynamisch bedingte Organ- und Extremitätenischämie, insbesondere bei der stenosierenden Gefäßerkrankung des Versorgungsgefäßes
- Organen und Extremitätenischämie bei arterioarteriellen Embolien (Atheroembolie) mit Verschluss kleinerer peripherer Gefäße
- Kompression benachbarter Organe (bei Gefäßdilatation)
- lokale nicht ischämisch bedingte Symptome bei Umbauprozessen der Gefäßwand (Entzündung, Dehnung, Zerstörung).

Ischämie

Organ- und Extremitätenischämie: Führendes Symptom der stenosierenden Gefäßerkrankung. Es kommt zur Minderversorgung von Organen und Extremitäten mit Blut.

Ischämie

Organ- und Extremitätenischämie: Die Ischämie ist die führende Folge der stenosierenden Gefäßerkrankung; sie kann allerdings auch bei der dilatierenden bzw. dissezierenden Gefäßerkrankung auftreten. Dabei betreffen Stenosen bzw. Verschlüsse das erkrankte Gefäß und/oder die aus diesem abgehenden Gefäße, die Blutversorgung des zugehörigen Organs/der Extremität ist nicht mehr gewährleistet. Bei einer Dissektion werden statische von dynamischen Stenosen bzw. Verschlüssen unterschieden. **Statische** Stenosen entstehen, wenn Gefäßabgänge in den Dissektionsprozess mit einbezogen sind. **Dynamische** (systolisch akzentuierte) Stenosierungen entstehen im erkrankten Gefäß und daraus abgehenden Gefäßen, wenn der Zustrom über das Entry größer ist als der Abstrom über das Reentry (systolischer True-Lumen-Kollaps).

Periphere Ischämie durch arterioarterielle Embolien: Durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt es zur Thrombenbildung an atherosklerotischen Plaques mit Gefahr der arterioarteriellen Embolie (Atheroembolie).

Periphere Ischämie durch arterioarterielle Embolien: Die strukturellen Veränderungen und die veränderte Strömung im Bereich von Stenosen und Dilatationen führen zur Aktivierung der Gerinnung. Es kommt zur Bildung von Thromben, die sich an der geschädigten Gefäßwand ablagern (parietale Thrombose, Abscheidungsthrombus). Sowohl vom eigentlichen Wandprozess als auch von parietalen Thromben können sich Teile lösen und kleinere Gefäße in der Gefäßperipherie verschließen (arterioarterielle Embolie). Diese Prozesse können bereits eintreten, bevor die zugrunde liegende Gefäßerkrankung hämodynamische Auswirkungen zeigt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinische Manifestationsformen der Ischämie: Sie sind von der zeitlichen Entwicklung des Gefäßprozesses abhängig. Wichtigstes Symptom ist der ischämische Schmerz. Dabei werden eine akute und eine chronische (kompensierte/kritische) Ischämie unterschieden:

- **Chronische (kompensierte) Ischämie:** Funktionseinschränkungen von Extremitäten und Organen treten nur bei Belastung auf (z. B. Claudicatio intermittens, Angina abdominalis).
- **Chronische (kritische) Ischämie:** Wird auch die Ruhedurchblutung dauerhaft eingeschränkt, droht der Organuntergang (z. B. Gangrän, arterielles Ulkus, ischämische Kolitis, vaskuläre Schrumpfniere).
- **Akute (kritische) Ischämie:** Kommt es zu einem akuten Gefäßverschluss ohne Vorhandensein einer Kollateralisierung (Embolie, Plaqueruptur mit aktuem thrombotischem Verschluss), ist das betroffene Organ akut vom Untergang bedroht.

Klinische Manifestationsformen der Ischämie:
- chronische (kompensierte) Ischämie
- chronische (kritische) Ischämie
- akute (kritische) Ischämie.

Kompression benachbarter Organstrukturen

Die Dilatation eines Gefäßes kann zu einer Kompression benachbarter Organstrukturen führen. Die dabei entstehende Symptomatik ist lokalisationsspezifisch und vielfältig. Betroffen sind v. a. die begleitenden Venen, Nerven und benachbarten Hohlorgane: die Folge sind venöse Abflussstörungen mit Gefahr der sekundären Thrombose, periphere Nervenschäden und Hohlorganstenosierungen.

Kompression benachbarter Organstrukturen
Von der Kompression sind v. a. die begleitenden Venen, Nerven und benachbarten Hohlorgane betroffen (venöse Abflussstörungen, periphere Nervenschäden, Hohlorganstenosierungen).

Veränderungen der Gefäßstruktur

Gefäßwandprozesse selbst können sich durch **Schmerzen** bemerkbar machen, dies insbesondere, wenn ein Gefäßwandprozess rasch progredient ist (Gefäßwandödem bei Arteriitiden, Wandhämatom bei Trauma), eine starke Dehnung der Gefäßwand auftritt (Embolus, Thrombus, Stent-Implantation) oder die Gefäßwand zerstört wird (Endotheleinrisse, Dissektionen, Ruptur).

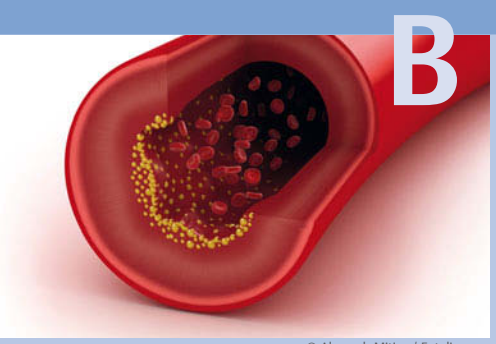
Veränderungen der Gefäßstruktur

Gefäßwandprozesse machen sich durch lokale **Schmerzen** bemerkbar.

Gefäßruptur/Aneurysma spurium: Die am meisten gefürchtete Komplikation einer Aneurysmaerkrankung bzw. einer Dissektion ist die Gefäßruptur, die offen oder gedeckt erfolgen kann. Bei einer **offenen Ruptur** strömt Blut ungehindert in das benachbarte Gewebe. Klassisches Beispiel ist die Ruptur eines infrarenalen Aortenaneurysmas in die freie Bauchhöhle. Eine Ruptur kann auch in benachbarte Hohlraumorgane (Darm, Bronchialsystem), Gefäße (Vena cava) oder in das Perikard erfolgen. Bleibt der Blutaustritt durch eine anatomische Struktur begrenzt, spricht man von einer **gedeckten Ruptur** (z. B. Ruptur in das Mediastinum oder Retroperitoneum). Bei gedeckten Rupturen können perivaskuläre, mit dem Gefäßlumen kommunizierende durchblutete Hohlräume entstehen, die als **Aneurysma spurium** (Aneurysma falsum, Pseudoaneurysma, falsches Aneurysma) bezeichnet werden, vgl. Aneurysma spurium (S. 308). Gerinnt das Blut in den entstandenen Höhlen, entsteht ein perivaskuläres Hämatom. Falsche Aneurysmen findet man auch bei Insuffizienz der Gefäßnaht nach chirurgischen Eingriffen (**Anastomosenaneurysmen**) sowie relativ häufig nach Gefäßpunktionen. Gefäßrupturen werden begünstigt, wenn ein bakteriell entzündlicher Prozess der Erkrankung zugrunde liegt (**mykotisches Aneurysma**).

Gefäßruptur/Aneurysma spurium: Die Gefäßruptur ist die am meisten gefürchtete Komplikation einer Aneurysmaerkrankung bzw. Dissektion.
- **Offene Ruptur:** Blut strömt ungehindert in das Gewebe.
- **Gedeckte Ruptur:** Der Blutaustritt wird durch eine anatomische Struktur begrenzt.
- **Aneurysma spurium:** Im Rahmen einer gedeckten Ruptur können mit dem Gefäßlumen kommunizierende durchblutete Hohlräume entstehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Alexandr Mitiuc / Fotolia.com

4 Erkrankungen der Arterien – spezieller Teil

4.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten . . 284
4.2 Arterielle Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten. 294
4.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen 295
4.4 Durchblutungsstörungen der Nieren 299
4.5 Erkrankungen der Viszeralarterien. 301
4.6 Entzündliche Gefäßerkrankungen 301
4.7 Akrale Durchblutungsstörungen 302
4.8 Spezielle Aneurysmaformen. 304
4.9 Spezielle Dissektionsformen. 309

4.1 Periphere arterielle Verschluss-krankheit der unteren Extremitäten

4.1.1 Chronische PAVK

4.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten

4.1.1 Chronische PAVK

▶ Definition.

▶ Definition. Unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (**PAVK**) versteht man im deutschen Sprachgebrauch die chronische **stenosierende (und obturierende) Gefäßerkrankung der Extremitäten**. In den angelsächsischen Ländern wird peripher häufig als Gegensatz zu koronariell verstanden. Unter dem Begriff „peripheral arterial occlusive disease" werden alle stenosierenden arteriellen Gefäßerkrankungen, mit Ausnahme der koronaren Herzkrankheit, zusammengefasst.

Epidemiologie: Zunehmende Prävalenz mit dem Lebensalter. Nur jeder 5. Patient wird im Laufe seines Lebens symptomatisch.

Epidemiologie: Die Prävalenz der PAVK ist vom Lebensalter abhängig. Sie beträgt im Durchschnitt 3–10 %, steigt bei über 70-Jährigen auf Werte zwischen 15 und 20 % an und erreicht in Risikogruppen wie bei älteren Diabetikern Werte von 30 %. Männer erkranken in jüngeren Jahren etwas häufiger als Frauen. In höheren Altersgruppen ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Nur ein kleinerer Teil der Patienten, bei denen sich objektiv eine PAVK nachweisen lässt, zeigt Symptome. Auf einen symptomatischen Patienten entfallen vier asymptomatische.

Ätiologie: In ca. 95 % d. F. beruht die chronische PAVK auf einer Atherosklerose.

Ätiologie: Die Hauptursache der chronischen PAVK ist die Atherosklerose (ca. 95 %). Seltenere Ursachen sind Gefäßentzündungen und traumatische oder angeborene Gefäßerkrankungen.

Risikofaktoren: s. Tab. **B-3.1**.

Risikofaktoren: Die Risikofaktoren der Atherosklerose zeigt Tab. **B-3.1**.

▶ Merke.

▶ Merke. Die größte Bedeutung für die PAVK haben Nikotinkonsum und Diabetes mellitus.

Nikotin ist der aggressivste Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK (4-fach erhöhtes Risiko).

Nikotin ist der aggressivste Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK. Aktive Raucher haben ein 4-fach erhöhtes Risiko, eine PAVK zu entwickeln. Sie erkranken ein Jahrzehnt früher als Nichtraucher. Dabei korreliert der Grad der PAVK direkt mit dem Ausmaß des Zigarettenkonsums.

Diabetiker haben ein etwa 2–4-fach erhöhtes Risiko, an einer PAVK zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit, eine PAVK zu entwickeln, korreliert dabei direkt mit dem HbA_{1c}-Wert. Der Verlauf der PAVK bei Diabetikern ist aggressiver.

Diabetiker haben ein 2–4-fach erhöhtes Risiko, an einer PAVK zu erkranken. Dabei korreliert die Wahrscheinlichkeit, eine PAVK zu entwickeln, direkt mit dem HbA_{1c}-Wert. Ein Anstieg des HbA_{1c}-Wertes um 1 %-Punkt erhöht das PAVK-Risiko um 26 %. Außerdem sind Diabetiker prädisponiert für schwere Verläufe der PAVK: Sie erleiden deutlich häufiger kritische Ischämien (CLI = „chronic critical limb ischemia", s. u.) und haben ein 5–10-fach erhöhtes Amputationsrisiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Gründe hierfür sind eine frühe Erkrankung meist mehrerer großer Gefäße, die häufig die Gefäßerkrankung begleitende distale symmetrische Polyneuropathie und die erhöhte Infektanfälligkeit.

Komorbidität: Der generalisierte Charakter der Atherosklerose prädisponiert für Erkrankungen in anderen Gefäßabschnitten (KHK, Hirngefäße, Nierengefäße).

Komorbidität: Aufgrund des generalisierten Charakters der Atherosklerose leiden Patienten mit einer PAVK häufig an Erkrankungen in anderen Gefäßgebieten. Sie weisen in 40–60 % der Fälle eine begleitende koronare Herzkrankheit auf, 50 % zeigen bei Routine-Ultraschalluntersuchungen eine Erkrankung der extrakranialen hirnversorgenden Gefäß

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

brovaskulären Ereignissen. Bei ⅓ der Patienten mit PAVK findet sich eine über 50 % ige Stenose der Nierenarterien. Die Prognose der koronaren und zerebralen Gefäßerkrankungen verschlechtert sich beim gleichzeitigen Vorliegen einer PAVK.

▶ Merke. Aufgrund der hohen Komorbidität, die die PAVK aufweist, ist sie insbesondere in den frühen Stadien als „Markererkrankung" für das Vorliegen bislang asymptomatischer und nicht diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankungen zu verstehen.

▶ Merke.

Stadieneinteilung der PAVK: Die Stadieneinteilung der PAVK richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Tab. **B-4.1** zeigt zwei weit verbreitete Stadieneinteilungen (Fontaine und Rutherford). Dabei sind der chronischen kompensierten Ischämie die Fontaine-Stadien I und II sowie die Rutherford-Kategorien 0–3, der chronisch kritischen Ischämie die Fontaine-Stadien III und IV sowie die Rutherford-Kategorien 4–6 zuzuordnen.

Stadieneinteilung: s. Tab. **B-4.1**.

B-4.1 Stadieneinteilung der chronischen PAVK nach Fontaine und Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Stadium	**Klinik**	**Grad**	**Kategorie**	**Klinik**
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200 m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
			3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulzeration oder Gangrän	III	5	kleinfächiger Gewebedefekt
			6	großflächiger Gewebedefekt

Klinik: Die häufigste Manifestationsform der PAVK der unteren Extremität ist die funktionelle Störung der **Claudicatio intermittens** (CI). Eine **chronisch kritische Extremitätenischämie** (CLI = chronic critical limb ischemia) zeigt jeder 10. Patient. **Leitsymptome** sind der belastungsabhängige wie belastungsunabhängige Beinschmerz sowie das Ulkus und die Gangrän.

Die **Claudicatio intermittens** ist das Leitsymptom des Stadiums II nach Fontaine bzw. der Kategorien 1–3 nach Rutherford. Unter einer CI versteht man ischämisch bedingte, streng (geh-)**belastungsabhängige Beschwerden** in der Muskulatur, die sich als krampfartige Muskelschmerzen oder (seltener) Müdigkeitsgefühl äußern. Der Ablauf ist charakteristisch: Vor der Belastung ist der Patient beschwerdefrei, während der Belastung kommt es zum Auftreten der Schmerzen, die nach Beendigung der Belastung innerhalb weniger Minuten **spontan** verschwinden. Die häufigste Lokalisation der CI ist die Wade, wo sich krampfartige Wadenschmerzen bereits beim Gehen zu ebener Erde zeigen. Beim Treppensteigen und Bergaufgehen schmerzen der M. quadriceps des Oberschenkels, beim schweren Heben Gesäß- und Rückenmuskulatur. Beschwerden beim Bergabgehen sind niemals ischämisch bedingt. Die Lokalisation der Beschwerden wird von der jeweils eingesetzten Muskulatur bestimmt und lässt einen Rückschluss auf die Lokalisation des Gefäßprozesses zu (s. Tab. **B-4.2**). Als **schmerzfreie Gehstrecke** wird die Gehstrecke bezeichnet, die bis zum Beginn der Beschwerden zurückgelegt werden kann. Die **maximale Gehstrecke** beschreibt die Gehstrecke, die der Patient, ohne stehenbleiben zu müssen, zurücklegen kann.

Klinik: Die häufigste Manifestationsform der PAVK der unteren Extremität ist die funktionelle Störung der **Claudicatio intermittens** (CI). Die **chronisch kritische Extremitätenischämie** (CLI = chronic critical limb ischemia) ist deutlich seltener.

Claudicatio intermittens: Leitsymptom des Stadiums II nach Fontaine bzw. der Kategorien 1–3 nach Rutherford. Die CI manifestiert sich als ischämisch bedingte, streng (geh-)belastungsabhängige Beschwerden in der Muskulatur. Bei Beendigung der Belastung sistieren die Beschwerden.

- **Schmerzfreie Gehstrecke:** diejenige Gehstrecke, die bis zum Beginn der Beschwerden zurückgelegt werden kann.
- **Maximale Gehstrecke:** diejenige Gehstrecke, bei der der Patient stehen bleiben muss.

▶ Merke. Bei manchen Patienten tritt keine limitierende Klaudikation auf. Die Beschwerden lassen – ohne Abbruch der Tätigkeit – allmählich nach und verschwinden bei weiterem Gehen vollständig. In diesen Fällen wird von einem „Walking-through-Phänomen" gesprochen.

▶ Merke.

Eine **chronisch kritische Extremitätenischämie** liegt vor, wenn die Durchblutung der unteren Extremitäten durch die stenosierende Gefäßerkrankung so vermindert ist, dass der Erhaltungsstoffwechsel der Gewebe nicht mehr gewährleistet ist. Eine Herzinsuffizienz mit Verminderung des Herzzeitvolumens und Ausbildung peripherer Ödeme kann zur Verschlechterung einer CLI beitragen.

Chronisch kritische Extremitätenischämie: Die Durchblutung der unteren Extremitäten ist so vermindert, dass der Erhaltungsstoffwechsel der Gewebe nicht mehr gewährleistet ist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die CLI zeigt sich klinisch als (typischer) **ischämischer Ruheschmerz** und/oder **ischämische Hautläsionen** in Form eines Ulkus oder einer Gangrän (Stadien III und IV nach Fontaine bzw. Kategorien 4–6 nach Rutherford).

Die CLI zeigt sich klinisch als (typischer) **ischämischer Ruheschmerz** und/oder **ischämische Hautläsionen** in Form eines Ulkus oder einer Gangrän (Stadien III und IV nach Fontaine bzw. Kategorien 4–6 nach Rutherford). Von einer chronisch kritischen Ischämie spricht man, wenn Ruheschmerz, Ulkus und/oder Gangrän mehr als 2 Wochen bestehen. Nur eine kleinere Gruppe von Patienten mit einer CLI gibt anamnestisch eine Claudicatio intermittens in der Vorgeschichte an. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem Diabetes mellitus.

► Merke.

► Merke. Ruheschmerzen treten auf, wenn der Knöchelverschlussdruck < 50 mmHg, der Zehenverschlussdruck < 30 mmHg und der transkutane Sauerstoffpartialdruck ($tcpO_2$) < 30 mmHg liegen. Das Druckniveau für intakte Haut liegt höher. Es beträgt für den Knöchelperfusionsdruck 70 mmHg, für den Zehenperfusionsdruck 50 mmHg.

Chronisch subklinische kritische Ischämie: Patienten mit den hämodynamischen Kriterien einer CLI, aber ohne Claudicatio intermittens, Ruheschmerz oder Hautläsionen.

Neben symptomatischen Patienten gibt es eine kleinere Patientengruppe, die den hämodynamischen Kriterien einer chronisch kritischen Ischämie entsprechen, aber weder über Klaudikations- noch Ruheschmerzen klagen oder Hautläsionen aufweisen. Hierbei handelt es sich meistens um Patienten, die nicht gehfähig sind und den Tag überwiegend sitzend verbringen oder um Patienten mit gestörter Schmerzempfindung (z. B. im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie). In diesen Fällen spricht man von einer **chronischen subklinischen kritischen Ischämie**.

Der **ischämische Ruheschmerz** ist in der Regel distal am Fuß, meist in den Zehen lokalisiert. Zunächst lässt er sich durch Aufstehen oder Gehen verbessern. Die Gehstrecke ist deutlich limitiert. Der Schmerz wird durch Liegen provoziert und tritt deshalb besonders nachts auf (Patienten schlafen häufig mit aus dem Bett hängendem Bein oder im Sessel). Hochlagern und Kälte verschlimmern bzw. provozieren die Symptomatik ebenfalls.

Der **ischämische Ruheschmerz** ist in der Regel distal am Fuß, meist in den Zehen lokalisiert. In den Anfangsstadien kann der Schmerz durch Aufstehen und Gehen gebessert oder sogar zum Verschwinden gebracht werden (Verbesserung des Perfusionsdrucks im Stehen). Die mögliche Gehstrecke ist dabei allerdings stark limitiert. Der Schmerz wird durch Liegen provoziert und tritt deshalb besonders nachts auf. Daher schlafen die Patienten häufig mit aus dem Bett hängendem Bein oder im Sessel. Hochlagern und Kälte verschlimmern bzw. provozieren die Symptomatik ebenfalls. Durch die Tieflagerung der Extremität sowie die Einschränkung des Gehens kann es zu einem Begleitödem kommen, das durch einen Infekt bei gleichzeitigem Vorliegen einer trophischen Störung noch verschlimmert werden kann.

Periphere ischämische Neuropathie: plötzlich einschießende, bohrende Schmerzen („Messerstiche").

Die Schmerzen, die durch eine begleitende **periphere ischämische Neuropathie** entstehen, sind plötzlich einschießende, bohrende Schmerzen („Messerstiche").

Trophische Störungen: (arterielles) Ulkus oder Gangrän. Prädilektionsort sind die Akren und die Ferse.

Trophische Störungen der CLI äußern sich als (arterielles) Ulkus oder Gangrän. Wie der ischämische Ruheschmerz sind auch trophische Störungen v. a. peripher lokalisiert. Prädilektionsort sind die Akren und die Ferse.

Lokalisation: s. Tab. **B-4.2**.

Lokalisation der PAVK: (s. Tab. **B-4.2**): Bei der Lokalisation arterieller Gefäßerkrankungen an den unteren Extremitäten lassen sich Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkeltyp unterscheiden. Die Lokalisation hängt von der Grunderkrankung und der Konstellation der Risikofaktoren ab. Während beim Nichtdiabetiker die häufigste Lokalisation das Oberschenkel-, Kniesegment (insbesondere der Adduktorenkanal) ist, gefolgt von der aortoiliakalen Achse und den Unterschenkelgefäßen, spielen sich zwei Drittel der im Rahmen einer diabetischen Makroangiopathie entstandenen Läsionen an Unterschenkelgefäßen ab.

☰ B-4.2

☰ B-4.2 **Beschwerdelokalisation und Lokalisation des PAVK**

Beschwerdelokalisation	Lokalisation der Gefäßerkrankung
Claudicatio abdominalis	aortoiliakal mit Steal (A. mesenterica inferior)
ischialgiforme Klaudikation	aortoiliakal
isolierte Gesäßklaudikation	(beide) Aa. iliacae internae
Oberschenkelklaudikation/Wadenklaudikation	A. iliaca externa, A. femoralis communis, A. femoralis superficialis/ A. profunda femoris
isolierte Oberschenkelklaudikation	A. profunda femoris
Wadenklaudikation	A. femoralis superficialis, A. poplitea, Truncus tibiofibularis, prox. Unterschenkelarterien
Fußklaudikation	mittlere/distale Unterschenkelarterien

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das Kniesegment stellt bezüglich der Ätiologie der Gefäßerkrankung eine Herausforderung dar. Neben häufigen Ursachen, wie Atherosklerose und kardialer Embolie, finden sich hier seltenere Erkrankungen wie der Morbus Buerger (S. 301), die zystische Adventitiadegeneration sowie das Popliteal-Entrapment-Syndrome (S. 276). Nach den infrarenalen Abschnitten der Aorta ist die A. poplitea die häufigste Lokalisation von Aneurysmen, die dort nicht selten zu akuten Verschlüssen führen.

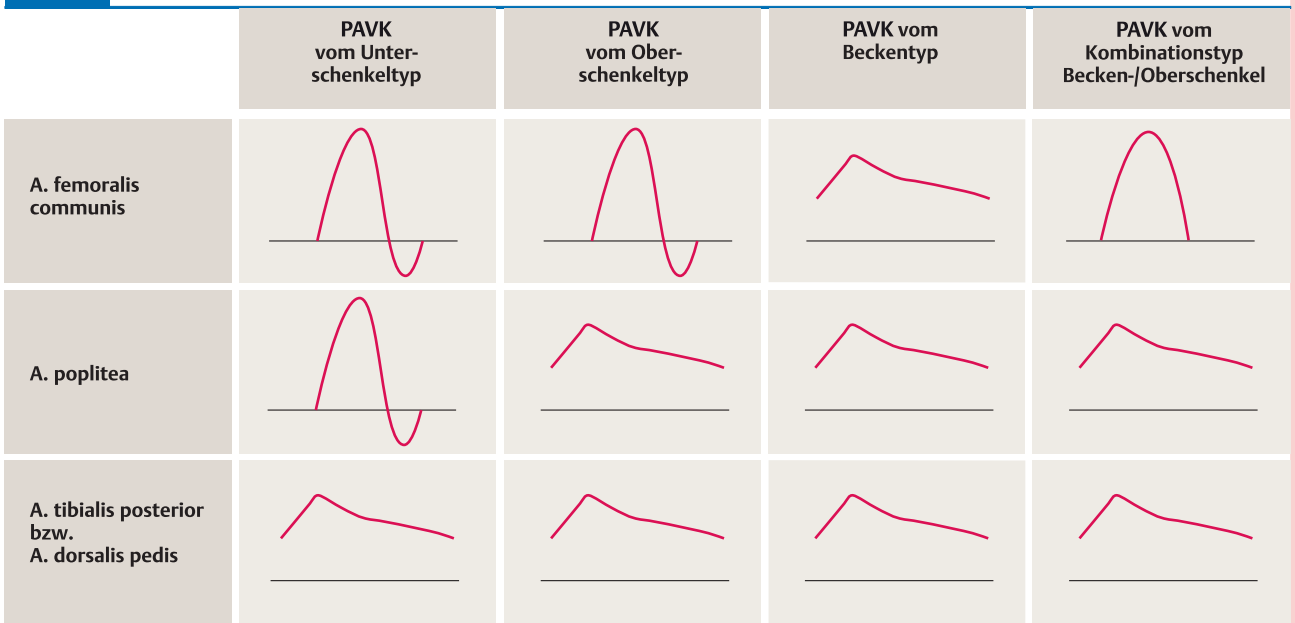
Diagnostik: Die **Anamnese** zielt im Wesentlichen auf die Charakterisierung des Schmerzes (typische Muster der CI und des ischämischen Ruheschmerzes, CLI) und die Eruierung des individuellen Risikoprofils ab.
Die wichtigsten Befunde bei der **Inspektion** sind blasse Haut und trophische Störungen. Fehlende und abgeschwächte Pulse werden durch **Palpation** erfasst. Bei der **Auskultation** lassen sich Strömungsgeräusche über den stenosierten Gefäßen nachweisen.
Mithilfe der **apparativen Diagnostik** lassen sich Aussagen zu Schweregrad und Lokalisation der PAVK erzielen. An erster Stelle steht die Bestimmung der **Knöchelverschlussdrücke** bzw. des **Knöchel-Arm-Indexes (ABI)** (S. 258). Bei diabetischer Mediasklerose können diese Werte aufgrund der eingeschränkten Komprimierbarkeit der Gefäße bei bis zu 30 % der Patienten nicht verwertet werden. Hier ist zur Einschätzung der Situation eine Bestimmung des Zehenverschlussdrucks oder die transkutane Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks erforderlich. Im Stadium der CI ist die Einschränkung der Gehstrecke laufbandergometrisch zu evaluieren. Bei der CLI ist die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks auch bei Patienten ohne Mediasklerose zur Beurteilung der Prognose der Extremität empfehlenswert. Die **Lokalisationsdiagnostik** erfolgt orientierend über die etagenweise Messung der Strömungsgeschwindigkeitspulse (**cw-Doppler**, Abb. **B-4.1**) und wird dann mit der **farbcodierten Duplexsonografie** präzisiert. In Zusammenschau mit der Klinik kann hiermit in den meisten Fällen auch die Ursache der arteriellen Gefäßerkrankung geklärt werden. Ist eine interventionelle oder operative Therapie geplant, ist der nächste diagnostische Schritt eine **MR-Angiografie** oder eine **DSA in Interventionsbereitschaft**.
Liegen **trophische Störungen** vor (v. a. entzündlich komplizierte), muss geklärt werden, ob bereits eine knöcherne Beteiligung (z. B. Osteomyelitis) vorliegt. Neben Röntgennativaufnahmen der Region in 2 Ebenen kann eine Knochenszintigrafie zur Klärung durchgeführt werden. Zur Beurteilung von Weichteil- und Knochenbeteiligung bei der CLI gewinnt die MRT zunehmend Bedeutung.

Diagnostik: Differenzialdiagnostische Abgrenzung der CI und CLI von anderen Ursachen von Extremitätenerkrankungen mithilfe der typischen Schmerzananmnese, Eruierung des Risikoprofils.
- **Inspektion:** blasse Haut, ggf. trophische Störungen
- **Palpation:** abgeschwächte/fehlende Pulse
- **Auskultation:** Strömungsgeräusche.

Apparative Diagnostik: Knöchelverschlussdruck/ABI (S. 258).
Bei diabetischer Mediasklerose können diese Werte aufgrund der eingeschränkten Komprimierbarkeit der Gefäße nicht verwendet werden. Hier ist zur Einschätzung der Situation eine Bestimmung des Zehenverschlussdrucks oder die transkutane Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks erforderlich.
Lokalisationsdiagnostik: etagenweise Messung der Strömungsgeschwindigkeitspulse **(cw-Doppler**, Abb. **B-4.1**) und **farbcodierte Duplexsonografie**.

Bei **trophischen Störungen** muss nach einer knöchernen Beteiligung (z. B. Osteomyelitis) gefahndet werden (Röntgennativaufnahmen, Knochenszintigrafie); MRT zur Beurteilung der Weichteilbeteiligung.

B-4.1 Lokalisationsdiagnostik der PAVK mit einem cw-Doppler



Ergebnisse der etagenweisen Messung der Strömungsgeschwindigkeitspulse bei PAVK vom Unterschenkel-, Oberschenkel-, Becken- und Mehretagentyp Becken/Oberschenkel.

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie der chronischen PAVK: Bei der Therapie der chronischen PAVK lässt sich wie bei allen Gefäßerkrankungen eine **kausale** von einer **symptomatischen** Therapie unterscheiden. Während die kausale Therapie in jedem Stadium der PAVK indiziert ist, hat die symptomatische Therapie stadiengerecht zu erfolgen. Eine präventive Therapie bei beschwerdefreien Patienten lässt sich allenfalls im Stadium der subklinischen kritischen Ischämie rechtfertigen, wenn bei schlechter hämodynamischer Situation trophische Schäden drohen und der Patient z. B. aufgrund einer Neuropathie beschwerdefrei ist.

Kausale Therapie: Ziel ist die **Behandlung der Grunderkrankung**.
- Behandlung der Atherosklerose-Risikofaktoren
- Thrombozytenaggregationshemmung.

Kausale Therapie: Ziel der kausalen Therapie ist die **Behandlung der Grunderkrankung** zur sekundären Prävention (Rezidivfreiheit) sowie zur Verbesserung der Prognose quoad vitam (Freiheit von kardiovaskulären Komplikationen). Das Gesamtziel ist das amputationsfreie Überleben des Patienten. Für die Atherosklerose bedeutet dies vor allem die Behandlung der Risikofaktoren und die Verhinderung atherothrombotischer Komplikationen.

- Behandlung der Risikofaktoren der Atherosklerose:
  - Raucherentwöhnung (ärztliche Führung, Gruppentherapie, Nikotinersatz) verbessert die Prognose.
  - **Blutzuckereinstellung** bei Diabetes mellitus: individualisierte Therapieziele mit altersadaptierten HbA_{1c}-Korridoren. Strikte Vermeidung von Hypoglykämien.
  - Behandlung einer **Hypercholesterinämie:** CSE-Hemmer (Statine) zur Sekundärprävention. Zielwerte orientieren sich an den Werten zur LDL-Einstellung bei KHK (LDL von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl). Bei asymptomatischen Patienten werden in erster Linie diätetische Maßnahmen, bei symptomatischen Patienten Statine eingesetzt.
  - **Blutdruckeinstellung:** Ziel sind Blutdruckwerte < 140/90 mmHg. Verwendung finden ACE-Hemmer, Sartane, Kalziumantagonisten sowie β-Blocker.
- **Thrombozytenaggregationshemmung (TAH):** Alle Patienten mit einer PAVK sollen zur Verhinderung atherothrombotischer Komplikationen ASS in niedriger Dosierung (z. B. 100 mg/d) erhalten; Ersatzweise kann Clopidogrel (z. B. Plavix, Iscover) in einer Dosis von 75 mg/d verordnet werden. TAH senken vor allem die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, beeinflussen aber wenig den symptomatischen Verlauf der PAVK. Für neuere TAH, wie Prasugrel und Ticagrelor, liegen für die PAVK keine Zulassungen vor.

Symptomatische Therapie: Ziel ist eine **Optimierung der Blutversorgung**, sodass sich die Gehleistung steigert und trophische Läsionen abheilen oder erst gar nicht entstehen und Amputationen verhindert werden.

Symptomatische Therapie: Das Ziel der symptomatischen Therapie der PAVK ist es, die **Blutversorgung** der Extremität zu **normalisieren** oder zumindest so zu **verbessern**, dass sich die Gehleistung steigert, trophische Läsionen heilen oder erst gar nicht entstehen und die Lebensqualität steigt. Hierfür stehen zwei grundsätzliche Wege zur Verfügung: Die konservative Therapie und die revaskularisierende Therapie, die sowohl interventionell wie operativ erfolgen kann.

Im **Stadium der CLI** ist in aller Regel eine revaskulisierende Therapie indiziert, die wenn immer möglich zunächst interventionell erfolgen sollte. Bei Versagen bzw. fehlendem Therapieansatz einer interventionellen Therapie ist chirurgisch vorzugehen. Primär operativ sollte bei Verteiler- und Anschlusssegmenten wie z. B. dem Femoralisgabelbereich und etagenüberschreitenden langstreckigen Verschlüssen vorgegangen werden.

Im **Stadium der CI** sollte primär konservativ vorgegangen werden, da sich die Ergebnisse der konservativen und revaskularisierenden Therapie langfristig nicht relevant unterscheiden. Bei starker Einschränkung der Lebensqualität, aber auch zum Erhalt der Arbeitsfähigkeit kann eine revaskularisierende Therapie durchgeführt werden, da sich die Verbesserung der Gehstrecke bei erfolgreicher Intervention oder Operation im Gegensatz zur konservativen Therapie schnell einstellt.

- **Konservative Therapie:**
  - **Im Stadium der CI:** strukturiertes Gehtraining, Gabe vasoaktiver Substanzen.
  - **Im Stadium der CLI:** Wenn eine interventionelle und operative Therapie nicht möglich ist, können Prostaglandine versucht werden. Wichtig ist eine gezielte Therapie einer begleitenden Infektion.

- **Konservative Therapie:** Für die konservative symptomatische Therapie der Claudicatio intermittens (Stadium II) stehen das strukturierte **Gehtraining** sowie eine Behandlung mit **vasoaktiven Substanzen** zur Verfügung. Gehtraining unter fachkundiger Anleitung verlängert die schmerzfreie Gehstrecke. Vasoaktive Substanzen haben u. a. thrombozytenaggregationshemmende und vasodilatierende Eigenschaften und verbessern den Muskelstoffwechsel (Cilostazol, Naftidrofuryl). Statine zeigen neben kausalen Effekten auch eine Verbesserung der Gehstrecke. Ist im Stadium der chronisch kritischen Ischämie eine interventionelle und operative Therapie nicht möglich, kann eine medikamentöse Therapie mit **Prostaglandinen**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

(z. B. Prostavasin, Iloprost) durchgeführt werden, die eine leichte Verbesserung der Amputationsrate erbringt. Im Stadium IV mit Auftreten trophischer Läsionen ist eine **strukturierte Wundbehandlung** erforderlich. Sekundäre Infektionen müssen gezielt antibiotisch behandelt werden.

- **Interventionelle Therapie:** Ob eine interventionelle Therapie durchgeführt werden kann, hängt vom Alter, der Lokalisation und der Länge des Gefäßprozesses ab. Die interventionellen Therapieverfahren sind besonders geeignet für kurzstreckige bis mittellange Stenosen oder Verschlüsse (bis max. 15 cm). Wichtigste Methode ist die **perkutane transluminale Angioplastie** (PTA, Ballondilatation), die im geeigneten Fall zur Sicherung des Therapieerfolges sekundär mit dem Einbringen einer Gefäßstütze (**Stent**) kombiniert wird. Das Einbringen eines Stents ist auch primär möglich. Ballons und Stents können medikamentenbeschichtet sein (DEB/DES). Bei der **lokalen Fibrinolyse** wird der Thrombus medikamentös aufgelöst. Mithilfe der **perkutanen Aspirationsthrombektomie** (PAT) bzw. **perkutanen mechanischen Thrombektomie** (PMT) wird das thrombotische Material mechanisch entfernt bzw. zerstört. Lokale Lyse, PAT und PMT kommen bei Rekanalisation häufig kombiniert zum Einsatz. Eine Rekanalisation kann auch mit Laser erfolgen. Nach einer Angioplastie erhalten die Patienten eine **lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung** mit niedrig dosierter Azetylsalizylsäure (100 mg/d), ersatzweise mit Clopidogrel. Nach interventionellen Eingriffen unterhalb des Leistenbandes sowie grundsätzlich bei bestimmten Techniken wird zeitlich befristet eine **duale Thrombozytenaggregationshemmung** mit Azetylsalizylsäure und Clopidogrel durchgeführt, vgl. Therapie der KHK (S. 76).
- **Operative Therapie:** Können interventionelle Verfahren nicht angewendet werden oder bleiben sie erfolglos, kann eine **chirurgische Rekanalisation** durch eine Embolektomie, Thrombektomie (TE) oder eine Thrombendarteriektomie (TEA), bei der neben thrombotischem Material auch das Plaquematerial entfernt wird, durchgeführt werden. Ist eine Rekanalisation nicht möglich, können die verschlossenen Gefäßsegmente durch eine **Bypass-Operation** umgangen werden. Als Bypassmaterial finden körpereigene Venen (z. B. V. saphena magna) oder Kunststoffmaterial (z. B. PTFE = Polytetrafluoroethylen) Verwendung. Die Bypass-Systeme werden jeweils nach der Lage der proximalen und distalen Anastomose benannt (z. B. aortobiiliakale, aortobifemorale (s. Abb. **B-1.8**), femoropopliteale, femorokrurale und femoropedale Bypass-Systeme). Auch Bypass-Systeme bedürfen einer medikamentösen Nachbehandlung, die meist mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt wird.

► Merke. Die Prognose der Venen-Bypass-Systeme ist deutlich günstiger als die eines Kunststoffgrafts. Sie wird weiter bestimmt durch die Lage der distalen Anastomose und nimmt vom Becken zum Fuß ab.

Prophylaxe: Insbesondere Diabetiker sind in hohem Maße amputationsgefährdet, wenn trophische Läsionen auftreten. Durch eine **konsequente Fußpflege** kann die Amputationsrate deutlich gesenkt werden. Hierzu gehören die tägliche Inspektion der Füße, die Einhaltung der Regeln der Fußhygiene, die sorgfältige, sachkompetente Nagelpflege sowie das Tragen geeigneten Schuhwerks.

Prognose der Extremität: Der überwiegende Teil der symptomatischen Patienten mit PAVK weisen eine CI auf. Nur jeder Zehnte der symptomatischen Patienten zeigt primär eine CLI. Von den Patienten, die sich mit einer CI vorstellen, bleiben 75 % über einen Zeitraum von 5 Jahren stabil, 10–20 % erfahren eine Abnahme der Gehstrecke und 5–10 % gehen in die CLI über. Die Amputationsrate beträgt, auf das Gesamtkollektiv gesehen, in 5 Jahren 2 %. Die Prognose ist im Stadium der CLI deutlich schlechter: Nur bei 45 % der Patienten kann über einen Zeitraum von mehr als 1 Jahr das erkrankte Bein erhalten werden.

Prognose quoad vitam: Die **Lebenserwartung der Patienten** wird nicht durch die PAVK selbst, sondern wesentlich von seinen kardiovaskulären Begleiterkrankungen bestimmt. Bei Patienten mit CI beträgt die Mortalität 10–15 % auf 5 Jahre gesehen. Hiervon gehen 75 % auf kardiovaskulär verursachte Todesfälle zurück. Interessanterweise ist die Prognose der Patienten mit asymptomatischer PAVK und Patienten mit einer CI nicht verschieden. Im Vergleich zu diesen Patienten weisen Patienten mit einer CLI eine deutlich schlechtere Prognose auf. So versterben 25 %

- **Interventionelle Therapie:** Gut geeignet sind kurzstreckige bis mittellange Stenosen oder Verschlüsse (bis max. 15 cm).
  Verfahren:
  - **perkutane transluminale Angioplastie** (PTA, Ballondilatation) ggf. mit sekundärer Stent-Implantation
  - **primäres Stenting**
  - Verwendung von medikamentenbeschichteten Ballons und Stents
    DEB = drug eluting ballon, DES = drug eluting stent
  - **lokale Fibrinolyse**
  - **perkutane Aspirationsthrombektomie** (PAT)
  - **perkutane mechanische Thrombektomie** (PMT)
  - **Laserangioplastie**
  - **Stentprothesen**

  Nach einer Angioplastie erhalten die Patienten eine **lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung**.
- **Operative Therapie:** Bei fehlenden Möglichkeiten oder Erfolglosigkeit interventioneller Verfahren kann eine **chirurgische Rekanalisation** durchgeführt werden.

Verfahren:
- **Thrombendarteriektomie** (TEA)
- **Embolektomie**
- **Thrombektomie** (TE)
- **Bypass-Operation:** Die Nachbehandlung erfolgt meist mit Thrombozytenaggregationshemmern.

► Merke.

Prophylaxe: konsequente Fußpflege.

Prognose:
- **Extremität:** abhängig von der klinischen Symptomatik. Sie ist bei CLI deutlich schlechter als bei CI. Die Amputationsrate des Gesamtkollektivs liegt bei 2 % in 5 Jahren.

- **Patient:** Die **Lebenserwartung** der Patienten wird nicht durch die PAVK selbst, sondern wesentlich von seinen kardiovaskulären Begleiterkrankungen bestimmt. Bei Patienten mit CI beträgt die Mortalität 10–15 % auf 5 Jahre gesehen. Hiervon gehen 75 % auf kardiovaskulär verursachte Todes-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der CLI an kardiovaskulären Komplikationen.

▶ Merke.

▶ Merke. Sowohl was die Prognose der Extremität als auch die Lebenserwartung des Patienten anbelangt, ergibt sich eine strenge Korrelation zum Schweregrad der PAVK. Dieser kann über die Bestimmung des ABI (S. 258) objektiv bestimmt werden.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 45 Jahre alter Patient stellt sich wegen Schmerzen beim Gehen bei seinem Hausarzt vor. Er berichtet, dass er als Briefträger seine Arbeit in den letzen Wochen kaum noch bewältigen könne. Er leide unter starken rechtsseitigen Wadenschmerzen, die ihn bereits nach 30–40 Schritten zum Stehenbleiben zwängen. Darüber hinaus beschreibt er ausschließlich beim Bergaufgehen auftretende Beschwerden im Oberschenkelbereich, die nach Einlegen einer Pause vollständig abklingen, um sich bei erneuter Belastung jedoch sofort wieder einzustellen. Begonnen hätten die Beschwerden vor 1 Jahr. Dabei habe die Strecke, die er schmerzfrei gehen könne, immer weiter abgenommen. Der Patient war ansonsten bis auf eine chronische Bronchitis immer gesund gewesen. Er rauchte seit dem 14. Lebensjahr 2 Schachteln Zigaretten/Tag (64 packyears).

Bei der klinischen Untersuchung stellt der Hausarzt eine Abschwächung des rechtsseitigen Leistenpulses im Seitenvergleich sowie ein Fehlen der Pulse beidseits ab der A. poplitea fest. Oberhalb des Leistenbandes rechts lässt sich ein lautes gemischtfrequentes Geräusch auskultieren. Die Haut am Fuß ist intakt, die Kapillarisierung regelrecht. Nach 20 Kniebeugen ist der Fuß vollständig abgeblasst, die Kapillarisierung deutlich verzögert. Im Rahmen einer dopplersonografischen Messung der Knöchelverschlussdrücke zeigt sich eine Minderung des rechtsseitigen Drucks auf 60 mmHg systolisch. Linksseitig liegt der Druck bei 90 mmHg, der systolische Druck an den Oberarmen beträgt seitengleich 130 mmHg (ABI rechts 0,46, links 0,69). Es erfolgt eine Überweisung zum Angiologen.

Bei der dort durchgeführten Laufbandergometrie stellen sich nach 60 m Beschwerden in der rechten Wade ein, nach 90 m muss der Patient beschwerdebedingt stehen bleiben. Der Fuß ist nach der Belastung leichenblass, ein verwertbares Dopplersignal zur Messung des Knöchelverschlussdrucks nicht ableitbar. Eine im Anschluss durchgeführte MR-Angiografie ergibt folgende Befunde: einen langstreckigen proximalen Verschluss der A. femoralis superficialis, eine hochgradige Stenosierung der A. iliaca externa im mittleren Verlauf bei unauffälliger A. profunda femoris rechtsseitig sowie eine mittelgradige Stenose auf Höhe des Adduktorenkanals kontralateral.

Im nahegelegenen Klinikum bestätigt eine DSA (Katheterzugang über die linke A. femoralis communis) den MR-angiografischen Befund. Eine Dilatation und Stent-Implantation der hochgradigen Iliaca-externa-Stenose wird in Cross-over-Technik durchgeführt. Der Patient wird medikamentös mit Aspirin (100 mg/d) versorgt. Darüber hinaus erhält er ein Statin mit einem Ziel-LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl. Die laufbandergometrische Kontrolle 1 Woche nach Durchführung der Dilatation zeigt eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke auf gute 250 m. Der ABI hat sich auf 0,8 gesteigert, nach Beendigung der Belastung lässt sich ein Druckabfall nachweisen.

Nach 2 Wochen nimmt der Patient seine Arbeit wieder auf. Aufgrund der Möglichkeit, bei Bedarf kurze Pausen einzulegen, kommt er mit dem Austragen jetzt gut voran. Bei längeren Spaziergängen am Wochenende muss er jedoch nach 300 m haltmachen. Der dringend angeratene Nikotinverzicht fällt ihm schwer. Der Klinikarzt hat ihm gesagt, dass der noch bestehende Verschluss des Oberschenkelgefäßes aktiv nur durch eine Bypass-Operation therapiert werden kann.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Einem 59-jährigen Patienten, von Beruf technischer Kaufmann, war es in den letzten Jahren gesundheitlich nicht gut gegangen. Seit 20 Jahren ist bei ihm ein Diabetes mellitus bekannt. Seit 5 Jahren spritzt er Insulin. Wegen einer schweren diabetischen Retinopathie wurde er mehrfach operativ behandelt. Vor 3 Monaten hatte ihn seine Firma in den vorzeitigen Ruhestand geschickt. Umso mehr freut er sich auf die bevorstehende Hochzeit seiner Tochter, vor allem auf das Tanzen. Auf dem Fest tanzt er dann auch ausgiebig in Schuhen, die er erst kurz vor der Hochzeit gekauft hat. Allerdings muss er wegen linksbetonter Wadenkrämpfe, die er in letzter Zeit auch bei längerem Gehen bemerkt hatte, immer wieder Pausen einlegen. Er führt dies auf seine geringe körperliche Aktivität in den letzten Jahren zurück. Gegen Mitternacht verspürt er einen unangenehmen Druck an der linken Großzehe, den er aber nicht weiter beachtet. Am Morgen nach der Hochzeit wird er früh wegen Schmerzen an dieser Großzehe wach. Eine große Blutblase hat sich gebildet, die Zehe ist stark gerötet und geschwollen. Den ganzen Tag und die Nacht über plagen ihn Schmerzen. Da es Sonntag ist, beschließt er, erst am nächsten Tag zum Arzt zu gehen, in der Nacht kann er jedoch wegen der Schmerzen im Fuß kaum schlafen. Am nächsten Morgen ist die Zehe bläulich verfärbt, die Blutblase hat sich geöffnet, der Wundgrund ist gelblich belegt, der gesamte Vorfuß stark gerötet und angeschwollen. Er fröstelt. Ohne Frühstück begibt er sich zum Hausarzt.

Bei der Untersuchung findet der Hausarzt eine blau-livide, stark geschwollene große Zehe links mit mazerierter Haut und schmierig eitrig belegtem Zehenrücken. Der Fußrücken ist rötlich verfärbt, die Leistenlymphknoten sind deutlich vergrößert, der Patient hat 38,2 °C Temperatur.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei kräftigen Leistenpulsen sind die Fußpulse beidseits nicht tastbar, die Kniepulse nicht sicher beurteilbar. In der Kniekehle links lässt sich ein gemischtfrequentes Strömungsgeräusch auskultieren. Der Hausarzt weist den Patienten mit der Diagnose „Phlegmone nach Zehenverletzung durch neues Schuhwerk bei diabetischer Makroangiopathie“ in das nahe gelegene Universitätsklinikum ein.
Die dort durchgeführte angiologische Untersuchung zeigt poststenotische Strömungsgeschwindigkeitspulse ab der A. poplitea links. Die dopplersonografische Messung der Knöchelverschlussdrücke muss bei Werten über 200 mmHg wegen starker Schmerzen des Patienten abgebrochen werden. Der Zehenperfusionsdruck beträgt 60 mmHg. Bei der farbdopplersonografischen Untersuchung findet sich eine hochgradige Stenose der A. poplitea linksseitig, die Unterschenkelgefäße zeigen eine ausgeprägte Mediasklerose, Blutfluss ist nur über die A. tibialis anterior nachzuweisen.
Die notfallmäßig durchgeführte MR-Angiografie bestätigt linksseitig eine hochgradige Stenose der A. poplitea sowie ein Verschluss der A. tibialis posterior und der A. fibularis, Leitgefäß am Unterschenkel ist die A. tibialis anterior. Rechts ist das Kniegefäß unauffällig, die Unterschenkelsituation jedoch identisch. Der Patient wird stationär aufgenommen, eine lokale Wundreinigung durchgeführt sowie ein gewebegängiges Breitbandantibiotikum angesetzt. Am nächsten Tag erfolgt die Dilatation der A. poplitea. Der Patient wird mit Azetylsalizylsäure (100 mg/d) versorgt und erhält Prostaglandininfusionen. Unter der systemischen und lokalen Behandlung geht die Phlegmone am Fußrücken rasch zurück, die große Zehe wird allerdings nekrotisch und muss schließlich amputiert werden. Der weitere Verlauf ist unkompliziert, die Wunde verheilt primär. Es erfolgte eine Versorgung mit einem orthopädischen Schuh. Ein neurologisches Konsil zeigt eine ausgeprägte distale symmetrische (diabetische) Polyneuropathie.

4.1.2 Akuter arterieller Verschluss

► Definition. Ein akuter arterieller Verschluss liegt vor, wenn die arterielle Strombahn durch ein embolisches oder lokal thrombotisches Ereignis abrupt verschlossen wird. Eine akute kritische Ischämie (ALI) tritt auf, wenn dabei der Ruhebedarf der betroffenen Extremität/des Organs unterschritten wird. Zeitlich wird von einer akuten kritischen Ischämie gesprochen, wenn der Beginn der Erkrankung bei Vorstellung des Patienten innerhalb der letzten 14 Tage liegt. Danach liegt eine chronisch kritische Ischämie vor.

Epidemiologie: Die Inzidenz der ALI beläuft sich auf 140 Patienten pro 1 Million Einwohner pro Jahr (1,4 : 10 000).

Ätiologie: Führende Ursache sind in ca. 70 % der Fälle **embolische Ereignisse**, insbesondere kardiale Embolien bei Vorhofflimmern, aber auch arterioarterielle Embolien und selten die paradoxe Embolie (s. Tab. **B-3.3**). An zweiter Stelle der Ursachen stehen mit 20 % **thrombotische Verschlüsse**. Dabei kann es sich um Plaqueaufbrüche mit akutem thrombotischem Verschluss (Atherothrombose), um einen thrombotischen Verschluss eines Aneurysmas (z. B. Popliteaaneurysma) oder auch um lokale Thrombosen bei toxischer Gefäßwandschädigung (Zytostatika), Thrombozythämie und Hyperkoagulabilitätssyndromen handeln. Thrombotische Verschlüsse können weiter nach revaskulisierenden Eingriffen (Dilatation, Stent, Bypass) auftreten. Seltene Ursachen eines akuten Arterienverschlusses sind **traumatisch bedingte** oder **entzündliche Gefäßläsionen**.

► Merke. Häufigste Ursache für einen akuten arteriellen Verschluss ist die **Embolie**, zweithäufigste Ursache eine arterielle **Thrombose** (Atherothrombose) bei vorgeschädigtem Gefäß!

Lokalisation: Embolien betreffen meist Verzweigungen oder physiologische Engstellen des Gefäßsystems. Führend an den unteren Extremitäten ist die Femoralisbifurkation, gefolgt von der Iliakabifurkation, der Aortenbifurkation, der A. poplitea (Abb. **B-4.2**) sowie der tibiofibularen Achse. Von **atherothrombotischen Verschlüssen** im Rahmen einer Plaqueruptur ist in erster Linie die femoropopliteale Achse betroffen.
Besondere differenzialätiologische Überlegungen sind bei einem **Verschluss der A. poplitea** anzustellen. Neben einer Embolie oder Atherothrombose auf dem Boden einer rupturierten Plaque kann es sich um einen thrombotischen Verschluss eines vorbestehenden Popliteaaneurysmas, um einen thrombotischen Verschluss im Rahmen einer zystischen Adventitiadegeneration oder eines Popliteal-Entrapment-Syndroms (S. 276) handeln. Nur noch sehr selten kommt es im Rahmen eines Ergotismus (Vasospasmus) zu thrombotischen Verschlüssen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.1.2 Akuter arterieller Verschluss

► Definition.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 140 Patienten/1 Million Einwohner/Jahr.

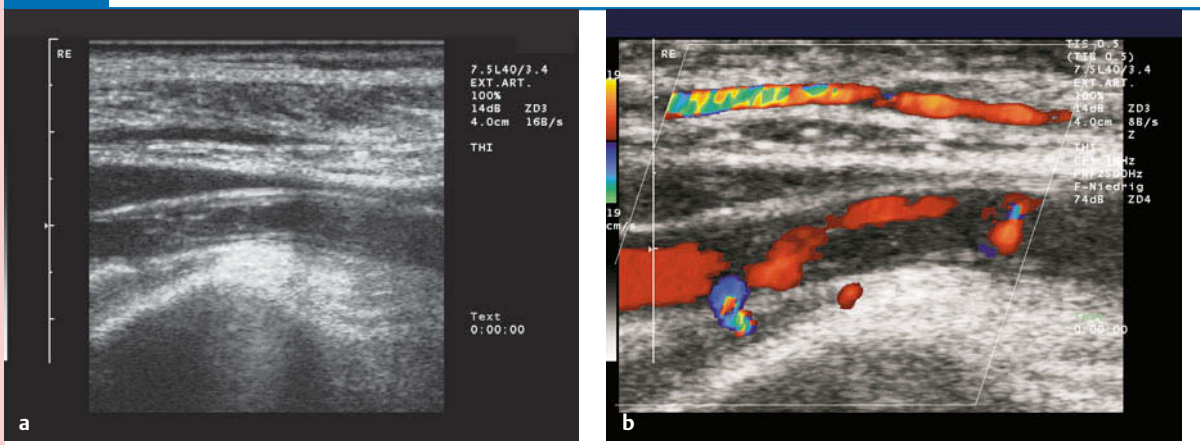
Ätiologie:
- **Embolie** (ca. 70 %): Emboliequelle ist in ca. 90 % das Herz, in ca. 10 % stammt der Embolus aus atherosklerotischen Plaques (arterioarterielle Embolie), selten eine paradoxe Embolie.
- **akute thrombotische Gefäßverschlüsse** (20 %)
- selten: **traumatische** oder **entzündliche Gefäßläsionen**.

► Merke.

Lokalisation: Embolien betreffen meist Verzweigungen oder physiologische Engstellen des Gefäßsystems (Abb. **B-4.2**). Von **atherothrombotischen Verschlüssen** ist v. a. die femoropopliteale Achse betroffen.

Differenzialätiolgie bei Verschluss der **A. poplitea:**
- rupturierte Plaque
- thrombotischer Verschluss bei Popliteaaneurysma.

B-4.2 Embolischer Verschluss der A. poplitea rechts bei 43-jährigem Patienten



a B-Bild-Längsschnitt mit torpedoartigem Embolus, der sich pulssynchron bewegt. Direkt vor der A. poplitea ist – wie auch in b – die durch den Schallkopf teilkomprimierte Vene zu erkennen.

b Farbdopplerlängsschnitt, der den Embolus umspült zeigt. Vor der genannten teilkomprimierten Vene ist hier noch ein farbcodiertes (arterielles) Kollateralgefäß dokumentiert.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

Klinik: „6 Ps“
- Pain
- Pulslessness
- Paleness
- Paresthesia
- Paralysis
- Prostration.

Klinik: Die klinische Symptomatik setzt sich aus den Zeichen der Minderdurchblutung, der Muskelischämie und der ischämischen Nervenschädigung (ischämische Neuropathie) zusammen. 6 klassische Symptome charakterisieren eine ALI, diese werden im englischen Sprachgebrauch als die „6 Ps“ bezeichnet:
- **Pain:** Plötzlich einsetzender Schmerz, der wie bei der chronischen kritischen Ischämie peripher lokalisiert ist.
- **Pulslessness:** fehlende Pulse. Die Kapillarisierung ist verzögert bis aufgehoben, die venöse Füllung vermindert oder fehlend.
- **Paleness:** blasse, kühle, marmorierte Haut.
- **Paresthesia:** Missempfindungen (Parästhesien, Hypästhesien) und sensible Ausfallserscheinungen (Taubheitsgefühl).
- **Paralysis:** motorische Schwäche/Lähmung. Bei Verschlüssen der femoropoplitealen Achse zeigt sich eine Schwäche/Parese der Fußheber, bei Verschlüssen der Beckenachse eine Schwäche/Parese des M. quadriceps. Liegt der Verschluss in der aortoiliakalen Achse (Leriche-Syndrom), kommt es zu einer querschnittsartigen Symptomatik, die häufig als Bandscheibenproblematik verkannt wird (Tab. **B-4.3**).
- **Prostration:** Schocksymptomatik.

Ausmaß der Ischämie ist abhängig von: Ischämiedauer, Ischämietoleranz, Kollateralisierung.

Das **Ausmaß** der Ischämie ist abhängig von der Ischämiedauer, der Ischämietoleranz und der Kollateralisierung des betroffenen Gewebes.

Komplikationen:
- Schock
- Kompartmentsyndrom
- Reperfusionstrauma.

Komplikation der ALI: Patienten mit akuter kritischer Ischämie sind – v. a. bei spätem Behandlungsbeginn (> 12 h) – von der Ausbildung eines **Schocks** bedroht. Ursache ist die Erhöhung der Nachlast (insbesondere bei zentraler gelegenen Verschlüssen [Leriche-Syndrom]) und die Einschwemmung toxischer Substanzen, die durch den Gewebeuntergang freigesetzt werden. Weitere Komplikationen, die nach Therapie einer ALI auftreten können, sind das **Kompartmentsyndrom** und das **Reperfusionstrauma** mit Rhabdomyolyse (erhöhte CK), metabolischer Azidose, Hyperkaliämie, Myoglobulinurie und Gefahr eines akuten Nierenversagens.

Stadieneinteilung der ALI: s. Tab. **B-4.3**.

Stadieneinteilung der ALI: Nach Rutherford wird die ALI in 3 Schweregrade bzw. Kategorien eingeteilt (Tab. **B-4.3**). Rutherford unterscheidet die nicht gefährdete (Kat. I) von der gefährdeten (Kat. II) und der irreversibel ischämisch geschädigten Extremität (Kat. III). Innerhalb der Kategorie II wird die grenzkompensierte von der akut gefährdeten Situation unterschieden. Entscheidend für die Einteilung sind der Doppler- sowie der neurologische Befund im Fußbereich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-4.3 Einteilung der akuten kritischen Extremitätenischämie nach Rutherford

Kategorie	kapillare Füllung	Ruheschmerz	neurologische Symptome		Dopplersignal der Fußarterien		Therapie/Prognose
			Sensibilitätsstörung	Muskelschwäche	arteriell	venös	
I (nicht akut gefährdet)	ausreichend	intermittierend	keine	keine	pulsatiles Signal ableitbar	ableitbar	zügige Diagnostik möglich; Lysetherapie; ohne Therapie auf Dauer gefährdet
II (gefährdet)							
II a (grenzkompensiert)	verzögert	intermittierend	intermittierend oder minimal an den Zehen, Taubheitsgefühl	keine	nicht sicher ableitbar	ableitbar	zügige Diagnostik möglich; Lysetherapie; bei zügiger Therapie Ischämie reversibel; keine große Amputation
II b (akut gefährdet)	verzögert bis fehlend	persistierend	Minderung der Sensibilität proximal der Zehen oder vollständiger Verlust im Zehenbereich	gering- bis mäßiggradig	nicht ableitbar	ableitbar	sofortige Therapie, ggf. auch ohne vorherige Diagnostik einleiten; interventionelle oder operative Therapie; bei sofortiger Therapie Ischämie reversibel; keine große Amputation
III (irreversibel ischämisch geschädigt)	fehlend (marmorierte Haut)	persistierend	ausgeprägter bis vollständiger Verlust	ausgeprägt über den Fuß hinausgehend, Paralyse, Rigor	nicht ableitbar	nicht ableitbar	große Amputation und permanenter Nervenschaden unvermeidbar

Diagnostik:

▶ Merke. Bei der akuten kritischen Extremitätenischämie darf die dringend erforderliche Therapie nicht durch langwierige Diagnostik verzögert werden. Insbesondere im Stadium II muss der Zeitaufwand der Diagnostik kritisch abgewogen werden.

Anamnestisch sollten v. a. der Beginn der Symptomatik (plötzlich/schleichend?), Beschwerden in der Vorgeschichte (bekannte Klaudikation spricht für zugrunde liegende PAVK) und vorbestehende Herzerkrankungen (spricht für ein embolisches Geschehen) eruiert werden. **Klinisch** wird nach den „6 Ps" (S. 292) gefahndet.
Bei der Abklärung der ALI darf keine Zeit verloren werden. Nach der klinischen Untersuchung folgt sofort eine **cw-dopplersonografische Untersuchung** der betroffenen Extremität, die arterielle und venöse Strömungssignale zu beurteilen hat. Danach kann ebenso zügig eine **farbcodierte Duplexsonografie** Niveau, Ausmaß und Ätiologie des akuten arteriellen Verschlusses klären (Abb. **B-4.2**). Bei den radiologischen Verfahren ist die **CTA** aufgrund ihrer breiten Verfüg- und schnellen Durchführbarkeit die Methode der Wahl.

Therapie: Zu den **Sofortmaßnahmen** gehören die therapeutische Heparinisierung (initial 10 000 I.E. unfraktioniertes Heparin i. v.), eine suffiziente Analgesie (z. B. 50–100 mg Pethidin i. v.), Tieflagerung und Schutz der Extremität vor externer Traumatisierung, insbesondere bei Störungen der Sensibilität, und eine Schockprophylaxe/-bekämpfung durch Volumengabe. Von den zur Verfügung stehenden interventionellen und operativen Verfahren sollte das zur Anwendung kommen, welches in der jeweiligen Situation am schnellsten eine adäquate Reperfusion wiederherstellen kann. Eine ALI im Stadium I und IIa (= inkomplettes Ischämiesyndrom) kann durch **lokale Fibrinolyse** mit Verfahren der Katheterthrombektomie kombiniert behandelt werden. Bei einer ALI im Stadium IIb ist zwischen interventioneller und **operativer Rekanalisation** (Thrombektomie, Embolektomie) abzuwägen. Bei einer ALI im Stadium III kann eine **primäre Amputation** indiziert sein.

Diagnostik:

▶ Merke.

- **Anamnese:**
  - Beginn der Symptomatik?
  - Vorgeschichte?
  - Herz-/Gefäßerkrankungen?
- **Klinik:** Symptomenkomplex der „6 Ps" (S. 292)
- **cw-Dopplersonografie:** arterielle und venöse Strömungssignale am Fuß beurteilen; ggf. Perfusionsdruck messen.
- **Farbkodierte Duplexsonografie:** Klärung des Niveaus, Ausmaßes und der Ätiologie des Verschlusses
- **CTA Methode der Wahl**, ggf. **MRA**, bei Intervention **DSA**.

Therapie:

- **Sofortmaßnahmen:** therapeutische Heparinisierung, suffiziente Analgesie, Tieflagerung der Extremität, Schockprophylaxe/-bekämpfung
- **lokale Fibrinolyse** und interventionelle Thrombektomie (ALI Stad. I und IIa)
- **interventionelle oder operative Rekanalisation** (ALI ab Stad. IIb)
- ggf. **primäre Amputation** (ALI im Stad. III).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Postoperative Antikoagulation mit Heparin. Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern VKA oder DOAK, bei Atherothrombose Thrombozytenaggregationshemmung in der Regel mit ASS.
Prognose: abhängig von der Grunderkrankung.

Postoperativ erhalten die Patienten eine **Antikoagulation** mit Heparin. Die weitere Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe erfolgt nach der Grunderkrankung (kardiale Embolie bei Vorhofflimmern VKA oder DOAK, Atherothrombose Thrombozytenaggregationshemmung in der Regel mit ASS).

Prognose: Sie ist abhängig von der Gesamtsituation, insbesondere von der kardiovaskulären Situation und der atherosklerotischen Vorschädigung der Extremität. Die **Amputationsrate**, gesehen auf 1 Monat, liegt zwischen 10 und 30 %. Die **Mortalität** des akuten Ereignisses wird mit bis zu 25 % angegeben.

4.2 Arterielle Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten

4.2 Arterielle Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten

Erkrankungen der Gefäße der oberen Extremitäten einschließlich der Schlüsselbeingefäße sind im arteriellen – wie auch im venösen Bereich – deutlich seltener als im Bereich der unteren Extremitäten.

Subclavian-Steal-Syndrom: Stenose bzw. Verschluss der A. subclavia proximal des Abgangs der A. vertebralis mit Folge einer partiell oder kontinuierlich retrograden, armwärts gerichteten Strömung der ipsilateralen A. vertebralis. Bei Armarbeit tritt neben Muskelschmerzen Schwindel auf (Abb. **B-4.3**). Bei asymptomatischen Patienten spricht man von einem **Subclavian-Steal-Phänomen**.

Subclavian-Steal-Syndrom: Ein klassisches Krankheitsbild ist die meist atherosklerotisch verursachte Stenose bzw. der Verschluss der A. subclavia proximal des Abgangs der A. vertebralis. Die Folge ist eine intermittierend („Pendelblut“) oder kontinuierlich retrograde, d. h. armwärts gerichtete Strömung in der ipsilateralen A. vertebralis. Diese hämodynamische Situation wird als Subclavian-Steal-Phänomen bezeichnet. Die meisten Patienten sind dabei asymptomatisch. Wenn Patienten bei körperlicher Arbeit mit den Armen ein Schwindelgefühl verspüren, liegt ein Subclavian-Steal-Syndrom vor. Weiter kann es zu Müdigkeitsgefühl bzw. Schmerzen in der Armmuskulatur, einer Armklaudikation, kommen. Klinisch wegweisend sind das Pulsdefizit sowie eine Blutdruckdifferenz > 15 bis 20 mmHg zwischen beiden Armen. Die Strömungsverhältnisse über der A. vertebralis lassen sich leicht dopplersonografisch darstellen (Abb. **B-4.3**). Beim Subclavian-Steal-Syndrom sowie einschränkender Armklaudikation ist eine interventionelle (PTA, Stent) oder operative Therapie (extraanatomischer Bypass zwischen A. carotis communis und A. subclavia distal der Stenose) angezeigt. Seltener sind Erkrankungen des Truncus brachiocephalicus, die zu denselben Symptomen führen können.

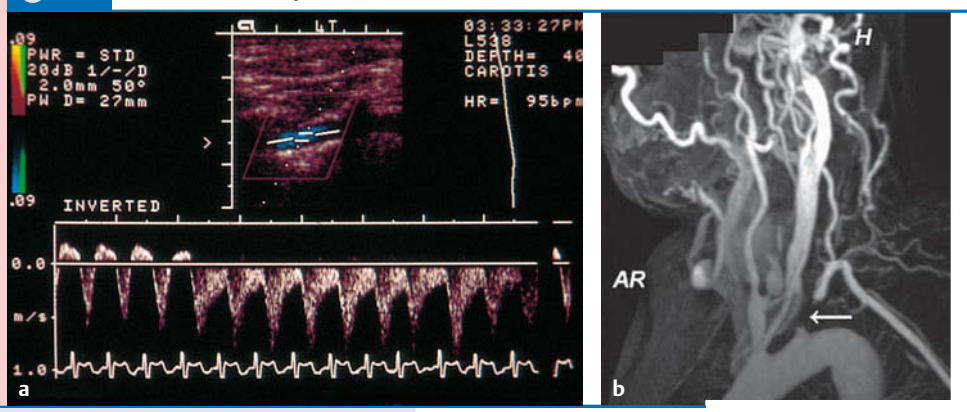
Atherosklerotisch verursachte Stenosierungen distal der A. subclavia finden sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Dialysepflichtigkeit.

Atherosklerotisch verursachte stenosierende Gefäßerkrankungen distal der A. subclavia finden sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Dialysepflichtigkeit. Diese oft im Unterarm oder der Hand lokalisierten Gefäßprozesse sind therapeutisch häufig eine Herausforderung.

Akute Arterienverschlüsse: Emboli bleiben häufig in der Brachialisbifurkation hängen, können aber auch die Unterarmarterien und die Arterien der Hohlhandbögen und der Akren erreichen. Akute thrombotische Verschlüsse der A. brachialis und der Unterarmarterien finden sich häufig bei akzidenteller intraarterieller Injektion.

Akute Arterienverschlüsse: Emboli bleiben häufig in der Brachialisbifurkation hängen, können aber auch die Unterarmarterien und die Arterien der Hohlhandbögen und der Akren betreffen. Akute thrombotische Verschlüsse der A. brachialis sowie der Unterarmarterien finden sich auch bei akzidenteller intraarterieller Injektion z. B. bei Drogenabhängigen. Akute Verschlüsse der Brachialisbifurkation sowie der Aa. brachialis, axillaris und subclavia werden operativ, die der Unterarm-, Hand- und Fingergefäße durch lokale Lyse behandelt.
Zu akralen vasospastischen Durchblutungsstörungen vergleiche Kap. akrale Durchblutungsstörungen (S. 302).

B-4.3 Subclavian-Steal-Syndrom



a Dopplersonografische Darstellung des Übergangs von Pendelblutbewegung zu kontinuierlicher retrograder Strömung über der A. vertebralis links bei körperlicher Arbeit mit dem Arm. (aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)
b MR-Angiografie bei Verschluss der A. subclavia links (Pfeil). (aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Zerebrovaskuläre Erkrankungen stehen nach den kardiovaskulären und Krebserkrankungen an dritter Stelle der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der Industrieländer (Prävalenz: 700–800 pro 100 000 Einwohner). Ihre Symptomatik ist vielfältig. Der Bogen spannt sich von Störungen der Sprache, Motorik, Sinneswahrnehmungen und vegetativer Funktionen bis hin zu Bewusstseinsstörungen und Beeinträchtigungen komplexer psychischer Funktionen, die zu Abhängigkeit und Hilfsbedürftigkeit führen. Zu den zerebrovaskulären Erkrankungen zählen der ischämische (s. u.) und hämorrhagische Schlaganfall (S. 298) sowie zerebrovaskuläre Gefäßanomalien (intrakraniale Aneurysmen und arteriovenöse Fehlbildungen).

4.3.1 Ischämischer Schlaganfall

▶ **Definition.** Unter einem ischämischen Schlaganfall versteht man ein akutes fokales neurologisches Defizit infolge einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns mit Unterbrechung der Sauerstoffversorgung. Morphologisches Korrelat der Ischämie ist der Hirninfarkt (Hirnparenchymnekrose).

Epidemiologie: Die Inzidenz flüchtiger ischämischer Defizite beträgt 50/100 000 Einwohner/Jahr, für ischämische Schlaganfälle 160–240/100 000 Einwohner/Jahr. Sie nimmt mit dem Lebensalter zu. Männer sind zu 30 % häufiger betroffen als Frauen. Bei den Ausgaben im Gesundheitswesen stehen der Schlaganfall und seine Folgeerkrankungen mit an der Spitze.

Ätiologie: 85 % der akuten Schlaganfälle sind **ischämisch** bedingt, 15 % **hämorrhagisch**. Der ischämische Schlaganfall kann **thromboembolisch**, **hämodynamisch** oder **mikroangiopathisch** verursacht sein.
Etwa 60 % der ischämischen Schlaganfälle entstehen auf dem Boden einer **atherosklerotischen Grunderkrankung**, wobei im Verhältnis 11:1 der führende Pathomechanismus die arterioarterielle Embolie aus instabilen Plaques im Bereich der Karotisbifurkation (Abb. **B-4.4c**), der Aorta ascendens und des Aortenbogens ist, während hämodynamisch inszenierte Schlaganfälle bei höhergradigen Stenosierungen oder Gefäßverschlüssen deutlich seltener vorkommen.
Kardiale Embolien sind für ca. 20 % aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. Die häufigste Ursache ist das Vorhofflimmern. Selten treten paradoxe Embolien (S. 277) auf.

4.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Zerebrovaskuläre Erkrankungen stehen nach den kardiovaskulären und Krebserkrankungen an dritter Stelle der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der Industrieländer.

4.3.1 Ischämischer Schlaganfall

▶ Definition.

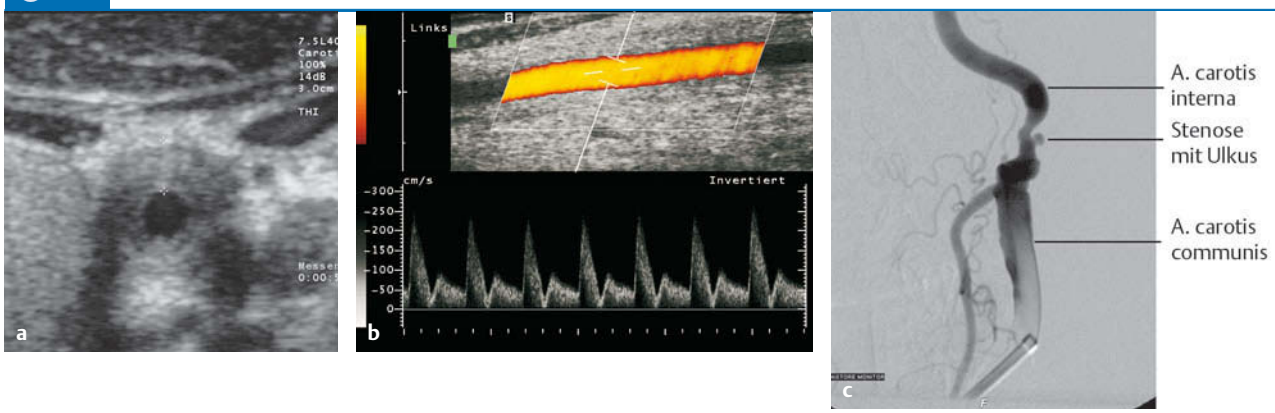
Epidemiologie: Die Inzidenz flüchtiger ischämischer Defizite beträgt 50/100 000 Einwohner/Jahr, für ischämische Schlaganfälle 160–240/100 000 Einwohner/Jahr. Sie nimmt mit dem Lebensalter zu. Männer sind zu 30 % häufiger betroffen als Frauen.

Ätiologie: 85 % der akuten Schlaganfälle sind **ischämisch** bedingt:
- thromboembolisch
- hämodynamisch
- mikroangiopathisch.

Ca. 60 % entstehen auf dem Boden einer **atherosklerotischen Grunderkrankung:**
- arterioarterielle Embolien
- höhergradige Stenosierungen oder Gefäßverschlüsse.

Kardiale Embolien sind für ca. 20 % aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich.

B-4.4 Bildgebung bei Karotisstenose



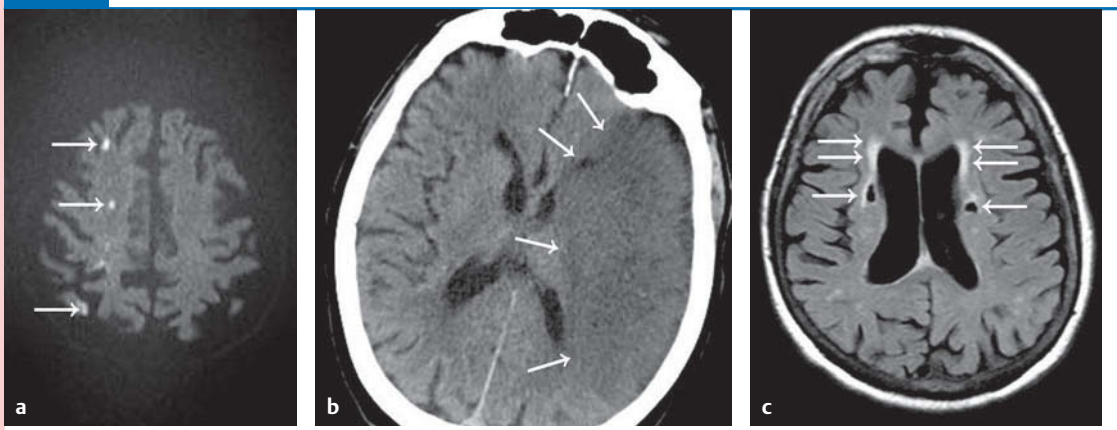
a B-Bild-Querschnitt der A. carotis communis links bei asymptomatischer langstreckiger Stenosierung (28-jähriger Patient mit Takayasu-Arteriitis, Infiltrat der Gefäßwand glatt begrenzt und homogen mit relativ hoher Echodichte).
b Längsschnitt im Angio-Mode zur Abgrenzung des stenosierten durchströmten Lumens mit Ableitung eines hochfrequenten, leicht verbreiterten Spektrums (gleicher Patient wie in **a**). (aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2012)
c DSA der linken extrakranialen Karotisstrombahn bei ulzerierter Stenosierung der A. carotis interna.

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2012)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-4.5 Radiologische Bildgebung bei verschiedenen Infarkttypen



a MRT-Befund bei **Grenzzoneninfarkten** (Pfeile) im rechten Mediaterritorium.
b CT-Befund bei **Territorialinfarkt** des Mediastromgebiets links (Pfeile: Grenze der Ischämiezone).
c MRT (Flair-Sequenz) mit **mikroangiopathischen Marklagerveränderungen** mit zwei lakunären Defekten (Pfeile) und gliösem Randsaum beidseits paraventrikulär (Doppelpfeile).

Bei **mikroangiopathischen Prozessen** (z. B. subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, SAE) kommt es zu thrombotischen Verschlüssen kleinster Gefäße (häufig bei arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus).

Die Ursache des Schlaganfalls lässt sich im CT bzw. MRT an der Art des Hirninfarktes (Abb. **B-4.5**) erkennen:
- **Grenzzoneninfarkte** (durch hämodynamische Durchblutungsstörungen)
- **Territorialinfarkte** (durch Embolien)
- **Lakunen** (durch Mikroangiopathie).

Risikofaktoren: s. Tab. **B-3.1**.

Verlaufsformen: Die Ischämietoleranz des Gehirns ist kurz (4–10 min). Die klinische Symptomatik ist abhängig vom Ausmaß der Hirnschädigung, der Lokalisation und der Kollateralisierung.

Bei den zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen werden unterschieden:
- **TIA** (transitorisch-ischämische Attacke): Symptome bilden sich innerhalb von 24 h zurück
- **RIND oder PRIND** (reversibles oder partiell reversibles ischämisch-neurologisches Defizit): Symptome dauern > 24 h bis mehrere Tage
- **vollendeter Schlaganfall:** permanent vorhandenes neurologisches Defizit.

Bei **mikroangiopathischen Prozessen** (weitere 20 %) kommt es zu thrombotischen Verschlüssen kleinster Gefäße (Abb. **B-4.5c**). Führende Ursachen sind die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus. Hierzu gehört auch das Krankheitsbild der **subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie** (SAE).
Weitere seltene Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls sind Gefäßentzündungen, die fibromuskuläre Dysplasie oder Dissektionen.
Die Ursache des Schlaganfalls lässt sich im CT bzw. MRT an der Art des Hirninfarktes erkennen. Hämodynamisch ausgelöste Durchblutungsstörungen verursachen **Grenzzoneninfarkte** (im Versorgungsgebiet zwischen zwei Gefäßterritorien). Embolien führen zu **Territorialinfarkten** (Versorgungsgebiet einer großen Hirnarterie oder ihrer Äste) oder multiplen Ischämien. Mikroangiopathische Entwicklungen zeigen kleinste umschriebene Infarkte, sogenannte **Lakunen** (z. B. penetrierende Marklagerarterien). Abb. **B-4.5** zeigt Beispiele der radiologischen Bildgebung bei verschiedenen Infarkttypen.

Risikofaktoren: Bei Patienten mit einer atherosklerotischen Grunderkrankung finden sich die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose (s. Tab. **B-3.1**). Führend ist dabei die arterielle Hypertonie. Atherosklerotische Gefäßläsionen finden sich mit gut 50 % am häufigsten im Bereich der Karotisbifurkation bzw. der proximalen A. carotis interna. 25 % sind intrakranial und hier führend im Bereich der A. cerebri media, weitere 15 % in der A. vertebralis lokalisiert.

Verlaufsformen: Die Ischämietoleranz des Gehirns ist kurz (4–10 Minuten). Die klinische Symptomatik ist abhängig vom Ausmaß der Hirnschädigung, der Lokalisation und der Kollateralisierung. Die Kollateralisierung ist über den Circulus arteriosus Willisi in der Regel gut ausgebildet. Daher können einseitige, sich langsam entwickelnde Verschlüsse häufig asymptomatisch bleiben, während ein akuter embolischer Verschluss in aller Regel einen schwersten Schlaganfall auslöst.
Bei den zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen können klinisch die transitorisch-ischämische Attacke (**TIA**), deren Symptome sich innerhalb von 24 Stunden zurückbilden, oder die reversiblen oder partiell reversiblen ischämisch-neurologischen Defizite (**RIND** oder **PRIND**), deren Symptomatik mehr als 24 Stunden bis wenige Tage andauert, von den Situationen, bei denen das neurologische Defizit permanent vorhanden ist (**vollendeter Schlaganfall**), unterschieden werden. Wenngleich diese Einteilung deskriptiv nützlich sein mag, zeigt sich, dass Prognose und Rezidivereignisse unabhängig davon sind, ob es sich um eine transitorisch-ischämische Attacke oder um einen vollendeten Schlaganfall in der Akutphase handelt. Häufig sind bei einer TIA auch nach Rückbildung der klinischen Befunde im CT oder MRT Ischämiezonen, wie sie sich bei einem vollendeten Schlaganfall zeigen, nachweisbar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Das Ausmaß der klinischen Symptome hängt vom Umfang des Gewebeuntergangs ab. Die klassischen Symptome des Schlaganfalls sind abhängig von der Lokalisation.

- **vorderer Kreislauf** (A. carotis communis/interna): Amaurosis fugax, Aphasie, halbseitige motorische und sensible Ausfälle.
- **hinterer Kreislauf** (Aa. vertebrales und A. basilaris): Schwindel, „drop attacks", Doppelbilder, Ataxie, Schluckstörung, Dysarthrie, transiente globale Amnesie.

Klinik: Die klassischen Symptome des Schlaganfalls sind abhängig von der Lokalisation:

- **vorderer Kreislauf:** Amaurosis fugax, Aphasie, halbseitige motorische und sensible Ausfälle
- **hinterer Kreislauf:** Schwindel, „drop attacks", Doppelbilder, Ataxie, Schluckstörung, Dysarthrie, transiente globale Amnesie.

► Merke. Unter einer Amaurosis fugax versteht man eine plötzlich auftretende, wenige Minuten anhaltende Erblindung. Sie ist meistens durch eine Embolie in das Stromgebiet der A. ophthalmica verursacht.

► Merke.

Komplikationen: Insbesondere nach schweren Schlaganfällen können eine Aspirationspneumonie, Harnwegsinfekte oder eine tiefe Beinvenenthrombose mit Lungenembolie auftreten. V. a. bei ausgedehnten Mediainfarkten tritt gelegentlich 24–78 Stunden nach dem akuten Ereignis ein **Hirnödem** auf. Klinisch zeigen sich Kopfschmerzen, Bewusstseinstrübung und eine Verschlechterung der fokalen neurologischen Defizite. Der erhöhte Hirndruck wird durch Oberkörperhochlagerung, Gabe von Analgetika, Normalisierung der Körpertemperatur und Gabe intravenöser Osmotherapeutika (Glycerol, Mannitol) behandelt. Bei schwerem klinischem Bild kann eine dekompressive Kraniektomie, bei der ein Teil der Schädeldecke entfernt wird, durchgeführt werden.

Komplikationen:

- Aspirationspneumonie
- Harnwegsinfekte
- tiefe Beinvenenthrombose mit Lungenembolie
- Hirnödem.

Diagnostik und Therapie:

Diagnostik und Therapie:

Akutversorgung: Der Schlaganfall stellt einen medizinischen Notfall dar. Durch eine primäre Versorgung der betroffenen Patienten auf Schlaganfallstationen kann die Mortalität der Erkrankung um 30 %, die Pflegebedürftigkeit um 25 % verringert werden. Wesentlich ist eine kurze diagnostische Phase, der unverzüglich die Therapie folgt.

Akutversorgung: Wesentlich ist eine kurze diagnostische Phase, der unverzüglich die Therapie folgt.

Patienten, die mit einem Schlaganfall in ein Zentrum eingeliefert werden, sollten **innerhalb von 10 Minuten** klinisch untersucht werden. Neben einer neurologischen Untersuchung sollte der Pulsstatus (ggf. Arrhythmie bei Vorhofflimmern) erhoben, der Blutdruck an beiden Oberarmen gemessen und die Halsgefäße auskultiert werden. **Innerhalb 1 Stunde** nach Eintreffen des Patienten sollte die CT-, gegebenenfalls die MRT-Diagnostik vorliegen. Neben der Ausdehnung und Lokalisation des Infarktes kann im CT zwischen ischämischem (zu Beginn ggf. unauffällig, im Verlauf hypodens) und hämorrhagischem (hyperdens) Schlaganfall unterschieden werden. In der MRT kann zwischen irreversibel infarziertem, vitalem und grenzwertig versorgtem („Penumbra") Gewebe differenziert werden. Dies hat therapeutische Konsequenzen, da das Hirngewebe im Bereich der „Penumbra" durch eine konsequente Lysetherapie gerettet werden kann. Die ergänzende CTA der extra- und intrakraniellen Gefäße zeigt Gefäßverschlüsse und Blutungsursachen.

- **Innerhalb der ersten 10 Minuten** nach Eintreffen in der Klinik sollten die Patienten klinisch untersucht werden (neurologischer Status, Pulsstatus mit Frage Defizit und Vorhofflimmern, Blutdruck beider Oberarme, Auskultation Halsgefäße).
- **Innerhalb 1 Stunde** sollte die CT- und ggf. MRT-Diagnostik erfolgen.

Weitere diagnostische Maßnahmen sind die duplexsonografische Untersuchung der Halsgefäße und eine kardiale Diagnostik mit EKG und Echokardiografie (kardiale Embolіequelle?).

Weitere Untersuchungen: Duplexsonografie der Halsgefäße, kardiale Diagnostik mit EKG und Echokardiografie (kardiale Embolіequelle?).

Ziele der **Akutbehandlung** des Schlaganfalls sind die Rekanalisierung verschlossener Gefäßareale sowie die Überwachung und Optimierung der Vitalparameter.

Ziele: Überwachung und Optimierung der Vitalparameter. Rekanalisierung verschlossener Gefäßareale.

Bei der **Sicherung der Vitalparameter** stehen die Normalisierung der Atmung, der Herzfrequenz und des Blutdrucks im Vordergrund.

Vitalparameter: Normalisierung der Atmung, der Herzfrequenz und des Blutdrucks.

► Merke. Bei Hypertonikern liegt der Zielwert bei 180/100–105 mmHg, bei Normotonikern bei 160–180/90–100 mmHg. Eine drastische Blutdrucksenkung muss während des akuten Schlaganfallereignisses unbedingt vermieden werden, um das Ischämieareal nicht zu vergrößern.

► Merke.

Als **rekanalisierende Therapien** stehen die **medikamentöse Thrombolyse** sowie die interventionelle **mechanische Thrombektomie** zur Verfügung. Da letztere speziellen Zentren vorbehalten bleiben muss, steht die medikamentöse Thrombolyse an Häufigkeit an erster Stelle der **Therapie**. Sie wird durch eine intravenöse (systemische) **Lysetherapie** mit rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) durchgeführt. Diese Therapie muss innerhalb von 4,5 Stunden nach Beginn der Symptomatik initiiert werden. Neben den allgemein geltenden Kontraindikationen f

Rekanalisierung:

- **Lysetherapie:** innerhalb von 4,5 h nach Beginn der Symptomatik
- **mechanische Thrombektomie** innerhalb von 6 h nach Beginn der Symptomatik mit klinisch relevanten neurologischen Defiziten und großem arteriellem Gefäßver-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

lytische Therapie sollte keine Lyse erfolgen, wenn der Blutdruck nicht auf ≤ 180/110 mmHg gesenkt werden kann. Nach den aktuellen Leitlinien wird eine interventionelle **mechanische Thrombektomie** bei Patienten mit klinisch relevanten neurologischen Defiziten und großem arteriellem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf in einem Zeitfenster bis zu 6 Stunden nach Beginn der Symptome empfohlen. Die Patienten sollen, wenn möglich, mit der medikamentösen Lyse vorbehandelt werden. Bei Basilarisverschlüssen wird eine Kombination der beiden Verfahren empfohlen, ein Zeitfenster nicht benannt.

- **operative Therapie** (EEA, TEA): bei symptomatischer Karotisstenose mit einem Stenosegrad von > 70 %
- **interventionelle Therapie** (PTA, ACI-Stent): mögliche Alternative (Abb. **B-4.6**).

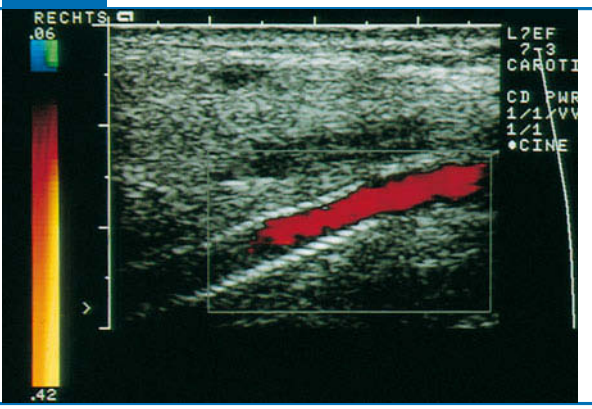
Zusätzliche physiotherapeutische, logopädische und sozialmedizinische Betreuung.

Bei symptomatischer Karotisstenose mit einem Stenosegrad von > 70 % ist eine **interventionelle** oder **operative** Therapie (Eversionsendarteriektomie [EEA] oder TEA) indiziert. Welche Therapie im Einzelnen erfolgt, sollte im interdisziplinären Dialog geklärt werden. Bei strahleninduzierter Stenose, Rezidivstenose oder voroperiertem Hals ist der interventionellen Therapie der Vorzug zu geben (Abb. **B-4.6**).

Neben den medikamentösen Maßnahmen sind entsprechende physiotherapeutische, logopädische und sozialmedizinische Betreuung wesentliche Bestandteile der Therapie.

B-4.6

B-4.6 Stent-Implantation in der A. carotis interna



Stent-Eingang im Farbdopplerlängsschnitt bei 57-jähriger Patientin mit Z. n. Stent-Implantation in der rechten A. carotis interna; langstreckige Stenosierung, vermutlich auf dem Boden einer fibromuskulären Dysplasie.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

Prophylaxe: Ausschaltung der Risikofaktoren, langfristige Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern; bei Vorhofflimmern Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulanzien.

Prophylaxe: Neben der konsequenten Ausschaltung der Risikofaktoren ist bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose (**Primärprophylaxe**) oder zerebrovaskulären Ereignissen (**Sekundärprophylaxe**) eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin (100–300 mg/d) oder alternativ Clopidogrel (75 mg/d) oder im Falle der sekundären Prävention auch mit dem Kombinationspräparat Aspirin/Dipyridamol (25 mg/200 mg 2-mal täglich) indiziert. Bei Vorhoflimmern ist bei fehlenden Kontraindikationen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar) oder den direkten oralen Antikoagulanzien durchzuführen.

Prognose: Die Mortalität beträgt durchschnittlich 25 %.

Prognose: Die Mortalität des ischämischen Schlaganfalls wird mit durchschnittlich 25 % angegeben.

Internet-Links: www.dsg-info.de (Deutsche Schlaganfall Gesellschaft), www.kompetenznetz-schlaganfall.de (Kompetenznetz – Schlaganfall).

4.3.2 Hämorrhagischer Schlaganfall

4.3.2 Hämorrhagischer Schlaganfall

Ätiologie: 15 % der Schlaganfälle sind hämorrhagisch bedingt:
- intrazerebrale Blutung (ca. 50 %) (Abb. **B-4.7**)
- Subarachnoidalblutung (ca. 25 %)
- AV-Malformation
- Sinusvenenthrombose (selten).

Klinik: fokale neurologische Defizite, starke Kopfschmerzen, rascher Bewusstseinsverlust und Meningismus (bei SAB).

Ätiologie: 15 % der Schlaganfälle sind hämorrhagisch bedingt. Etwa 50 % der hämorrhagischen Schlaganfälle entstehen durch eine **intrazerebrale Blutung** (ICB) bei arterieller Hypertonie (Abb. **B-4.7**). 25 % treten im Rahmen einer **Subarachnoidalblutung** (SAB) auf, der meist eine Ruptur intrakranialer Aneurysmen zugrunde liegt. Seltenere Ursachen hämorrhagischer Schlaganfälle sind AV-Malformationen und **Sinusvenenthrombosen** (s. Tab. **B-6.4**).

Klinik: Neben fokal-neurologischen Defiziten zeigen die Patienten häufig starke Kopfschmerzen sowie raschen Bewusstseinsverlust und Koma, bei SAB in vielen Fällen einen Meningismus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-4.7 CT-Befund bei Stammganglienblutung links in loco typico



Diagnostik: Diagnostisch steht die Durchführung einer CT zur Differenzialdiagnose Ischämie/Hämorrhagie im Vordergrund. Eine CTA kann die Blutungsursache zeigen, ergänzend kann eine MRT-Diagnostik mit MR-Angiografie erfolgen. Insbesondere zur Prüfung interventioneller und operativer Therapiemöglichkeiten wird die Diagnostik ggf. mit einer Angiografie abgerundet.

Therapie: Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen neben der Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen sind die Senkung des Hirndrucks (S. 297) und die Kontrolle der arteriellen Hypertonie. Auch hier gilt: Zur Vermeidung sekundärer ischämischer Komplikationen darf der Blutdruck nicht zu radikal gesenkt werden. Bei Aneurysmaruptur kann im geeigneten Fall eine interventionelle oder operative Ausschaltung des Aneurysmas erfolgen. Bei Blutungen aufgrund von Gerinnungsstörungen (z. B. Marcumarblutung) muss die Gerinnung normalisiert werden.

4.4 Durchblutungsstörungen der Nieren

Epidemiologie: Zwischen 15 und 20 % der Urämien entstehen auf dem Boden einer arteriellen Verschlusskrankheit der Nierengefäße. Eine renovaskuläre Hochdruckform liegt in 2–5 % der Fälle einer arteriellen Hypertonie vor.
Patienten mit einer renalen Gefäßerkrankung haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Tod.
Formal können akute und chronische Durchblutungsstörungen mit Funktionsstörungen und kritischer Ischämie unterschieden werden.

4.4.1 Akuter Verschluss der Nierenarterien

Ätiologie: Akute Verschlüsse der Nierenarterien entstehen meist (kardio-)embolisch. In 15–30 % der Fälle sind beide Nierenarterien betroffen.

Klinik: Zunächst kommt es zu heftigen Flankenschmerzen, die mit vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Zeitlich abgesetzt zum akuten Ereignis können sich ein paralytischer Ileus, eine Hämaturie und ein arterieller Hypertonus entwickeln.

Diagnostik: Wichtig ist: daran denken! Bei Vorliegen einer entsprechenden abdominellen Symptomatik muss bei Rhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) oder anderen Herzerkrankungen auch immer an eine Nierenarterienembolie gedacht werden! Die Bestätigung bzw. der Ausschluss erfolgt mithilfe der CTA.

Therapie: Ein interventioneller oder operativer Rekanalisationsversuch kann unternommen werden, kommt aber wegen der uncharakteristischen Symptomatik und der kurzen Ischämietoleranz der Niere häufig zu spät. Die Patienten werden mit Heparin antikoaguliert und mit Vitamin-K-Anatagonisten oder DOAK weiterbehandelt.

Prognose: Häufig bleibt eine Funktionseinschränkung der Niere zurück.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-4.7

Diagnostik: CT oder MRT, ggf. Angiografie.

Therapie:
- Aufrechterhaltung der Vitalfunktion
- Senkung des Hirndrucks
- Kontrolle der arteriellen Hypertonie
- Aneurysmaruptur: interventionelle oder operative Ausschaltung
- Gerinnungsstörungen: Normalisierung der Gerinnung.

4.4 Durchblutungsstörungen der Nieren

Epidemiologie: Eine Urämie entsteht in 15–20 % der Fälle auf dem Boden einer AVK der Nierengefäße.

4.4.1 Akuter Verschluss der Nierenarterien

Ätiologie: meistens (kardio-)embolisch, in 15–30 % der Fälle beidseits.

Klinik:
- heftiger Flankenschmerz
- Übelkeit und Erbrechen
- im Verlauf: paralytischer Ileus, Hämaturie, arterieller Hypertonus.

Diagnostik: Die Bestätigung bzw. der Ausschluss erfolgt mithilfe der CTA.

Therapie: interventionelle oder operative Rekanalisation (kommt häufig zu spät); Heparinisierung.

Prognose: In der Regel bleibt eine Funktionseinschränkung der Niere zurück.

4.4.2 Chronische renale Durchblutungsstörungen – Nierenarterienstenosen (NAST)

4.4.2 Chronische renale Durchblutungsstörungen – Nierenarterienstenosen (NAST)

Ätiologie:
- Atherosklerose (90 %)
- fibromuskuläre Dysplasie (seltener).

Ätiologie: Chronische Ischämien der Niere beruhen in 90 % d. F. auf einer **Atherosklerose**. Die Stenose ist dabei in der Regel ostial (aortennah am Abgang der Nierenarterien) bzw. im proximalen Drittel des Gefäßes lokalisiert. Seltener liegt der NAST eine **fibromuskuläre Dysplasie (FMD)** zugrunde. Hiervon sind überwiegend junge Frauen betroffen, die Stenosen befinden sich dann meist in den mittleren und distalen Abschnitten und in Seitenästen der Nierenarterien.

Klinik: keine charakteristischen Symptome.

Klinik: Wie die arterielle Hypertonie verläuft auch die renovaskuläre Hypertonie ohne charakteristische Symptome ab. Es gibt allerdings wichtige Konstellationen, bei denen an eine NAST gedacht werden muss (s. bei Diagnostik).

Pathomechanismus:
- **chronische** (kompensierte) **Ischämie:** renovaskuläre Hypertonie (Goldblatt-Mechanismus)
- **kritische Ischämie:** progrediente Niereninsuffizienz mit vaskulärer Schrumpfniere.

Pathomechanismus: Die renale Hypoperfusion führt zu einer Steigerung der Reninausschüttung mit konsekutiver Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (**Goldblatt-Mechanismus**). Folge ist eine periphere Vasokonstriktion und eine renale Wasser- und Natriumretention. Kommt es zur **kritischen Ischämie**, kann sich eine vaskuläre Schrumpfniere mit progredienter Niereninsuffizienz entwickeln.

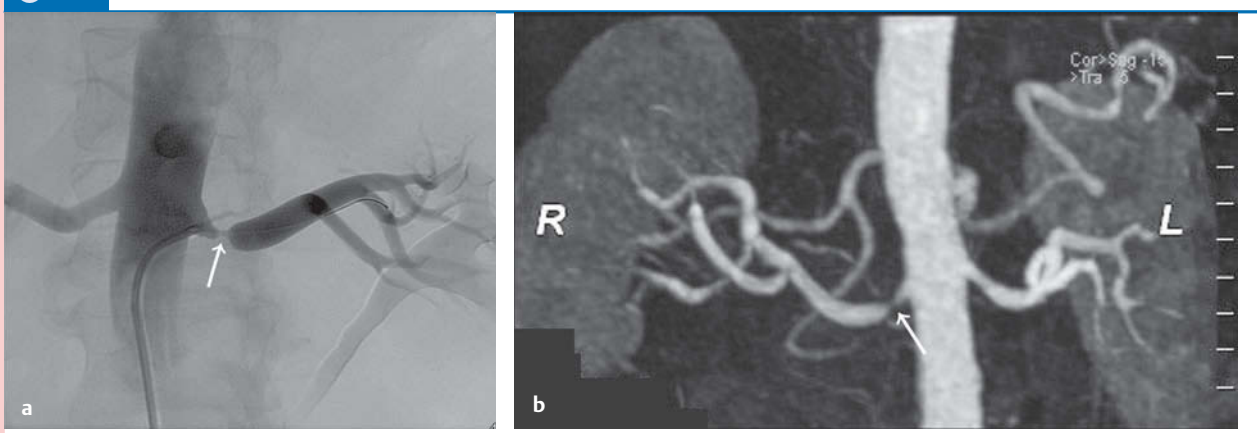
Diagnostik: Bei bestehendem **Risikoprofil** sollte eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden.

Diagnostik: Wichtig ist, dass Patienten mit einem entsprechenden **Risikoprofil** für das Vorliegen einer NAST erkannt werden und eine entsprechende Diagnostik (s. u.) eingeleitet wird.
Bei folgenden Konstellationen muss an eine NAST gedacht werden:
- arterielle Hypertonie bei Patienten jünger als 30 Jahre
- neu diagnostizierte schwere arterielle Hypertonie bei Patienten älter als 55 Jahre
- progrediente (plötzliche oder permanente) Verschlechterung einer bis dato gut eingestellten arteriellen Hypertonie
- therapierefraktäre arterielle Hypertonie (volle Dosis dreier antihypertensiver Medikamente einschließlich eines Diuretikums)
- maligne arterielle Hypertonie mit hypertensiven Organschäden (z. B. Myokardhypertrophie)
- Lungenödeme bei kardial erhaltener systolischer LV-Funktion
- Verschlechterung der Nierenfunktion nach Gabe von ACE- und ATR-Hemmern
- ungeklärte Schrumpfniere bzw. Seitendifferenz der Nierengröße von mehr als 1,5 cm.

- **farbcodierte Duplexsonografie** (Methode der Wahl)
- **MRA** oder **CTA**
- **digitale Subtraktionsangiografie (DSA):** bei begründetem klinischem Verdacht zur geplanten Intervention (Abb. **B-4.8**).

Diagnostisch an erster Stelle steht die **farbcodierte Duplexsonografie**, die eine hohe Sensitivität zum Nachweis einer Nierenarterienstenose aufweist. Aufgrund der aortennahen Lage der atherosklerotischen Stenose ist diese im Gegensatz zur Stenose bei FMD der Ultraschalldiagnostik leichter zugänglich. Alternativ und ergänzend stehen **MRA** oder **CTA** zur Verfügung (Abb. **B-4.8b**). Eine **digitale Subtraktionsangiografie (DSA)** wird nur bei gleichzeitig geplantem therapeutischem Eingriff durchgeführt (Abb. **B-4.8a**).

B-4.8 Chronische Nierenarterienstenose



a DSA-Befund bei hochgradiger Nierenarterienstenose links (Pfeil).
b MRA-Befund bei hochgradiger Nierenarterienstenose rechts (Pfeil).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Ziele der Therapie der Nierenarterienstenose sind die bessere Einstellung der Hypertonie sowie die Verhinderung einer Urämie (Nephroprotektion). Eine interventionelle oder operative Therapie ist angezeigt bei hämodynamisch relevanten Stenosen (Durchmessereinengung > 70 %) und therapierefraktärer Hypertonie, maligner Hypertonie und Hypertonie mit einseitiger Schrumpfniere, bei Patienten mit progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion und beidseitigen höhergradigen Nierenarterienstenosen oder einseitiger Nierenarterienstenose und funktioneller Einzelniere. Schließlich besteht eine Indikation zur Intervention oder Operation bei relevanter Nierenarterienstenose und ätiologisch unklarer Herzinsuffizienz, bzw. Lungenödem und bei instabiler Angina pectoris. **Therapie der Wahl** ist heute die PTA mit Stent-Implantation bei ostialen und atherosklerotischen Stenosen sowie die PTA bei FMD. Ist eine Intervention nicht möglich, kann eine operative Therapie (z. B. aortorenaler Bypass) erfolgen.

Therapie: 2 Therapieziele: Besserung der Hypertonie, Nephroprotektion.
Individuelle Therapie hämodynamisch relevanter Stenosen:
- **PTA mit Stent** (bei ostialer bzw. atherosklerotischer Stenose)
- **PTA** ohne Stent (bei FMD)
- **Bypass** (wenn Intervention nicht möglich).

4.5 Erkrankungen der Viszeralarterien

Erkrankungen der Viszeralarterien betreffen bevorzugt die **A. mesenterica superior**. Das Ursachenspektrum der mesenterialen Durchblutungsstörung ist mit dem der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vergleichbar. Details s. vaskulär und ischämisch bedingte Darmerkrankungen (S. 552).

4.5 Erkrankungen der Viszeralarterien

Betroffen ist v. a. die **A. mesenterica superior**. Näheres s. vaskulär und ischämisch bedingte Darmerkrankungen (S. 552).

4.6 Entzündliche Gefäßerkrankungen

4.6 Entzündliche Gefäßerkrankungen

4.6.1 Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger)

4.6.1 Thrombangiitis obliterans

▶ **Definition.** Die Thrombangiitis obliterans ist eine multilokuläre, segmentale Entzündung kleiner und mittelgroßer Arterien und Venen. Die Entzündung befällt alle Wandschichten (Panangiitis). Betroffen sind bevorzugt die Extremitäten, in der Regel distal der A. poplitea bzw. A. brachialis. Selten wird eine Beteiligung viszeraler, renaler, koronarieller und zerebraler Gefäße beobachtet.

▶ **Definition.**

Epidemiologie: Die Thrombangiitis obliterans ist eine Erkrankung des jungen Mannes. Sie macht insgesamt 2 % der Patienten mit PAVK aus.

Epidemiologie: v. a. junge Männer; ca. 2 % der Patienten mit PAVK.

Ätiologie: Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Es findet sich jedoch ein strenger Bezug zum Nikotinabusus.

Ätiologie: unbekannt; starke Assoziation mit Nikotinabusus.

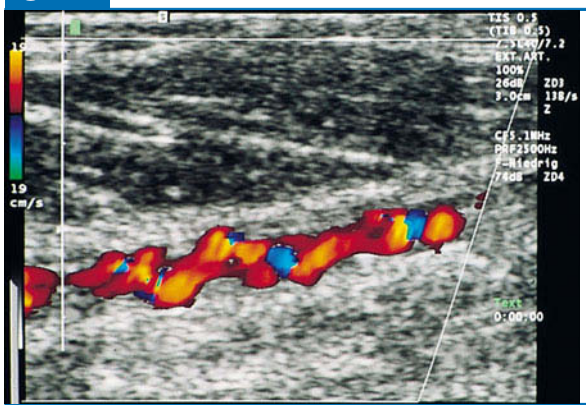
Klinik: Die Erkrankung verläuft in Schüben und führt zu einem thrombotischen Verschluss des Gefäßes. Klinisch stellen sich die Patienten überwiegend mit **ischämischen Ruheschmerzen** und **trophischen Läsionen**, meist an den Akren, vor. Seltener zeigen sie primär eine **Claudicatio intermittens** oder ein **Raynaud-Phänomen** (S. 302). Häufig ist eine Entzündung der oberflächlichen Venen, die als **Thrombophlebitis migrans et saltans** (S. 331) verlaufen kann, nachweisbar.

Klinik: schubhafter Verlauf; häufig ischämische Ruheschmerzen, trophische Störungen; seltener Claudicatio intermittens oder Raynaud-Phänomen. Häufig findet sich eine Entzündung der oberflächlichen Venen.

Diagnostik: Sie wird klinisch anhand der **typischen Trias** peripher lokalisierter arterieller Verschlüsse, Nikotinabusus und Thrombophlebitis gestellt. Spezielle Laborparameter existieren nicht. Bei entsprechender Klinik ist der in Abb. **B-4.9** gezeigte Ultraschallbefund weitgehend beweisend. Die Angiografie, falls sie zur Therapiepla-

Diagnostik:
- klinisch: **typische Trias** (peripher lokalisierte arterielle Verschlüsse, Nikotinabusus und Thrombophlebitis)
- Sonografie (Abb. **B-4.9**)

B-4.9 **Ultraschallbefund bei Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger)**



42-jähriger Patient mit klinisch klassischem Morbus Buerger. Farbdopplersonografische Darstellung der korkenzieherartigen Kollateralen im ursprünglichen Gefäßbett der A. tibialis posterior links.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

B-4.9

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

nung notwendig wird, zeigt peripher lokalisierte, segmentale Verschlüsse mit korkenzieherartigen Kollateralen.

Therapie: Nikotinabstinenz, Prostaglandine (z. B. Iloprost).

Therapie: Die Therapie besteht in einer strikten Nikotinabstinenz sowie in der Behandlung mit Prostaglandinen (bevorzugt Iloprost).

Prognose: Lebenserwartung kaum eingeschränkt; Prognose der Extremität schlecht (20–30 % Amputation/5 Jahre).

Prognose: Während die Lebenserwartung der Patienten nur wenig beeinträchtigt ist, ist die Prognose der Extremität schlecht. In 20–30 % d. F. wird innerhalb von 5 Jahren eine Amputation notwendig.

4.6.2 Vaskulitiden großer Gefäße

Siehe Vaskulitiden großer Gefäße (S. 1393).

4.6.2 Vaskulitiden großer Gefäße

Siehe Vaskulitiden großer Gefäße (S. 1393).

4.7 Akrale Durchblutungsstörungen

Formen: s. Tab. **B-4.4**.

Formen: s. Tab. **B-4.4**.

B-4.4 Übersicht akraler Durchblutungsstörungen

- primäres (idiopathisches) Raynaud-Syndrom
- sekundäres Raynaud-Syndrom
- Akrozyanose (S. 304)
- Erythromelalgie (S. 304)

4.7.1 Raynaud-Syndrom

▶ Synonym. Raynaud-Phänomen

▶ Definition. Das Raynaud-Syndrom ist durch eine episodenhaft auftretende reversible, teils kritische Ischämie der Akren, insbesondere der oberen Extremitäten, gekennzeichnet.

Ätiologie:
- **Primäres Raynaud-Syndrom:** rein vasospastisches Phänomen ohne erkennbare Grunderkrankung
- **Sekundäres Raynaud-Syndrom:** Vasospasmen und Gefäßverschlüsse auf dem Boden einer Grunderkrankung (Tab. **B-4.5**).

Ätiologie: Es werden ein primäres und ein sekundäres Raynaud-Syndrom unterschieden (Tab. **B-4.5**).
- **primäres Raynaud-Syndrom:** Rein vasospastisches Phänomen ohne erkennbare auslösende Grunderkrankung (idiopathisches Raynaud-Syndrom), das bevorzugt junge Frauen betrifft und mehr als 50 % der Fälle mit Raynaud-Phänomen ausmacht.
- **sekundäres Raynaud-Syndrom:** Eine Grunderkrankung führt zu Vasospasmen, Gefäßverschlüssen und Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes (Tab. **B-4.5**).

Pathogenese:
- **primäres Raynaud-Syndrom:** erhöhter Sympathikonus oder erhöhte Empfindlichkeit auf sympathische Reize
- **sekundäres Raynaud-Syndrom:** Gefäßverschlüsse, medikamentös, neurologische Störung.

Pathogenese: Beim **primären** Raynaud-Syndrom wird angenommen, dass ein erhöhter Sympathikotonus oder eine erhöhte Empfindlichkeit der akralen Gefäße auf sympathische Reize zum Vasospasmus mit Einschränkung der akralen Durchblutung führen. Beim **sekundären** Raynaud-Syndrom wird der Vasospasmus durch eine neurologische Grunderkrankung oder medikamentös verursacht oder es liegen Gefäßverschlüsse verschiedenster Ätiologie vor.

Klinik: anfallsweises Auftreten nach Kälte- oder Stressprovokation. Ablauf in **3 Phasen:**
- **Abblassung** (Vasospasmus)
- **zyanotische Blaufärbung** (Dilatation von Kapillaren und Venolen)
- **Rotfärbung** (reaktive Hyperämie mit starken Schmerzen).

Klinik: Das Raynaud-Phänomen tritt **anfallsweise** auf und wird durch Kältereiz (niedrige Außentemperatur, Anfassen kalter Gegenstände) und psychischen Stress ausgelöst. Der Anfall läuft häufig in **3 Phasen** ab: Zunächst kommt es zu einem Vasospasmus der Digitalarterien mit **Abblassung** der Haut, die von Sensibilitätsstörung, Taubheitsgefühl und Parästhesien begleitet wird. Anschließend dilatieren Kapillaren und Venolen, klinisch erscheinen die Finger durch die erhöhte Sauerstoffausschöpfung des Blutes **zyanotisch blau**. Nach Lösen des Spasmus folgt die Phase der reaktiven Hyperämie mit kräftiger, schmerzhafter **Rotfärbung.** Typischerweise sind beim primären Raynaud-Syndrom ausschließlich die Finger 2–5 betroffen, der Daumen ist in der Regel ausgespart (Abb. **B-4.10**). Die Veränderungen finden sich häufig symmetrisch an beiden Händen. Das beschriebene Anfallsmuster kann abortiv ablaufen, die Phasen der reaktiven Hyperämie und/oder Zynose können fehlen.

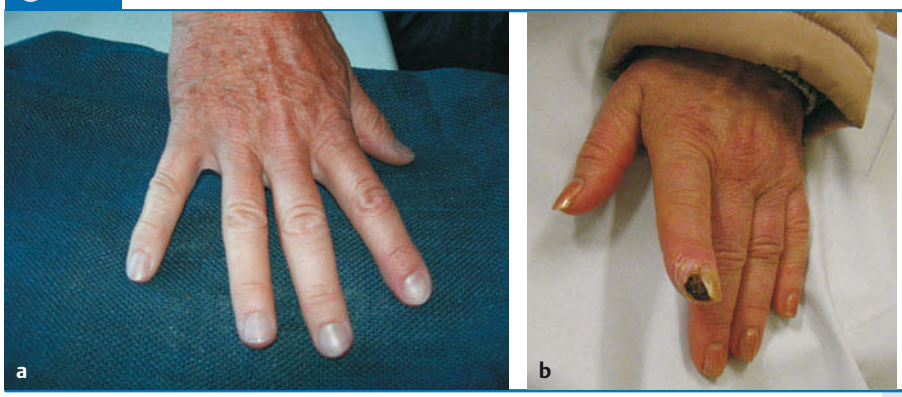
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-4.5 Ursachen des sekundären Raynaud-Syndroms

organische Gefäßveränderungen	■ Kollagenosen: z. B. Lupus erythematodes (S. 1375), Sklerodermie (S. 1381) (s. auch Abb. **B-4.10**), CREST-Syndrom (Tab. **N-3.5**) ■ akrale Gefäßverschlüsse ■ Embolien: kardial, arterioarteriell (stenosierende oder dilatierende Veränderung der A. subclavia bei Schultergürtelkompressionsmechanismus) ■ Morbus Buerger (S. 301) ■ Traumen: stumpf, offen, berufsbedingt: z. B. Hypothenar-Hammer-Syndrom, Vibrationstraumen durch Pressluftbohrer und Kettensägen
neurologische Störungen	■ Störung der autonomen Innervation bei neurologischen Erkrankungen (z. B. Z. n. Schlaganfall) ■ periphere neurologische Erkrankungen: radikuläre Syndrome, Plexusirritationen, periphere Nervenschäden
veränderte Fließeigenschaften des Blutes	■ Hyperviskositätssyndrome (Polycythaemia vera, essenzielle Thrombozythämie, Morbus Waldenström) ■ Kälteagglutininämie ■ Kryofibrinogenämie ■ Kryoglobulinämie
medikamenteninduziert	■ z. B. β-Rezeptoren-Blocker ■ Ergotamin ■ Zytostatika (z. B. Cisplatin)

B-4.10 Raynaud-Phänomen



a Typische Abblassung der Fingerglieder (hier v. a. 3–5) durch Vasospasmus der Digitalarterien.
b Kuppennekrose des linken Zeigefingers bei Sklerodermie.

▶ Merke. Läuft das anfallsweise Geschehen in der beschriebenen Reihenfolge ab, spricht man von einem Tricolore-Phänomen, sind nur einzelne Finger betroffen, von einem Digitus mortuus.

▶ Merke.

Beim sekundären Raynaud-Syndrom finden sich häufig trophische Störungen (v. a. Fingerkuppennekrosen), die beim primären fehlen.

Trophische Störungen nur beim sekundären Raynaud-Syndrom.

Diagnostik: Die klinische Symptomatik lässt sich durch Kälteprovokation auslösen. Der rein vasospastische Charakter des primären Raynaud-Syndroms zeigt sich in der **akralen Oszillografie** (Sägezahnkurven, die sich durch Erwärmen der Finger oder Gabe von Nitro wieder normalisieren), das sekundäre Raynaud-Syndrom, sofern es mit strukturellen Veränderungen einhergeht, durch gedämpfte Signalamplituden mit verzögertem systolischen Pulsanstieg. Mithilfe der **Kapillarmikroskopie** können beim primären Raynaud-Syndrom im Anfall eine verminderte Fließgeschwindigkeit des Blutes und beim sekundären Raynaud-Syndrom morphologische Veränderungen der Kapillaren nachgewiesen werden.
Klinisch muss sorgfältig nach Ursachen für ein sekundäres Raynaud-Syndrom gesucht werden, da das vasospastische Raynaud-Syndrom bei einigen Erkrankungen (z. B. Kollagenosen) der Manifestation der Grunderkrankung um Jahre vorausgehen kann.

Diagnostik:
- Kälteprovokation
- akrale Oszillografie
- Kapillarmikroskopie
- Suche nach Ursachen für ein sekundäres Raynaud-Syndrom.

Therapie: Wichtigste therapeutische Maßnahme ist ein **konsequenter Kälteschutz** der Akren. Medikamentös werden vasodilatierende Pharmaka wie Kalziumantagonisten (Nifedepin, Diltiazem), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sidenafil), α_1-Rezeptorenblocker (z. B. Prazosin), Angiotensin-Typ1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Losartan)

Therapie: Kälteschutz, Kalziumantagonisten, Nitropräparate, ACE-Hemmer; beim sekundären Raynaud-Syndrom Behandlung der Grunderkrankung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

sowie Nitropräparate (auch lokal) eingesetzt. Beim sekundären Raynaud-Syndrom muss eine Behandlung der Grunderkrankung erfolgen.

Prognose: primäres Raynaud-Syndrom gut; sekundäres abhängig von Grunderkrankung.

Prognose: Die Prognose des primären Raynaud-Syndroms ist gut. Beim sekundären Raynaud-Syndrom ist die Prognose abhängig von der Grunderkrankung.

4.7.2 Akrozyanose

4.7.2 Akrozyanose

▶ Definition.

▶ Definition. Phänomenologisch handelt es sich bei der Akrozyanose um eine ausgeprägte Blauverfärbung (Zyanose) der Akren, die auf die angrenzende Extremität (Hand/Fuß und Teile des Unterarms/Unterschenkels) übergreifen kann.

Pathogenese: Die Akrozyanose beruht auf einem verminderten arteriellen Einstrom durch Vasokonstriktion und konsekutiver Dilatation der Kapillaren und Venolen mit vermehrter Sauerstoffausschöpfung. Ursache unklar.
Klinik: persistierende Blaufärbung der Haut.

Pathogenese: Pathogenetisch liegt der Akrozyanose eine Verminderung des arteriellen Einstroms durch Vasokonstriktion und konsekutive Dilatation der Kapillaren und Venolen mit vermehrter Sauerstoffausschöpfung zugrunde. Frauen sind bevorzugt betroffen. Die Ursache der Erkrankung ist unklar.

Klinik: Anders als beim Raynaud-Phänomen persistiert die Blauverfärbung an Akren, Händen, Füßen und evtl. Unterarmen und Unterschenkeln über längere Zeit, der anfallsartige Charakter fehlt. Schmerzsensationen und trophische Störungen fehlen ebenfalls. Die Hautverfärbung kann durch Kälte akzentuiert werden, wird jedoch nicht durch sie ausgelöst.

Therapie: nicht bekannt; gute Prognose.

Therapie: Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Prognose ist gut.

4.7.3 Erythromelalgie

4.7.3 Erythromelalgie

▶ Definition.

▶ Definition. Anfallsweise auftretende, durch Wärme provozierte ausgeprägte Rotfärbung von Akren, Füßen und Händen, die oft mit starken Schmerzen verbunden ist.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Erythromelalgie ist in vielen Punkten das Gegenteil des Raynaud-Syndroms.

Pathogenese: Wärme führt zu einer Vasodilatation mit Hyperämie; Ursache unklar.

Pathogenese: Wärme führt zu einer Vasodilatation mit Hyperämie. Die Erythromelalgie wird sekundär bei der Polycythaemia vera, der Kryoglobulinämie und einigen Formen der Polyneuropathie beobachtet. Die Ursache der Erkrankung ist unklar.

Klinik: durch Wärme provozierte Rötung der Akren, Hände und Füße; oft kombiniert mit starken Schmerzen und Schwellung.

Klinik: Anfallsweise durch Wärme provoziert (erhöhte Außentemperatur, Bettwärme) tritt eine ausgeprägte Rötung von Akren, Händen und Füßen auf, die oft mit quälenden brennenden Schmerzen verbunden ist. Ein Anschwellen der betroffenen Körperteile kann auftreten.

Therapie: Kühlung und ASS.

Therapie: Kühlung und Gabe von Azetylsalizylsäure in höherer Dosierung werden empfohlen.

4.8 Spezielle Aneurysmaformen

4.8 Spezielle Aneurysmaformen

4.8.1 Abdominelles Aortenaneurysma

4.8.1 Abdominelles Aortenaneurysma (AAA)

▶ Definition.

▶ Definition. Ein abdominelles Aortenaneurysma liegt vor, wenn der Gefäßdurchmesser senkrecht zur Gefäßachse bestimmt ≥ 3 cm misst. AAA sind zu 95 % **infrarenal** lokalisiert.

Epidemiologie: häufigste Lokalisation aller Aneurysmaerkrankungen; Prävalenz: alters- und geschlechtsabhängig; häufig Mehrfacherkrankungen.

Epidemiologie: Die infrarenale Aorta zeigt mit mehr als der Hälfte aller Aneurysmaerkrankungen die häufigste Aneurysmalokalisation überhaupt. Die Prävalenz ist alters- und geschlechtsabhängig. Bevorzugt erkranken Männer (> 55 Jahre), deutlich seltener Frauen (> 70 Jahre). Insbesondere bei Männern zeigt sich häufig eine positive Familienanamnese, mit einer im Vergleich zu Kontrollpersonen 2–4-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit, ein Aneurysma zu entwickeln. Häufig sind Aneurysma-Mehrfacherkrankungen: In bis zu 13 % der Fälle finden sich bei Patienten mit einem AAA auch Aneurysmen in anderer Lokalisation, insbesondere im Bereich der thorakalen Aorta und der A. poplitea.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiologie: Bei der Entstehung eines AAA stehen atherosklerotische Prozesse im Vordergrund (s. auch Tab. **B-3.4**). Die abdominelle Aorta besitzt keine Vasa vasorum, sodass bei einer ausgeprägten atherosklerotischen Entwicklung eine Ischämie der Gefäßwand entsteht und den mediadegenerativen Prozess auslöst.

Ätiologie: s. Tab. **B-3.4**.

Klinik und Komplikationen: Die meisten AAA sind **asymptomatisch** und werden zufällig z. B. im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens entdeckt (Abb. **B-4.11**). Bei **symptomatischen** AAA ist Schmerz das häufigste Symptom. Er ist überwiegend im Unterbauch und in den unteren Partien des Rückens lokalisiert und strahlt in das Gesäß, die Leiste und Beine aus. Es handelt sich um einen **„nagenden" Dauerschmerz**, der Stunden und Tage anhält, und sich durch eine Änderung der Körperlage nur wenig beeinflussen lässt.
Die **Ruptur**, gedeckt retroperitoneal (80 %) oder in die freie Bauchhöhle (20 %), akzentuiert die Symptomatik dramatisch. Es können schwere abdominelle und Rückenschmerzen, Druckempfindlichkeit des Abdomens (insbesondere der Aorta selbst) bis hin zur Abwehrspannung, Hypotension und Schock auftreten. Die Ruptur kann, was das klinische Bild anbelangt, mit einer Nierenkolik, einer Divertikulitis oder einer akuten gastrointestinalen Blutung verwechselt werden.
Das Aneurysma kann aus dem Aneurysmabereich abgehende Gefäße wie die A. mesenterica inferior verschließen, wobei bei meist guter Kollateralisation nur selten Symptome entstehen. Zudem kann es aus dem Aneurysma nach peripher embolisieren und je nach Ausmaß der **Embolie** zu chronisch kompensierten oder akut kritischen **Ischämien**, z. B. akuter arterieller Verschluss (S. 291), Blue-Toe-Syndrom, kommen.

Klinik und Komplikationen: Die meisten AAA sind **asymptomatisch** (Zufallsbefund, z. B. bei Abdomensonografie, Abb. **B-4.11**). Bei **symptomatischen** AAA ist Schmerz das häufigste Symptom („nagender" Dauerschmerz). Die **Ruptur**, gedeckt retroperitoneal (80 %) oder in die freie Bauchhöhle, akzentuiert die Symptomatik dramatisch.

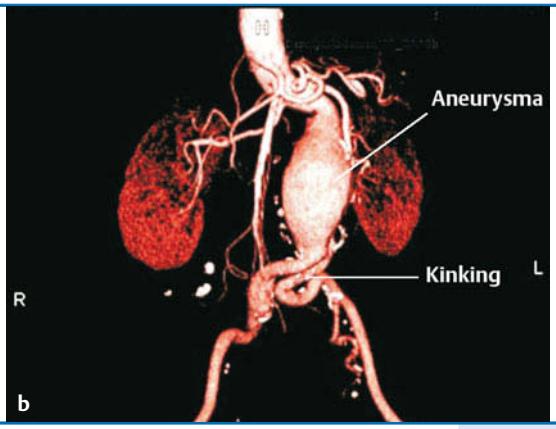
Das Aneurysma kann aus dem Aneurysmabereich abgehende Gefäße (z. B. A. mesenterica inferior) verschließen. Zudem kann es aus dem Aneurysma nach peripher embolisieren.

Diagnostik: Große Aneurysmen (Durchmesser > 5 cm) können in der Regel getastet werden. Das diagnostische Instrument der Wahl ist die **Sonografie**, sowohl was Screening-Untersuchungen, Akutdiagnostik als auch Verlaufskontrollen anbelangt. Sie wird insbesondere in der Akutsituation ergänzt durch die CTA, ggf. durch die MRA (Abb. **B-4.11**).

Diagnostik:
- klinische Untersuchung
- Sonografie
- CTA, MRA.

B-4.11 Abdominelles Aortenaneurysma





a Sonografiebefund eines Aortenaneurysmas mit Abscheidungsthrombus dorsal. (aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)
b CT-Befund (3-D-Rekonstruktion) eines aorto-(uni-)iliakalen Aneurysmas mit starkem Kinking der linken A. iliaca communis.

▶ Merke. Ziel der Diagnostik muss sein, Aneurysmaerkrankung frühzeitig zu erkennen und so rechtzeitig präventiv zu behandeln, dass eine Ruptur und/oder ischämische Komplikationen verhindert werden.

▶ Merke.

Therapie:
- **Konservativ:** Das noch **nicht interventionswürdige AAA** bedarf einer konsequenten sekundären Prävention (ebenso wie die KHK und PAVK). Wichtig ist dabei die Einstellung der arteriellen Hypertonie (β-Rezeptoren-Blocker und ACE-Hemmer gelten als günstig), um das Wachstum des Aneurysmas zu verlangsamen. Auch die anderen Risikofaktoren der Atherosklerose (insbesondere Nikotinkonsum) müssen konsequent behandelt, auf eine begleitende KHK muss geachtet werden (für Patienten mit Aortenaneurysma ist die KHK die die Lebenserwartung bestimmende Erkrankung). Asymptomatische AAA < 4 cm sollten jährlich, > 4 cm halbjährlich sonografisch kontrolliert werden.
- **Operativ/interventionell:** Prinzipiell stehen die operative und interventionelle Therapie (Stentgraft), mit dem Ziel der Aneurysmaausschaltung, zur Verfügung. Eine Indikation zur operativen oder interventionellen Therapie be

Therapie:
- **Konservativ:** Das noch **nicht interventionswürdige AAA** bedarf einer engagierten sekundären Prävention, insbesondere konsequente Blutdruckeinstellung und Behandlung der übrigen vaskulären Risikofaktoren; sonografische Verlaufskontrollen.
- **Operativ** (Rohr- oder Bifurkationsprothese)**/interventionell** (Stentprothese): Aneurysmaausschaltung, wenn Durchmesser > 4,5–5,0 (Frauen) bzw. > 5,0–5,5 cm (Männer) oder wenn symptomatisch. **Hauptkomplikation** nach Stent-Implantation ist die Endoleckage

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

tischen Aneurysma liegt vor, wenn der Gefäßdurchmesser bei Frauen > 4,5–5,0 cm und bei Männern > 5,0–5,5 cm misst bzw. das Aneurysma innerhalb eines Jahres ein Wachstum von ≥ 1,0 cm zeigt. Eine Indikation zum Handeln ist unabhängig vom Durchmesser immer gegeben, wenn das Aneurysma symptomatisch wird. Bei der **operativen Therapie** wird das Aneurysma ausgeschaltet und durch eine Rohr- oder Bifurkationsprothese überbrückt. Bei der **interventionellen Therapie** wird über beide Leistengefäße ein y-förmiger Stentgraft in die Aorta abdominalis vorgebracht und nach Entfaltung das Aneurysma von innen abgedichtet. Um eine Stentprothese platzieren zu können, muss das Aneurysma eine geeignete Anatomie aufweisen. So darf z. B. der Aneurysmahals (Abstand zwischen Abgang der Nierenarterien und Aneurysma) nicht zu kurz sein. 70 % der Aneurysmen sind stentfähig. War diese Methode zunächst nur für nicht operationsfähige Patienten gedacht gewesen, wird sie zunehmend, wann immer es technisch möglich ist, auch bei Patienten verwendet, bei denen keine Bedenken gegen eine Operation bestehen. Der Aorten-Stent bedarf im Gegensatz zur operativ eingebrachten Prothese einer steten Überwachung und Pflege. **Hauptkomplikation** nach Stent-Implantation ist mit ca. 90 % die Endoleckage (= der überbrückte Aneurysmasack wird weiter durchblutet und kann erneut wachsen). Weitere Komplikationen sind Gefäßverschlüsse (ca. 10 %) sowie Spätrupturen (ca. 1 %).

Prognose: Die AAA ist eine progrediente Erkrankung, die Durchmesserzunahme ist abhängig von Ausgangsgröße (im Mittel 4 mm/Jahr); das **Rupturrisiko** korreliert mit dem Durchmesser (0,3– > 20 % pro Jahr); die **Mortalität** der elektiven Operation des AAA liegt bei 4 % und steigt mit dem Alter, bei drohender Ruptur (19 %) bzw. stattgehabter Ruptur (> 50 %).

Prognose: Das AAA ist eine progrediente Erkrankung, wobei die Durchmesserzunahme abhängig von der Ausgangsgröße ist. Das **Rupturrisiko** korreliert streng mit dem Durchmesser des Aneurysmas. Bei einem Durchmesser < 4,0 cm beträgt es 0,3 %, bei ≥ 6 cm steigt das Risiko dramatisch auf Werte > 20 % pro Jahr an. Frauen und Patienten mit einer positiven Familienanamnese haben ein erhöhtes Rupturrisiko. Daher ist es sehr wichtig, den richtigen Zeitpunkt zur präventiven Therapie zu wählen. Die **Mortalität** der elektiven Operation des AAA liegt bei 4 % und steigt im Alter deutlich an. Bei drohender Ruptur liegt sie bei 19 %, bei rupturiertem Aneurysma bei über 50 %.

► Exkurs.

► Exkurs. **Inflammatorisches Aortenaneurysma, Aortitis bzw. Periaortitis chronica:** Das inflammatorische Aortenaneurysma ist eine eigenständige Aortitis unklarer Ätiologie und zählt zu den Großgefäßvaskulitiden. Es zeigt Übergänge zur retroperitonealen Fibrose (Morbus Ormond). Die Erkrankung ist durch einen perivaskulären entzündlichen Pannus gekennzeichnet (Periaortitis). Die Entzündung betrifft insbesondere Media, Adventitia und perivaskuläre Gewebe und befällt bevorzugt die Aorta abdominalis. Eine Erweiterung des Gefäßlumens ist nicht immer anzutreffen. Die Zunahme des Gefäßdurchmessers beruht so zu einem nicht unwesentlichen Teil auf der Zunahme der Wanddicke, Klinisch ist das Krankheitsbild durch die **Trias** abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und eine CRP- oder BSG-Erhöhung gekennzeichnet. Die Therapie erfolgt mit Immunsuppressiva. Bei Größenwachstum gelten dieselben Indikationen zur aktiven Versorgung wie bei nicht inflammatorischen Aneurysmen.

4.8.2 Thorakales Aortenaneurysma

Epidemiologie: 26 % der Aneurysmaerkrankungen betreffen die **Aorta thoracalis**.

Ätiologie: Häufigste Ursache des Aneurysmas im Bereich der aszendierenden Aorta ist die **nicht atherosklerotisch bedingte („idiopathische") Mediadegeneration**, im Bereich der deszendierenden Aorta die **Atherosklerose**.

Klinik und Komplikationen: Mehr als 50 % sind asymptomatisch. Symptome entstehen bei Aorteninsuffizienz oder durch Kompressionen bzw. bei Komplikationen wie Ruptur und Dissektion.

4.8.2 Thorakales Aortenaneurysma

Epidemiologie: 26 % der Aneurysmaerkrankungen betreffen die **Aorta thoracalis**. Jeder 4. Patient weist ein begleitendes abdominelles Aortenaneurysma auf.

Ätiologie: Häufigste Ursache des Aneurysmas im Bereich der **aszendierenden Aorta** ist die **nicht atherosklerotisch bedingte („idiopathische") Mediadegeneration**, während im Bereich der **deszendierenden Aorta** die **Atherosklerose** die führende Rolle spielt. Die Erweiterung der Aorta ascendens kann zu einer Aorteninsuffizienz führen (**annuloaortale Ektasie**). Umgekehrt begünstigt eine Aorteninsuffizienz die Entstehung bzw. Progression eines Aszendensaneurysmas.

Klinik und Komplikationen: Mehr als 50 % der Patienten weisen keine Symptome auf und werden zufällig diagnostiziert. Symptome entstehen bei Aorteninsuffizienz oder durch Kompressionen benachbarter Organe (Schluckbeschwerden, Stridor, Dyspnoe und Husten, obere Einflussstauung sowie Heiserkeit). Stenosierungen der Atemwege führen zu rezidivierenden Pneumonien. Bei schnellem Wachstum, Dissektion und Ruptur treten starke Brust- und Rückenschmerzen auf. Rupturen erfolgen ins Mediastinum, in die linke Pleurahöhle (hämorrhagischer Pleuraerguss), in die Perikardhöhle (Perikardtamponade), in die Speiseröhre oder in die Atemwege. Thromboembolische Komplikationen können alle nachgeschalteten Stromgebiete betreffen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Die Diagnose wird mittels CTA und MRA gestellt. Bei Patienten > 40 Jahren ist wegen der hohen Koinzidenz der KHK eine Beurteilung der Koronargefäße erforderlich, die bei geeigneter Technik bereits mit der CTA erfolgen kann, ggf. ist eine Koronarangiografie erforderlich.

Therapie: Eine Indikation zum **präventiven, operativen Vorgehen** besteht bei einem Aneurysma der Aorta ascendens mit einem Durchmesser > 5,5 cm. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese, beim Marfan-Syndrom sowie bei bikuspider Aortenklappe mit relevanter Aorteninsuffizienz muss ein früheres Eingreifen erwogen werden. Aneurysmen der Aorta descendens werden operativ ab einem Durchmesser > 6,0 cm, interventionell (**Stentgraft**) ab einem Durchmesser > 5,5 cm versorgt, s. Therapie der Aortendissektion (S. 310).

Prognose: Das **mittlere Wachstum** liegt bei 1 mm pro Jahr. Die **Rupturgefahr** liegt bei < 5 cm Durchmesser bei 2 %, bei solchen > 6 cm bei 7 % pro Jahr, die **operative Letalität** bei 5 %. Die **Mortalität** bei Ruptur beträgt bis zu 75 %.

Diagnostik: CTA und MRA; die Koronargefäße können häufig in der CTA mitbeurteilt werden, ggf. kann eine Koronarangiografie (bei operativer Therapie von Patienten > 40 Jahren) erfolgen.
Therapie: Bei Aneurysmen der Aorta ascendens mit einem Durchmesser > 5,5 cm besteht **Operationsindikation** (bei Risikofaktoren bereits ab 4,0 cm). Aneurysmen der Aorta descendens (Indikation bei > 5,5–6,0 cm Durchmesser) können alternativ mit **Stentgrafts** versorgt werden.

Prognose: Die **Rupturgefahr** liegt bei Aneurysmen < 5 cm Durchmesser bei 2 %, bei > 6 cm bei 7 % pro Jahr, die **operative Letalität** bei 5 %.

4.8.3 Poplitea-Aneurysma

4.8.3 Poplitea-Aneurysma

► Definition. Ein Aneurysma der A. poplitea liegt vor, wenn der maximale Durchmesser des Gefäßes, senkrecht zur Gefäßachse gemessen, 12 mm überschreitet.

► Definition.

Epidemiologie: Die A. poplitea ist mit bis zu 12 % der Aneurysmaerkrankungen das dritthäufigste betroffene Gefäß (s. Tab. **B-3.4**). Überwiegend erkranken ältere Männer. Fast die Hälfte der Patienten mit einem Poplitea-Aneurysma zeigen entweder ein Aneurysma der kontralateralen A. poplitea und/oder ein begleitendes abdominelles Aortenaneurysma.

Epidemiologie: s. Tab. **B-3.4**.

Ätiologie: s. auch Tab. **B-3.4**. Meist handelt es sich um atherosklerotisch bedingte Aneurysmen. Falsche Aneurysmen sind selten und kommen posttraumatisch oder als Komplikation operativer Eingriffe vor.

Ätiologie: s. Tab. **B-3.4**.

Klinik und Komplikationen: Mehr als ein Drittel der Patienten mit Poplitea-Aneurysma sind asymptomatisch. Symptome treten gehäuft bei Durchmessern > 3 cm auf, meist unter dem Bild eines akuten thrombotischen Verschlusses (ca. 30 %), einer peripheren Embolie (20 %), eines Kompressionssyndroms der V. poplitea (funktionelle oder thrombotische venöse Abflussstörung) oder des N. tibialis, oder einer Ruptur (dann häufig verbunden mit dem Bild eines akuten Verschlusses).

Klinik und Komplikationen: Meist wird das Aneurysma ab einem Durchmesser > 3 cm symptomatisch mit dem Bild eines akuten thrombotischen Verschlusses, einer peripheren Embolie, eines Kompressionssyndroms oder einer Ruptur.

► Merke. Das grundlegende klinische Problem des Poplitea-Aneurysmas ist der thrombotische Verschluss des Aneurysmas mit konsekutivem Verschluss der Unterschenkelgefäße und akuter kritischer Extremitätenischämie.

► Merke.

Diagnostik: Die Diagnostik erfolgt mittels Sonografie. Eine Angiografie (MR-Angiografie, ggf. DSA) kann für die präzise Beurteilung der Abstromsituation an den Unterschenkelgefäßen („run-off") notwendig sein.

Diagnostik: Die Diagnostik erfolgt mittels Sonografie; ggf. Angiografie.

Therapie und Prognose: Eine Indikation zur **präventiven Operation** besteht bei symptomatischen (größenunabhängig), „kinkenden" Aneurysmen sowie bei einem Durchmesser > 2 cm. Die **operative Therapie** besteht in der Ausschaltung des Aneurysmas und in der Anlage eines Bypass-Systems (Venengraft). Der Abstrom („run-off") kann durch eine Lyse-Therapie der Unterschenkelarterien insbesondere in der akuten Situation verbessert werden. Popliteaaneurysmen können wie Aortenaneurysmen in geeigneten Fällen auch mit Stentgrafts versorgt werden.
Tritt ein thrombotischer Verschluss auf, ist die **Komplikationsrate** der Notfalltherapie hoch. Die Amputationsrate liegt bei bis zu 30 %, die Sterblichkeit bei bis zu 5 %. Komplikationen entstehen vor allen Dingen durch die hohe Komorbidität, die Patienten mit Aneurysmen aufweisen. Dagegen ist die **Komplikationsrate** elektiver Eingriffe gering.

Therapie: Eine Indikation zum aktiven Vorgehen besteht bei symptomatischem Aneurysma und einem Durchmesser > 2 cm. Die **operative Therapie** besteht in der Ausschaltung des Aneurysmas und in der Anlage eines Bypass-Systems (Venengraft), ggf. Lysetherapie der Unterschenkelgefäße bei akutem Verschluss. Popliteaaneurysmen können wie Aortenaneurysmen in geeigneten Fällen auch mit Stentgrafts versorgt werden.
Die **Komplikationsrate** elektiver Eingriffe ist gering, bei thrombotischem Verschluss mit durchzuführender Notfalltherapie jedoch hoch.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Aneurysmen der viszeralen, renalen und zerebrovaskulären Gefäße sind eher selten.

4.8.4 Aneurysmen anderer Lokalisation

Aneurysmen der viszeralen, renalen und zerebrovaskulären Gefäße sind eher selten.

Viszerale Aneurysmen (z. B. der Aa. lienales) treten bevorzugt bei Frauen auf und finden sich nicht selten bei komplexen hereditären Krankheitsbildern. Bei chronischen Pankreatitiden kann es zu Pseudoaneurysmen der A. lienalis kommen. Die Aneurysmen rupturieren meist gedeckt ins Retroperitoneum. Die Ruptur ist von Gefäßverschlüssen begleitet.

Aneurysmen der zerebrovaskulären Gefäße finden sich meist intrakranial. Ihre Ruptur kann zu Subarachnoidalblutungen (SAB) und intrazerebralen Blutungen führen. Neben den entsprechenden Symptomen einer SAB und **eines** hämorrhagischen **Insultes** bei intrazerebraler Blutung sind die Patienten insbesondere durch die Steigerung des Hirndrucks (S. 298) bedroht.

Aneurysma spurium der Leistenregion

Aneurysma spurium der Leistenregion

► Definition.

► Definition. Unter einem Aneurysma spurium versteht man einen perivaskulären, mit dem Gefäßlumen über einen Gefäßwanddefekt kommunizierenden, durchbluteten Hohlraum, vgl. auch Veränderungen der Gefäßstruktur (S. 283). Ein Aneurysma im strengen Sinn liegt somit nicht vor, es handelt sich vielmehr um eine gedeckte Ruptur. Häufigste Lokalisation sind Leistenarterien.

Ätiologie: meist Komplikation eines diagnostischen oder interventionellen Eingriffs.

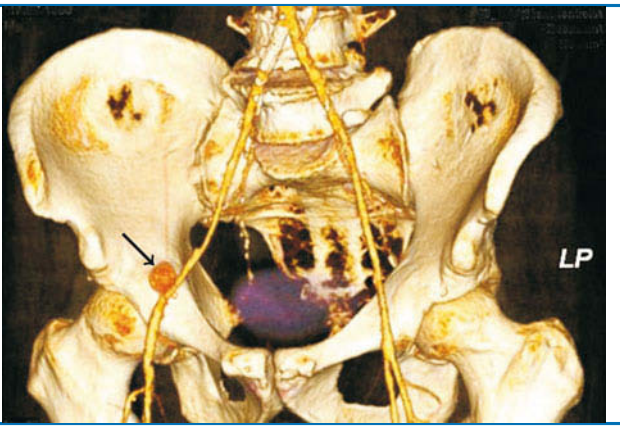
Ätiologie: Beim Aneurysma spurium der A. femoralis handelt es sich meist um eine Komplikation eines diagnostischen oder interventionellen Eingriffs (z. B. nach Gefäßpunktion) oder eines nicht iatrogenen Gefäßtraumas.

Klinik: schlagartige druckschmerzhafte Schwellung der Leistenregion (Abb. **B-4.12**).

Klinik: Meist entwickelt sich das Krankheitsbild in den ersten 24 h nach nach dem Eingriff oder dem Trauma, selten später (bis zu 1 Woche). Die Patienten klagen über eine **schlagartig** entstandene **druckschmerzhafte Schwellung der Leistenregion** (Abb. **B-4.12**).

⊙ B-4.12

⊙ B-4.12 **CTA-3-D-Rekonstruktion eines Aneurysma spurium in der Leistenregion (Pfeil)**



Diagnostik: Die klinische Diagnose wird mit der **farbcodierten Duplexsonografie** gesichert.

Diagnostik: Auskultatorisch zeigt sich über der Leistenregion der Befund eines unreinen Aortenvitiums (lautes spindelförmiges gemischtfrequentes Systolikum, leises hochfrequentes Sofortdiastolikum), der pathognomonisch ist. Die Diagnose wird mit der **farbcodierten Duplexsonografie** gesichert, die eine oder auch mehrere durchblutete perivaskuläre Höhlen („Fuchsbau") zeigt, die über einen Aneurysmastiel mit einem normalkalibrigen Gefäß in Verbindung stehen. Häufig sind bei der Erstdiagnose Teile des Aneurysmas bereits thrombosiert.

Therapie: Aneurysmen < 2 cm Durchmesser bedürfen i. d. R. keiner aktiven Therapie, sie thrombosieren spontan. Größere Aneurysmen werden sonografisch geführt manuell komprimiert oder durch Injektion von Thrombin verschlossen.

Therapie: Aneurysmen < 2 cm Durchmesser bedürfen i. d. R. keiner aktiven Therapie, sondern thrombosieren in den nächsten 2 Monaten spontan (ggf. Antikoagulation zurückfahren). Größere Aneurysmen werden sonografisch geführt manuell komprimiert. Gelingt dies nicht, kann das Aneurysma durch eine ebenfalls sonografisch geführte Injektion von Thrombin verschlossen werden. Äußerst selten ist eine operative Versorgung notwendig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.9 Spezielle Dissektionsformen

4.9.1 Thorakale Aortendissektion

Epidemiologie: Die Dissektion der thorakalen Aorta ist das klassische Krankheitsbild aus dem Formenkreis der Dissektionen. Sie kann in einem dilatierten, d. h. in einem Aneurysma dissecans (S. 281), wie auch in einem nicht dilatierten Gefäßabschnitt auftreten. Ihre **Inzidenz** beträgt 2,9/100 000 Einwohner und Jahr. Sie ist vor allen Dingen eine Erkrankung des 6. und 7. Lebensjahrzehnts mit einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts (2 : 1). 75 % der Patienten weisen anamnestisch eine arterielle Hypertonie auf. 65 % der Aortendissektionen beginnen in der Aorta ascendens, 20 % in der Aorta descendens, 10 % im Bogen und 5 % abdominell.

Klassifikation: Zur Einteilung der thorakalen Aortendissektion werden die Klassifikation nach Stanford (Stanford A und B) sowie die ältere Klassifikation nach deBakey (deBakey I, II und III) verwendet. Entscheidend für die Prognose der thorakalen Aortendissektion ist die Beteiligung der Aorta ascendens. Dieser Tatsache tragen die beiden Klassifikationen Rechnung (Abb. **B-4.13**).

4.9 Spezielle Dissektionsformen

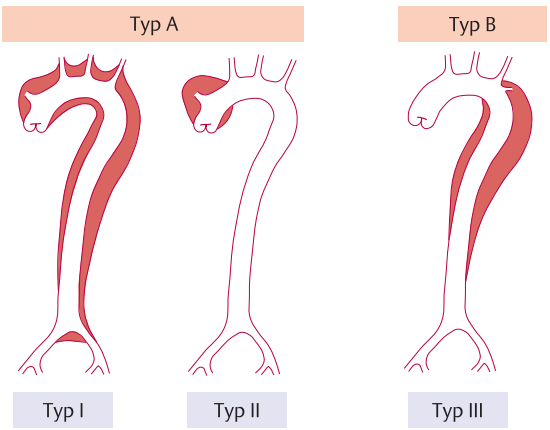
4.9.1 Thorakale Aortendissektion

Epidemiologie: Die thorakale Aortendissektion ist das klassische Krankheitsbild aus dem Formenkreis der Dissektionen. Die **Inzidenz** beträgt 2,9/100 000 Einwohner pro Jahr. Es handelt sich um eine Erkrankung des 6. und 7. Lebensjahrzehnts mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts. 65 % der Aortendissektionen beginnen in der Aorta ascendens.

Klassifikation: zur Einteilung der thorakalen Aortendissektion nach Stanford und deBakey s. Abb. **B-4.13**.

B-4.13 Klassifikation der thorakalen Aortendissektion nach Stanford und deBakey

Stanford-Klassifikation



DeBakey-Klassifikation

Stanford A und **deBakey I und II** zeigen die Beteiligung der Aorta ascendens an. Stanford A zeigt die Erkrankung der Aorta ascendens ohne Angabe über das Ausmaß der Beteiligung der distalen Aortenabschnitte an. Die ältere Einteilung nach deBakey differenziert bei einem Ausgangspunkt der Dissektion in der Aorta ascendens je nach Ausdehnung den Typ I, wenn die Dissektion die gesamte Aorta – u. U. bis in die Beckengefäße – erfasst, vom Typ II, wenn ausschließlich die Aorta ascendens betroffen ist.
Als **Stanford Typ B** und **deBakey Typ III** werden alle Dissektionen der thorakalen Aorta klassifiziert, die nicht die Aorta ascendens beteiligen. In aller Regel handelt es sich dabei um Dissektionen der Aorta descendens. Eine isolierte Dissektion des Arcus ist wie eine Beteiligung des Arcus an einer Dissektion der Aorta descendens ebenfalls eine Dissektion Typ B bzw. Typ III.

Klinik: Leitsymptom ist der **plötzlich mit voller Intensität einsetzende, vernichtende Schmerz**, der je nach Lokalisation der Dissektion hinter dem Brustbein, zwischen den Schulterblättern sowie im Rücken lokalisiert sein kann. Der Schmerz kann entsprechend dem anatomischen Fortschreiten der Dissektion wandern (z. B. von retrosternal zum Rücken). Neben dem Schmerz können sich eine Reihe von Symptomen zeigen, die durch Gefäßverschlüsse, Kompression umgebender Strukturen oder Einbruch in verschiedenen Strukturen entstehen (Tab. **B-4.6**).

Klinik: Leitsymptom ist der **plötzlich mit voller Intensität einsetzende, vernichtende Schmerz**, der je nach Lokalisation der Dissektion hinter dem Brustbein, zwischen den Schulterblättern sowie im Rücken lokalisiert sein kann. Weitere mögliche Symptome zeigt Tab. **B-4.6**.

▶ Merke. Tritt bei der Aortendissektion eine Hypotension bzw. ein Schock auf, kann dies durch einen Volumenmangel (Sequestration von Blut in der Gefäßwand, gedeckte oder freie Ruptur), ein Herzversagen bei akuter Aorteninsuffizienz, eine Perikardtamponade oder vasovagal bedingt sein.

▶ Merke.

Diagnostik: Wesentlich bei der Diagnostik der Aortendissektion ist es, an das Krankheitsbild zu denken! Die Diagnose wird mittels CTA und/oder transösophagealer Echokardiografie (TEE) oder auch MRA gestellt. Ein transthorakales Echo (TTE) beweist eine klinisch diagnostizierte Aorteninsuffizienz bzw. Perikardtamponade und kann erste Hinweise auf die vermutete Dissektion bringen. CTA und MRA zeigen neben der Lokalisation und Ausdehnung auch mögliche Kompressionen benachbarter Strukturen bei gedeckter und offener Ruptur. Die Beteiligung der extrakranialen hirnversorgenden wie auch der viszeralen Gefäße kann sonografisch diagnostiziert werden.

Diagnostik: Wesentlich bei der Diagnostik der Aortendissektion ist es, an das Krankheitsbild zu denken! Die Diagnose wird mittels CTA, transösophagealer Echokardiografie (TEE) oder auch MRA gestellt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-4.6 Weitere Symptome bei thorakalem Aortenaneurysma und -dissektion (neben dem Leitsymptom Schmerz)

Ursachen	klinische Symptome
statische und dynamische Stenosen oder Verschlüsse von Gefäßen	**kritische Ischämie im betroffenen Versorgungsgebiet**
■ Verlegung der aus dem Aortenbogen abgehenden hirnversorgenden Gefäße (6 %)	■ Sprachstörungen, Halbseitenlähmung, Bewusstlosigkeit
■ Versorgung des Rückenmarks durch die jeweiligen Aa. intercostales unterbrochen	■ Querschnittslähmung (Paraplegie)
■ Verschluss des Truncus coeliacus	■ Leberuntergang (zunächst nur laborchemisch erkennbar)
■ Verlegung des A. mesenterica superior (3–5 %)	■ akute Darmischämie mit zunächst uncharakteristischen abdominellen Symptomen bis hin zum Bild eines akuten Abdomens
■ Verschluss einer Nierenarterie (5–8 %)	■ heftige abdominelle Symptomatik, der zeitversetzt Oligurie und Anurie folgen
■ akute Verschluss-Syndrome an den Extremitäten (12 %)	■ Blutdruckdifferenz, Leriche-Syndrom
Kompressionen oder Klappeninsuffizienz	
■ V. cava superior	■ obere Einflussstauung
■ obere Atemwege	■ Bronchialobstruktion
■ N. recurrens	■ Stimmbandlähmung
■ sympathisches oberes zervikales Ganglion	■ Horner-Syndrom
■ Dilatation des Aortenklappenringes	■ akut schwere Aorteninsuffizienz möglich, die ein Herzversagen nach sich ziehen kann
Ruptur in angrenzende Organe	
■ Perikard	■ Perikardtamponade mit Hypotension, Dyspnoe, Tachykardie, oberer Einflussstauung, Pulsus paradoxus
■ Pleura	■ hämorrhagischer Erguss, Hämoptoe
■ Ösophagus	■ Hämatemesis
■ Mediastinum	■ Kompression des linken Vorhofs mit Symptomen wie bei Perikardtamponade

Wichtig ist es, elektrokardiografisch eine Beteiligung der Koronarien zu erkennen. (Liegt ein akutes Koronarsyndrom durch Verlegung der Koronararterien vor?)
Der Pulsstatus zeigt eine mögliche Beteiligung der Extremitäten und weist weiterhin über den Nachweis eines Pulsus paradoxus auf eine hämodynamisch relevante Perikardtamponade hin. Ein Sofortdiastolikum sowie eine große Blutdruckamplitude sind charakteristisch für eine Aorteninsuffizienz.

Therapie: Akutversorgung: Die Aortendissektion ist ein Notfall (Mortalität bei Stanford Typ A beträgt 1 % pro Stunde!). Die Akutversorgung hat die Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse und die Schmerzbekämpfung zum Ziel.
Therapieziele sind die Verhinderung von Ruptur und Tamponade, die Behebung lokaler Ischämien sowie bei erfolgter Ruptur die Wiederherstellung der Integrität des Gefäßes. Bei Aortendissektionen **Stanford Typ A** bzw. **deBakey I und II** besteht **immer** eine **Operationsindikation**.

Therapie: Akutversorgung: Die Aortendissektion ist ein Notfall (Mortalität bei Stanford Typ A beträgt 1 % pro Stunde!). Die Akutversorgung hat die Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse (Normotension bei Hypertension, Schockbehandlung) sowie die Schmerzbekämpfung während der Notfalldiagnostik bis zur definitiven Therapie zum Ziel.
Therapieziele sind die Verhinderung von Ruptur und Tamponade, die Behebung lokaler Ischämien sowie bei erfolgter Ruptur die Wiederherstellung der Integrität des Gefäßes. Bei Aortendissektionen **Stanford Typ A, bzw. deBakey I und II** besteht **immer** eine **Operationsindikation**. Dabei wird die Aorta ascendens durch eine Prothese ersetzt (bei beeinträchtigter Aortenklappe zusätzlich klappentragende Prothese bzw. Reinsertion der Nativklappen in die Prothese). Dissektionsmembranen im Arcus und der Aorta descendens werden belassen, sofern keine Verlegung von Gefäßabgängen vorliegt. Ist dies der Fall, kann in der Aorta descendens die Membran interventionell gefenstert und der freie Zufluss zum abgehenden Gefäß durch einen Stent gesichert werden. Im Arcus aortae muss in diesen Fällen eine operative Versorgung erfolgen.

Die **Dissektion der Aorta descendens** wird primär **konservativ** behandelt (Blutdruckkontrolle).

Die **Dissektion der Aorta descendens** wird primär **konservativ** behandelt (Blutdruckkontrolle). Eine Indikation zum aktiven Vorgehen ist bei persistierenden Schmerzen, Ruptur und ischämischen Komplikation gegeben. Die Versorgung der Aorta descendens kann auch über einen Stentgraft erfolgen.

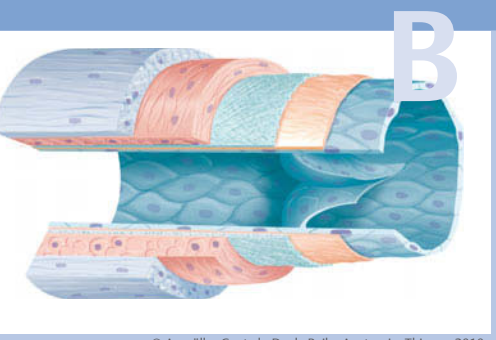
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Klinischer Fall. Ein 55-jähriger Mechaniker fühlt sich beim morgendlichen Arbeitsantritt um 6:00 Uhr nicht wohl. Er empfindet einen dumpfen Brustschmerz. Vor 1 Jahr erfolgte bei ihm, nachdem er rezidivierend belastungsabhängige Angina-pectoris-Beschwerden verspürt hatte, eine Stent-Implantation bei hochgradiger RIVA-Stenose. Auf dem Weg zur Werkbank wird der Patient kaltschweißig und kollabiert. Der herbeigerufene Notarzt bringt den Patienten unter der Verdachtsdiagnose Myokardinfarkt direkt in das Katheterlabor des nahe gelegenen Universitätsklinikums. Hier zeigt das Ruhe-EKG keine Besonderheiten, das Troponin I ist negativ, die Brustschmerzen haben allerdings zugenommen und sind von der Qualität ähnlich wie die Belastungsangina vor 1 Jahr. Daraufhin wird unter der Verdachtsdiagnose eines akuten Koronar-Syndroms eine **Herzkatheteruntersuchung** durchgeführt, die ein gutes Ergebnis nach Stent-Implantation des RIVA sowie lediglich Wandunregelmäßigkeiten in den übrigen Gefäßen zeigt. Der Patient wird auf Normalstation verlegt, eine echokardiografische Untersuchung angemeldet. Nachdem der Patient nach 6 Stunden wieder aufstehen kann, kollabiert er auf dem Weg zum Kaffeeautomaten erneut und wird auf die Intensivstation gebracht. Die dort sofort durchgeführte **echokardiografische Untersuchung** zeigt einen systolisch 2 cm messenden Perikarderguss. Unter der Verdachtsdiagnose Aortendissektion wird notfallmäßig ein **CT** durchgeführt. Es bestätigt die Verdachtsdiagnose: eine Aortendissektion Typ Stanford A wird dokumentiert. Der Patient wird in die Kardiochirurgie verlegt und sofort notfallmäßig operiert. Es erfolgte ein Ersatz der Aorta ascendens, die Aortenklappen werden reinseriert (resuspendiert, Operation nach David). Der postoperative Verlauf gestaltet sich komplikationslos.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Aumüller G. et al.: Duale Reihe Anatomie. Thieme; 2010.

5 Erkrankungen der Venen – allgemeiner Teil

5.1 Einleitung 312
5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße . . 312

5.1 Einleitung

Bei bis zu 80 % der Bevölkerung der Industrienationen zeigen sich leichtere Formen von Venenerkrankungen.
Im Zentrum der Pathophysiologie steht die **ambulatorische venöse Hypertonie** infolge einer **gestörten Klappenfunktion** und/oder eines **persistierenden Abflusshindernisses**.
Wichtige Erkrankungen sind:
- primäre Varikose
- Phlebothrombose
- postthrombotisches Syndrom
- Thrombophlebitis
- chronisch venöse Insuffizienz.

5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße

5.2.1 Anatomie der Venenwand

Die venöse Gefäßwand besitzt wie die arterielle einen **dreischichtigen Aufbau**, ist aber deutlich dünner.
Ihre Dicke ist an den lokalen Druck angepasst.

Durch Duplikatur der **Intima** entstehen die paarigen **Venenklappen**, die einen venösen Transport lediglich zum Herzen hin zulassen.

► Merke.

Die **Media** regelt über spiralförmig angeordnete Muskelfasern und elastische Netzstrukturen den **Gefäßtonus**.

Die **Adventitia** dient der **mechanischen Stabilisierung**.

5.2.2 Der besondere Aufbau des Venensystems der Extremitäten

► Merke.

5.1 Einleitung

Erkrankungen der Venen sind ausgesprochen häufig und zählen zu den Volkskrankheiten. Sie betreffen vornehmlich die unteren Extremitäten. Im Zentrum der Pathophysiologie steht die **ambulatorische venöse Hypertonie** infolge einer **gestörte Klappenfunktion** und/oder eines **persistierenden Abflusshindernisses**. Neben der **primären Varikose** zählen die **Phlebothrombose** (S. 321) (tiefe Venenthrombose, TVT) mit der Frühkomplikation der Lungenarterienembolie und der Spätkomplikation des **postthrombotischen Syndroms**, PTS (S. 331), die **Thrombophlebitis** (S. 330) und die **chronisch venöse Insuffizienz**, CVI (S. 333), zu den klassischen venösen Krankheitsbildern.

5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße

5.2.1 Anatomie der Venenwand

Die Wand venöser Gefäße ist wie die der arteriellen dreischichtig, jedoch dünner aufgebaut.
Die Dicke der Venenwand ist an den lokal herrschenden Blutdruck angepasst. So zeigen die Venen der unteren Extremitäten, die im Stehen sowie beim Einsatz der Muskelpumpe die höchsten Drücke im Venensystem aufweisen, die größten Wanddicken.
Die **Tunica intima** der Venen ist vom Grundaufbau dem der Arterien vergleichbar. Eine Besonderheit venöser Gefäße sind die **Venenklappen**, die eine durch kollagene Fasergeflechte verstärkte Duplikatur der Intima darstellen. Die Form der jeweils 2 gegenüberliegenden Venenklappen ist taschenförmig und so ausgerichtet, dass ein **venöser Transport** nur zum Herzen hin erfolgen kann. Voraussetzung für einen suffizienten Transport ist eine an die Größe der Klappen angepasste Gefäßweite.

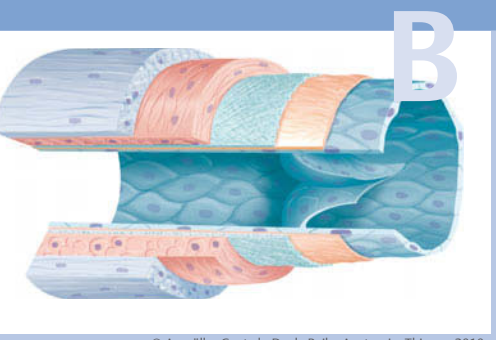
► Merke. Venenklappen finden sich regelhaft in Extremitäten- und Halsvenen. Sie fehlen in aller Regel in den Vv. cavae superior und inferior, den Becken-, Organ- und Muskelvenen.

Die **Tunica media** weist in den mittelgroßen und kleinen Venen spiralförmig angeordnete Bündel aus glatter Muskulatur auf, die mit elastischen Netzen und kollagenen Fasern verwoben sind, über die der **Tonus** des venösen Gefäßes reguliert wird.
Aufgabe der **Tunica adventitia** ist es, die auf die Venen von außen einwirkenden Kräfte aufzufangen und zu garantieren, dass z. B. herznahe Venen und die Venen im Gelenkbereich (Gelenkpumpe) nicht kollabieren.

5.2.2 Der besondere Aufbau des Venensystems der Extremitäten

► Merke. An den Extremitäten werden ein **oberflächliches** und ein **tiefes Venensystem** unterschieden, die durch die Fascia superficialis voneinander getrennt sind. Das oberflächliche Venensystem wird auch als epi-, supra- und extrafasziales, das tiefe Venensystem als subfasziales oder Leitvenensystem bezeichnet. Oberflächliches und tiefes Venensystem stehen durch Venen, die die Faszie durchbohren, miteinander in Verbindung (Vv. perforantes, Perforatoren, transfasziales Venensystem) (Abb. **B-5.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Aumüller G. et al.: Duale Reihe Anatomie. Thieme; 2010.

5 Erkrankungen der Venen – allgemeiner Teil

5.1 Einleitung 312
5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße . . 312

5.1 Einleitung

Bei bis zu 80 % der Bevölkerung der Industrienationen zeigen sich leichtere Formen von Venenerkrankungen.
Im Zentrum der Pathophysiologie steht die **ambulatorische venöse Hypertonie** infolge einer **gestörten Klappenfunktion** und/oder eines **persistierenden Abflusshindernisses**.
Wichtige Erkrankungen sind:
- primäre Varikose
- Phlebothrombose
- postthrombotisches Syndrom
- Thrombophlebitis
- chronisch venöse Insuffizienz.

5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße

5.2.1 Anatomie der Venenwand

Die venöse Gefäßwand besitzt wie die arterielle einen **dreischichtigen Aufbau**, ist aber deutlich dünner.
Ihre Dicke ist an den lokalen Druck angepasst.

Durch Duplikatur der **Intima** entstehen die paarigen **Venenklappen**, die einen venösen Transport lediglich zum Herzen hin zulassen.

► Merke.

Die **Media** regelt über spiralförmig angeordnete Muskelfasern und elastische Netzstrukturen den **Gefäßtonus**.

Die **Adventitia** dient der **mechanischen Stabilisierung**.

5.2.2 Der besondere Aufbau des Venensystems der Extremitäten

► Merke.

5.1 Einleitung

Erkrankungen der Venen sind ausgesprochen häufig und zählen zu den Volkskrankheiten. Sie betreffen vornehmlich die unteren Extremitäten. Im Zentrum der Pathophysiologie steht die **ambulatorische venöse Hypertonie** infolge einer **gestörte Klappenfunktion** und/oder eines **persistierenden Abflusshindernisses**. Neben der **primären Varikose** zählen die **Phlebothrombose** (S. 321) (tiefe Venenthrombose, TVT) mit der Frühkomplikation der Lungenarterienembolie und der Spätkomplikation des **postthrombotischen Syndroms**, PTS (S. 331), die **Thrombophlebitis** (S. 330) und die **chronisch venöse Insuffizienz**, CVI (S. 333), zu den klassischen venösen Krankheitsbildern.

5.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten venöser Gefäße

5.2.1 Anatomie der Venenwand

Die Wand venöser Gefäße ist wie die der arteriellen dreischichtig, jedoch dünner aufgebaut.
Die Dicke der Venenwand ist an den lokal herrschenden Blutdruck angepasst. So zeigen die Venen der unteren Extremitäten, die im Stehen sowie beim Einsatz der Muskelpumpe die höchsten Drücke im Venensystem aufweisen, die größten Wanddicken.
Die **Tunica intima** der Venen ist vom Grundaufbau dem der Arterien vergleichbar. Eine Besonderheit venöser Gefäße sind die **Venenklappen**, die eine durch kollagene Fasergeflechte verstärkte Duplikatur der Intima darstellen. Die Form der jeweils 2 gegenüberliegenden Venenklappen ist taschenförmig und so ausgerichtet, dass ein **venöser Transport** nur zum Herzen hin erfolgen kann. Voraussetzung für einen suffizienten Transport ist eine an die Größe der Klappen angepasste Gefäßweite.

► Merke. Venenklappen finden sich regelhaft in Extremitäten- und Halsvenen. Sie fehlen in aller Regel in den Vv. cavae superior und inferior, den Becken-, Organ- und Muskelvenen.

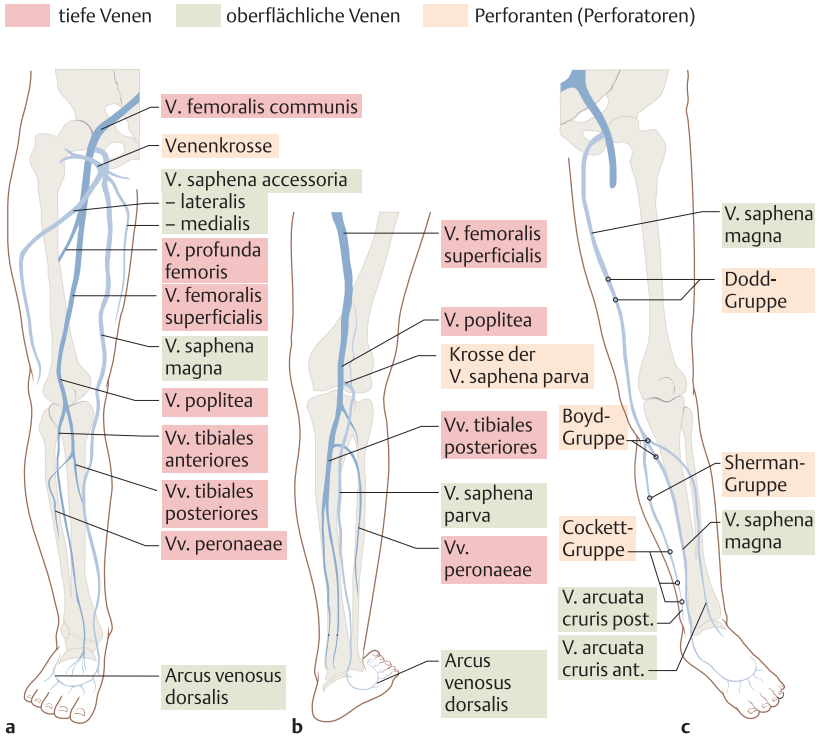
Die **Tunica media** weist in den mittelgroßen und kleinen Venen spiralförmig angeordnete Bündel aus glatter Muskulatur auf, die mit elastischen Netzen und kollagenen Fasern verwoben sind, über die der **Tonus** des venösen Gefäßes reguliert wird.
Aufgabe der **Tunica adventitia** ist es, die auf die Venen von außen einwirkenden Kräfte aufzufangen und zu garantieren, dass z. B. herznahe Venen und die Venen im Gelenkbereich (Gelenkpumpe) nicht kollabieren.

5.2.2 Der besondere Aufbau des Venensystems der Extremitäten

► Merke. An den Extremitäten werden ein **oberflächliches** und ein **tiefes Venensystem** unterschieden, die durch die Fascia superficialis voneinander getrennt sind. Das oberflächliche Venensystem wird auch als epi-, supra- und extrafasziales, das tiefe Venensystem als subfasziales oder Leitvenensystem bezeichnet. Oberflächliches und tiefes Venensystem stehen durch Venen, die die Faszie durchbohren, miteinander in Verbindung (Vv. perforantes, Perforatoren, transfasziales Venensystem) (Abb. **B-5.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-5.1 Anatomie des Venensystems am Bein



a Oberflächliche und tiefe Venen des Beins von vorne.
b Oberflächliche und tiefe Venen des Beins von hinten.
c Perforatoren.

Die **oberflächlichen Venen** sammeln das Blut aus Haut und subkutanem Gewebe und dränieren es über die transfaszialen Venen in das Leitvenensystem. Das **tiefe Venensystem** der Extremitäten verläuft in den Faszien zwischen benachbarten Muskelgruppen (intrafaszial und intermuskulär) streng parallel zum arteriellen System. Viele tiefe Venenabschnitte sind paarig angelegt, regelhaft die Venen des Unterschenkels und des Unterarms. Aber auch Knie-, Oberschenkel- und Oberarmvenen können Doppelungen aufweisen. Zu den tiefen Venen werden auch die Muskelvenen, die das Blut aus der Muskulatur in die Leitvenen dränieren, gerechnet.
Die Strömungsrichtung in den Venen der Extremitäten wird durch Ventile, die **Venenklappen**, gesichert.

Die **oberflächlichen Venen** dränieren das Blut aus Haut und subkutanem Gewebe über die transfaszialen Venen in das Leitvenensystem.
Das **tiefe Venensystem** verläuft intrafaszial zwischen den einzelnen Muskelgruppen parallel zum arteriellen Gefäßsystem. Viele tiefe Venenabschnitte sind paarig angelegt.

Die Strömungsrichtung wird durch **Venenklappen** gesichert.

Spezielle Anatomie der oberflächlichen Venen der unteren Extremitäten

Spezielle Anatomie der oberflächlichen Venen der unteren Extremitäten

► Merke. Im oberflächlichen Venensystem der unteren Extremitäten lassen sich medial (V. saphena magna) und dorsal (V. saphena parva) gelegen 2 große Sammelvenen unterscheiden, die als Stammvenen bezeichnet werden (Abb. **B-5.1**). Stammvenen haben keine arteriellen Begleitgefäße.

► Merke.

Die **V. saphena magna** verläuft vor dem medialen Knöchel und zieht über die Innenseite von Unter- und Oberschenkel bis auf Höhe der Leistenfalte, um dort die Faszie zu durchbohren und in die V. femoralis communis einzumünden.
Die **V. saphena parva** entspringt aus den lateralen Anteilen des venösen Fußrückenbogens, zieht hinter dem lateralen Knöchel zur Mitte der Wade, um meist in der Kniekehle in die V. poplitea einzumünden.
Die Stammvenen, insbesondere die V. saphena magna, nehmen eine Reihe von **Seitenästen** auf. Wichtige Seitenäste der V. saphena magna sind die **Vv. saphenae accessoriae lateralis** und **medialis** am Oberschenkel sowie die **hinteren** und **vorderen Bogenvenen** (Vv. arcuatae cruris posterior et anterior) am Unterschenkel. Die Stammvenen und ihre Seitenäste sind untereinander (epifaszial) durch **Vv. communicantes** verbunden.
Beim transfaszialen Venensystem werden **direkte** und **indirekte Perforatoren** unterschieden. Wichtige direkte Perforatoren am Unterschenkel sind die **Cockett-Venen**, die die hintere Bogenvene mit den Vv. tibiales posteriores auf Höhe und oberhalb des Innenknöchels „direkt" verbinden. Indirekte Perforatoren dränieren das Blut aus

Die **V. saphena magna** entspringt den medialen Anteilen des venösen Fußrückenbogens und mündet in die V. femoralis communis.

Die **V. saphena parva** entspringt aus den lateralen Anteilen des venösen Fußrückenbogens und mündet in die V. poplitea.

Stammvenen zeigen eine Reihe von **Seitenästen**.

Beim transfaszialen Venensystem sind **direkte** und **indirekte Perforatoren** zu unterscheiden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

den epifaszialen Abschnitten über Muskelvenen in die tiefen Venen. Wichtige Muskelvenen sind die **Soleusvenen** und die **Vv. gastrocnemiae**. An jedem Bein finden sich bis zu 150 Perforatoren.

► Merke. 85–90 % des Blutes verlassen die unteren Extremitäten über das Leitvenensystem, 10–15 % über die Stammvenen.

5.2.3 Aufgaben des venösen Systems

Aufgaben der Venen des **großen Kreislaufs** sind:
- Sammeln des Blutes
- Speichern des Blutes
- bedarfsgerechter Rücktransport des Blutes zum rechten Herzen.

► Merke. Die bedarfsadaptierte Füllung des rechten Ventrikels ist neben der erhaltenen Kontraktilität des linken Ventrikels und einer freien Durchgängigkeit der Lungengefäße die elementare Voraussetzung zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens und arteriellen Blutdrucks.

Sammelfunktion

Das sauerstoffarme Blut fließt aus den Kapillaren über Venolen und kleinste Venen in Venen immer größeren Durchmessers, die sich schließlich zur oberen und unteren Hohlvene vereinigen. Die **V. cava superior** sammelt das Blut aus Kopf-, Hals- und Brustorganen und den oberen Extremitäten, die **V. cava inferior** aus den Organen des Abdomens und Retroperitoneums (Leber, Nieren, Genitalien) und den unteren Extremitäten.
Das Blut aus dem Gastrointestinaltrakt, der Milz und dem Pankreas nimmt einen besonderen Weg zur unteren Hohlvene: Es wird zunächst im **Pfortadersystem** gesammelt und gelangt anschließend in ein zweites venöses Kapillarbett, die Lebersinusoide. Von dort fließt es über die Zentralvenen der Leberläppchen sowie die sublobulären und Segmentvenen in meist drei große Lebervenen und von dort in die untere Hohlvene.

Speicherfunktion

In Ruhe befinden sich ca. 85 % des zirkulierenden Blutvolumens im kleinen Kreislauf und in den Venen des großen Kreislaufs. Der mittlere venöse (Füllungs-)Druck (statischer Druck) beträgt im Liegen 15 mmHg. Mit diesem Druck können ca. 3 Liter Blut in den Venen gespeichert werden. Voraussetzung für die Aufnahme dieses großen Blutvolumens unter einem geringen Druck ist die im Vergleich zu den arteriellen Gefäßen sehr **hohe Dehnbarkeit** der venösen Gefäßwand.

Bedarfsgerechter Rücktransport

Für einen bedarfsgerechten Rücktransport sind folgende Komponenten entscheidend:
- dynamischer Druck (vis a tergo, Staudruck)
- Ventilebenenmechanismus
- Atempumpe
- Extremitätenpumpe.

Druck im venösen System: Der Druck im venösen Gefäßsystem setzt sich aus 3 Komponenten zusammen:
- **Dynamischer Druck:** Von dem vom linken Ventrikel erzeugten Druckgradienten stehen nach der Passage der Kapillaren und Venolen dem Venensystem nur noch ca. 15 mmHg zur Verfügung.
- **Statischer Druck:** Er entsteht durch Füllung eines elastischen Gefäßes mit Blut (Füllungsdruck).
- **Hydrostatischer Druck:** Der venöse Druck variiert erheblich mit der Körperlage. Im Stehen stellt sich in der V. femoralis communis wegen des Fehlens von Venen-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

klappen zwischen rechtem Vorhof und Leistenvenen ein Druck ein, der dem Gewicht der Blutsäule über dem Messpunkt entspricht. Bei dicht schließenden Klappen der Extremitätenvenen wird der hydrostatische Druck zunächst nicht an die Extremität weitergegeben. Bei längerem Stehen kommt es allerdings durch den ständigen Zufluss von Blut aus dem Kapillarbett über die Venolen in das tiefe Beinvenensystem zu einer Dehnung der Venen mit Dehiszenz des Klappenapparates. So stellt sich schließlich bis zum Fuß eine kommunizierende Flüssigkeitssäule ein. Im Fußbereich wird dann ein hydrostatischer Druck gemessen, der dem vollen Gewicht dieser Blutsäule entspricht und je nach Körpergröße 90–100 mmHg erreichen kann.

▶ Merke. Für die Gesundheit der unteren Extremität ist es von entscheidender Bedeutung, dass dieser hohe Druck durch Gehen („ambulatorisch") reduziert werden kann.

▶ Merke.

Für den venösen Rücktransport aus den unteren Extremitäten sind die Atem- und die Extremitätenpumpe von besonderer Bedeutung, deren Arbeit sich sehr gut mit den verschiedenen Modi der Dopplersonografie dokumentieren lässt.

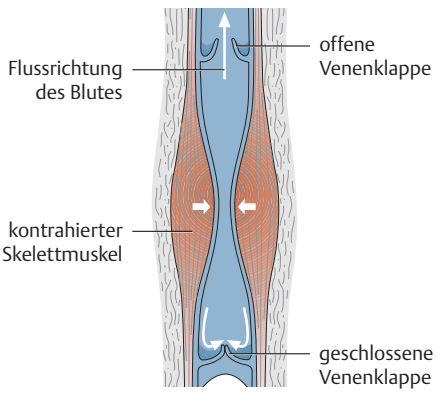
Atempumpe: Einen wesentlichen Anteil am venösen Rückfluss hat die Atmung. Sie arbeitet im rhythmischen Wechsel zwischen Exspiration und Inspiration als eine Zweiphasenpumpe. Sie erzeugt wechselnde Druckgradienten zwischen den unteren Extremitäten und der V. cava inferior einerseits und zwischen der V. cava inferior und dem rechten Vorhof andererseits.
Beim **Ausatmen** entsteht durch das Höhertreten des Zwerchfells abdominell eine Druckerniedrigung. Hierdurch ist der Druck in der V. cava inferior niedriger als der Druck in den Venen der unteren Extremitäten. Die Folge ist ein Einstrom von Blut aus den Extremitätenvenen in die Beckenvenen und die V. cava inferior.
Beim **Einatmen** kehren sich die Druckverhältnisse um. Durch das Tiefertreten des Zwerchfells entsteht ein abdomineller Überdruck. Der Einstrom aus den Extremitätenvenen in die Beckenvenen und in die V. cava inferior nimmt ab, der Ausstrom aus der V. cava inferior zum rechten Vorhof zu. Ein Rückstrom aus den in aller Regel klappenlosen Beckenvenen in die Beinvenen wird durch deren Klappen verhindert.

Atempumpe: Die **Atempumpe** ist eine Zweiphasenpumpe, die im Rhythmus der Atmung **exspiratorisch** Blut aus den Venen der unteren Extermitäten in die V. cava inferior bzw. die Beckenvenen hebt, um es **inspiratorisch** weiter zum rechten Vorhof zu befördern.

Extremitätenpumpe: An den unteren Extremitäten ist die Extremitätenpumpe zur vis a tergo des linken Ventrikels in Serie geschaltet. Vereinfachend wird sie oft als **Muskelpumpe** bezeichnet. Die Wirkung dieser Pumpe entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von Muskulatur, Faszien- und Gelenkapparat beim Gehen. Beim Stehen, Sitzen und Liegen ist die Extremitätenpumpe nicht wirksam.
Bei der Muskelpumpe im strengen Sinn werden die Venen durch die Muskelkontraktion mit den Faszien als Widerlager komprimiert und Blut zum Herzen transportiert (Abb. **B-5.2**). Im Gelenkbereich werden in bestimmten Phasen der Gehbewegung insbesondere oberflächliche Venen durch ihre Fixierung an den Faszien aufgespannt, wodurch ein relativer Unterdruck und damit eine Saugwirkung erzeugt werden. Die Extremitätenpumpe der unteren Extremitäten setzt sich aus einer Reihe von Komponenten zusammen, die das Blut beim Gehen in einem Wech-

Extremitätenpumpe: Die **Extremitätenpumpe** an den unteren Extremitäten besitzt eine muskuläre (Abb. **B-5.2**) und eine artikuläre Komponente, die beim Gehen einen Wechsel zwischen relativem Unter- und Überdruck erzeugt und das Blut paternosterartig vom Fuß- in den Beckenbereich hebt. Dadurch kann der Druck von 90–100 mmHg, der im Stehen im Fußbereich entsteht, auf 35 mmHg gesenkt werden.

B-5.2 Muskelpumpe



Bei der Muskelpumpe werden die Venen durch Muskelkontraktionen komprimiert. Das venöse Blut wird paternosterartig zum Herzen transportiert, ein Rückfluss ist bei suffizient schließenden Venenklappen nicht möglich.

(aus: Aumüller G. et al.: Duale Reihe Anatomie, Thieme; 2017)

B-5.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

selspiel von relativen Unter- und Überdrücken paternosterartig vom Fuß in den Beckenbereich heben. Die Extremitätenpumpe kann Drücke bis 300 mmHg erzeugen. Voraussetzung für ein einwandfreies Funktionieren der Extremitätenpumpe sind ein ungestörter Bewegungsablauf beim Gehen und dicht schließende Venenklappen. Durch das rhythmische Entleeren und Füllen von Venenabschnitten sowie die Kompartimentierung durch die Klappen stellt sich beim Gehen (ambulatorisch) in den unteren Extremitäten ein deutlich niedrigerer venöser Blutdruck ein, als nach der Berechnung des Gewichts der Blutsäule zu erwarten wäre. So ist es möglich, den im Stehen im Fußbereich auf 90–100 mmHg ansteigenden venösen Druck auf 35 mmHg zu reduzieren und eine persistierende venöse Hypertonie zu vermeiden.

Die venöse Dränage kann mithilfe der **Venendruckmessung** untersucht werden.

Die venöse Dränage und die damit verbundene Drucksenkung lassen sich an den Extremitäten mithilfe der Methode der **Venendruckmessung**, sog. **Phlebodynamometrie** (S. 263) prüfen.

5.2.4 Formale Pathogenese venöser Erkrankungen

5.2.4 Formale Pathogenese venöser Erkrankungen

▶ Merke.

▶ Merke. Wie im arteriellen Gefäßsystem liegen auch den venösen Erkrankungen Pathomechanismen zugrunde, die entweder zu einem Verschluss bzw. seltener zu einer Stenose (Phlebothrombose) führen, oder die mit einer Gefäßerweiterung (Varikose) einhergehen.

Die Entstehung einer **venösen Hypertonie** beruht auf 4 Hauptursachen:
- Verschluss oder hochgradige Stenose der Leitvenen
- Störungen der Klappenfunktion
- venöse Hypervolämie
- Ausfall der Extremitätenpumpe.

Vier pathophysiologische Entwicklungen gefährden den venösen Rückfluss aus Organen und Extremitäten zum rechten Herzen und führen zu einer **venösen Hypertonie**. Hierzu gehören:
- Verschluss oder hochgradige Stenose der tiefen Venen
- gestörte Klappenfunktion der tiefen, oberflächlichen und transfaszialen Venen
- venöse Hypervolämie
- Ausfall der Extremitätenpumpe.

Ein **Verschluss** tiefer Venenabschnitte ist meist durch eine **Phlebothrombose** verursacht.

Verschluss/Stenosierung der tiefen Venen: Ein **Verschluss** tiefer Venenabschnitte ist meist thrombotisch bedingt (**Phlebothrombose**). Er kann grundsätzlich überall im Venensystem auftreten, betrifft aber bevorzugt die Leitvenen der unteren Extremitäten.
Eine der Thrombose vergleichbare Abflussstörung entsteht, wenn ein venöses Gefäß durch einen perivaskulären Prozess (z. B. ein Hämatom oder einen bösartigen Tumor) komprimiert oder gar infiltriert wird.

Eine **gestörte Klappenfunktion** ist in der Regel erworben und der führende Befund bei der primären Varikose und dem postthrombotischen Syndrom.
Venöse Hypervolämie: Sie entsteht als Folge einer Rechtsherzinsuffizienz oder einer arteriovenösen Kurzschlussverbindung.

Gestörte Klappenfunktion: Sie ist meist erworben und ist der zentrale funktionelle Befund der **primären Varikose** und des **postthrombotischen Syndroms**. Seltener ist die Klappenfunktionsstörung angeboren (**Klappendysgenesie, -agenesie**).
Venöse Hypervolämie: Sie entsteht bei **Rechtsherzinsuffizienz** (S. 106) und **arteriovenösen Kurzschlussverbindungen.** Letztere verursachen durch veränderte Druckgradienten eine Flussumkehr in den distal der Fistel gelegen Abschnitten der betroffenen Venen, s. AV-Fistel (S. 335).

Ausfall der Extremitätenpumpe: Sie ist in der Regel Folge einer Parese oder Immobilisierung.

Ausfall der Extremitätenpumpe: Sie ist in der Regel Folge einer Parese oder Immobilisierung (z. B. Gipsverband). Es liegt eine rein funktionell bedingte venöse Abflussstörung vor.

▶ Merke.

▶ Merke. Symptomatisch stehen bei einer Behinderung des venösen Abstroms die klinischen Folgen der akuten oder chronischen venösen Hypertonie an der betroffenen Extremität oder dem betroffenen Organ im Vordergrund. Seltener führt eine ausgeprägte Verminderung des venösen Rückstroms, wie sie z. B. bei einer Thrombose der V. cava superior und/oder V. cava inferior entstehen kann, über eine ungenügende Füllung des rechten Ventrikels zu einer Verminderung des HZV mit arterieller Hypotonie.

Internet-Link: www.phlebology.de (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6 Erkrankungen der Venen – spezieller Teil

6.1 Primäre Varikose 317
6.2 Phlebothrombose 321
6.3 Thrombophlebitis 330
6.4 Postthrombotisches Syndrom 331
6.5 Chronisch venöse Insuffizienz 333



© Alexander Fischer / Thieme Verlagsgruppe

6.1 Primäre Varikose

▶ **Definition.** Die primäre Varikose ist eine Erkrankung des epi- und transfaszialen Venensystems der unteren Extremitäten. Sie kann sekundär das Leitvenensystem beteiligen. Die tiefen Venen sind dabei frei durchgängig und nicht postthrombotisch verändert.

▶ Definition.

Epidemiologie: Bei Reihenuntersuchungen zeigt ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung der Industrienationen eine Klappeninsuffizienz in wenigstens einem Venensegment. Bei mehr als 80 % finden sich kleinere Krampfadern (Besenreiservarizen, retikuläre Varizen) und bei bis zu einem Drittel größere Krampfadern (Stammvarizen). 3–10 % der Untersuchten weisen Hautveränderungen, 1 % eine Ulkusanamnese und 0,3 % ein florides Ulcus cruris infolge einer Venenerkrankung auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz der Krampfadern nimmt mit dem Alter zu.

Epidemiologie: Ca. ⅓ der erwachsenen Bevölkerung zeigt eine Klappeninsuffizienz. Kleinere Varizen sind mit > 80 % häufiger als die Stammvarikose (ca. 30 %). Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu.

Die pathogenetische Entwicklung der **primären Varikose** ist durch einen Rückbau der Venenklappen und einen Umbau der Gefäßwand gekennzeichnet. Ersteres führt zu einer Klappeninsuffizienz mit ambulatorischer venöser Hypertonie, Letzteres zu einer Dilatation, Elongation und Schlängelung der Gefäße. Die Störung der Klappenfunktion ist neben dem Klappenverlust auch durch die Gefäßerweiterung mit Dehiszenz des Klappenapparates bedingt. Klappenrückbau und Wandumbau sind entzündliche (inflammatorische) Prozesse vergleichbar den Vorgängen bei der Atherosklerose oder der Mediadegeneration. Auch bei der primären Varikose kommt es zu einer Infiltration der Intima mit Leukozyten, insbesondere Makrophagen, und einer Aktivierung glatter Muskelzellen mit Veränderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Abbau elastischer Fasern, Vermehrung von Kollagen und Verarmung an Myozyten). Die Inflammation betrifft sowohl die Venenklappen wie auch die klappenfreie Gefäßwand, insbesondere distal der Klappen. Folgen sind die Zerstörung des Klappenapparates und eine zunehmende Fibrosierung der Gefäßwand mit hyper-, aber auch atrophen Wandabschnitten und zunehmender Gefäßdilatation, ein Vorgang, der wie bei der dilatierenden Angiopathie der Arterien als Remodeling verstanden werden kann.

Pathogenese und Ätiologie: Die pathogenetische Entwicklung der **primären Varikose** ist wie die Atherosklerose ein inflammatorischer Prozess, der einen Rückbau der Venenklappen und einen Umbau der Gefäßwand zur Folge hat. Ersteres führt zu einer Klappeninsuffizienz mit ambulatorischer venöser Hypertonie, Letzteres zu einer Dilatation, Elongation und Schlängelung der Venen. Die Erweiterung des Gefäßdurchmessers kann als Remodeling verstanden werden.

Die durch die Zerstörung des Klappenapparates bedingten **hämodynamischen Störungen** (venöse Hypertonie, erhöhte Wandspannung bei vermehrter Gefäßfüllung, verminderte Scherspannung bei retrograden und turbulenten Flüssen) fördern die Entzündung von Klappen und Gefäßwänden im Sinne eines Circulus vitiosus. Die Entzündungsprozesse werden bis in den Kapillarbereich hinein propagiert und verursachen so die trophischen Störungen, die im Kap. Chronisch venöse Insuffizienz (S. 333) beschrieben werden. Erstes Symptom ist dabei ein kapillares Leck mit Ausbildung eines Ödems.

Die im Rahmen der Klappeninsuffizienz und Gefäßerweiterung sekundär auftretenden hämodynamischen Veränderungen befördern die entzündlichen Prozesse in der Gefäßwand.

Über die Trigger des beschriebenen Prozesses besteht keine einheitliche Meinung. Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass bei primär gesundem Gefäßsystem Phasen langer venöser Hypertonie, wie sie bei stehender Berufstätigkeit auftreten, wie auch Phasen hormoneller Umstellung (z. B. Schwangerschaften) die beschriebene Entwicklung auslösen können. Weiter weist die familiäre Häufung auf eine genetische Disposition hin.

Als Trigger der Entwicklung bei primär gesundem oberflächlichem Venensystem werden die bei langem Stehen „physiologisch" entstehende venöse Hypertonie sowie hormonelle Einflüsse angenommen.

▶ **Merke.** Die primäre Varikose muss differenzialdiagnostisch von der sekundären Varikose abgegrenzt werden. Letztere entsteht entweder im Rahmen eines postthrombotischen Syndroms (S. 331) oder selten durch die Volumenbelastung bei arteriovenösen Kurzschlussverbindungen (S. 335).

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

6 Erkrankungen der Venen – spezieller Teil

6.1 Primäre Varikose 317
6.2 Phlebothrombose 321
6.3 Thrombophlebitis 330
6.4 Postthrombotisches Syndrom 331
6.5 Chronisch venöse Insuffizienz 333



© Alexander Fischer / Thieme Verlagsgruppe

6.1 Primäre Varikose

▶ **Definition.** Die primäre Varikose ist eine Erkrankung des epi- und transfaszialen Venensystems der unteren Extremitäten. Sie kann sekundär das Leitvenensystem beteiligen. Die tiefen Venen sind dabei frei durchgängig und nicht postthrombotisch verändert.

▶ Definition.

Epidemiologie: Bei Reihenuntersuchungen zeigt ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung der Industrienationen eine Klappeninsuffizienz in wenigstens einem Venensegment. Bei mehr als 80 % finden sich kleinere Krampfadern (Besenreiservarizen, retikuläre Varizen) und bei bis zu einem Drittel größere Krampfadern (Stammvarizen). 3–10 % der Untersuchten weisen Hautveränderungen, 1 % eine Ulkusanamnese und 0,3 % ein florides Ulcus cruris infolge einer Venenerkrankung auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz der Krampfadern nimmt mit dem Alter zu.

Epidemiologie: Ca. ⅓ der erwachsenen Bevölkerung zeigt eine Klappeninsuffizienz. Kleinere Varizen sind mit > 80 % häufiger als die Stammvarikose (ca. 30 %). Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu.

Die pathogenetische Entwicklung der **primären Varikose** ist durch einen Rückbau der Venenklappen und einen Umbau der Gefäßwand gekennzeichnet. Ersteres führt zu einer Klappeninsuffizienz mit ambulatorischer venöser Hypertonie, Letzteres zu einer Dilatation, Elongation und Schlängelung der Gefäße. Die Störung der Klappenfunktion ist neben dem Klappenverlust auch durch die Gefäßerweiterung mit Dehiszenz des Klappenapparates bedingt. Klappenrückbau und Wandumbau sind entzündliche (inflammatorische) Prozesse vergleichbar den Vorgängen bei der Atherosklerose oder der Mediadegeneration. Auch bei der primären Varikose kommt es zu einer Infiltration der Intima mit Leukozyten, insbesondere Makrophagen, und einer Aktivierung glatter Muskelzellen mit Veränderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Abbau elastischer Fasern, Vermehrung von Kollagen und Verarmung an Myozyten). Die Inflammation betrifft sowohl die Venenklappen wie auch die klappenfreie Gefäßwand, insbesondere distal der Klappen. Folgen sind die Zerstörung des Klappenapparates und eine zunehmende Fibrosierung der Gefäßwand mit hyper-, aber auch atrophen Wandabschnitten und zunehmender Gefäßdilatation, ein Vorgang, der wie bei der dilatierenden Angiopathie der Arterien als Remodeling verstanden werden kann.

Pathogenese und Ätiologie: Die pathogenetische Entwicklung der **primären Varikose** ist wie die Atherosklerose ein inflammatorischer Prozess, der einen Rückbau der Venenklappen und einen Umbau der Gefäßwand zur Folge hat. Ersteres führt zu einer Klappeninsuffizienz mit ambulatorischer venöser Hypertonie, Letzteres zu einer Dilatation, Elongation und Schlängelung der Venen. Die Erweiterung des Gefäßdurchmessers kann als Remodeling verstanden werden.

Die durch die Zerstörung des Klappenapparates bedingten **hämodynamischen Störungen** (venöse Hypertonie, erhöhte Wandspannung bei vermehrter Gefäßfüllung, verminderte Scherspannung bei retrograden und turbulenten Flüssen) fördern die Entzündung von Klappen und Gefäßwänden im Sinne eines Circulus vitiosus. Die Entzündungsprozesse werden bis in den Kapillarbereich hinein propagiert und verursachen so die trophischen Störungen, die im Kap. Chronisch venöse Insuffizienz (S. 333) beschrieben werden. Erstes Symptom ist dabei ein kapillares Leck mit Ausbildung eines Ödems.

Die im Rahmen der Klappeninsuffizienz und Gefäßerweiterung sekundär auftretenden hämodynamischen Veränderungen befördern die entzündlichen Prozesse in der Gefäßwand.

Über die Trigger des beschriebenen Prozesses besteht keine einheitliche Meinung. Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass bei primär gesundem Gefäßsystem Phasen langer venöser Hypertonie, wie sie bei stehender Berufstätigkeit auftreten, wie auch Phasen hormoneller Umstellung (z. B. Schwangerschaften) die beschriebene Entwicklung auslösen können. Weiter weist die familiäre Häufung auf eine genetische Disposition hin.

Als Trigger der Entwicklung bei primär gesundem oberflächlichem Venensystem werden die bei langem Stehen „physiologisch" entstehende venöse Hypertonie sowie hormonelle Einflüsse angenommen.

▶ **Merke.** Die primäre Varikose muss differenzialdiagnostisch von der sekundären Varikose abgegrenzt werden. Letztere entsteht entweder im Rahmen eines postthrombotischen Syndroms (S. 331) oder selten durch die Volumenbelastung bei arteriovenösen Kurzschlussverbindungen (S. 335).

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Leitsymptom: Die primäre Varikose präsentiert sich als Erweiterung und Schlängelung der epifaszialen Venen der unteren Extremitäten (**Krampfadern**).

Leitsymptom: Phänomenologisch ist die primäre Varikose durch eine Erweiterung (vermehrte Füllung) und Schlängelung der oberflächlichen Venen gekennzeichnet. Sichtbar erweiterte und geschlängelte Venen werden als **Krampfadern** bezeichnet. Der Name Krampfader leitet sich aus dem mittelhochdeutschen Krumb- oder Krummader ab und verweist nicht auf das unspezifische Symptom Wadenkrampf.
Je nachdem, auf welchem Niveau sich im Bereich der oberflächlichen Venen Krampfadern entwickeln, können Stamm- und Seitenastvarizen von retikulären und Besenreiservarizen unterschieden werden.

Formen: Je nach Lage und Größe können unterschieden werden:
- Besenreiservarizen (Abb. **B-6.1**)
- retikuläre Varizen
- Stamm- und Seitenastvarizen

Eine Stammvarikose entsteht durch eine Insuffizienz der Mündungsklappe der V. saphena magna oder parva (**komplette Stammvarikose**) oder durch eine Perforansinsuffizienz (**inkomplette Stammvarikose**).

- **Besenreiservarizen** (engl. Teleangiektasias): Sie liegen intrakutan und haben einen Durchmesser unter 1 mm. Sie weisen Muster auf, die Birkenreisern ähneln, wovon sich der Name ableitet (Abb. **B-6.1**).
- **Retikuläre Varizen:** Es handelt sich um erweiterte subkutane Venen mit einem Durchmesser von 1–3 mm. Klinisch zeigt sich ein feines Netz bläulich erweiterter Gefäße im Hautniveau.
- **Stamm- und Seitenastvarizen:** Eine Stamm- bzw. Seitenastvarikose zeigt subkutan erweiterte und geschlängelte Venen („Venenkonvolute", Venenknoten) im Stromgebiet der Stammvenen und/oder ihrer Seitenäste. Sie entwickelt sich, wenn eine Insuffizienz der Mündungsklappe der V. saphena magna oder parva oder eine Perforansinsuffizienz vorliegen. Im ersten Fall entsteht eine **komplette**, im zweiten Fall eine **inkomplette Stammvarikose**. Ihr Durchmesser ist > 3 mm.

B-6.1

B-6.1 Besenreiservarizen am rechten Oberschenkel



Pathophysiologie: Durch die insuffizienten Klappen ermöglicht, bildet sich ein **Rezirkulationskreislauf** entgegen der normalen Strömungsrichtung des Blutes (aus dem tiefen ins oberflächliche und wieder zurück ins tiefe Venensystem).

Auf Höhe der insuffizienten Mündungsklappe oder des insuffizienten Perforators gelangt das Blut erneut in das epifasziale Venensystem (**Rezirkulations-** oder **Privatkreislauf**, s. Abb. **B-6.2**).

Pathophysiologie der Stamm-/Seitenastvarikose: Über insuffiziente Mündungsklappen oder Perforatoren gelangt Blut entgegen seiner normalen Strömungsrichtung aus dem tiefen Venensystem in einen meist varikös veränderten, ebenfalls klappeninsuffizienten Abschnitt der Stammvenen (Reflux). Dort fließt es bis zu einem Punkt fußwärts, an dem die Venenklappen wieder dicht schließen. Von hier gelangt es über einen klappensuffizienten Perforator wieder ins tiefe Venensystem.
Im nächsten Schritt wird das rezirkulierte Blut wieder auf das Niveau der insuffizienten Mündungsklappe oder des insuffizienten Perforators gehoben und gelangt erneut in das epifasziale Venensystem. So entsteht ein Kreislauf zwischen tiefem und oberflächlichem Venensystem, dessen „rezirkulierendes" Volumen dem Gesamtkreislauf nicht zur Verfügung steht (**Rezirkulations-** oder **Privatkreislauf**, s. Abb. **B-6.2**).

▶ Merke.

▶ Merke. Rezirkulationskreisläufe können das tiefe Venensystem so überlasten und überdehnen, dass eine sekundäre Klappeninsuffizienz des tiefen Venensystems entsteht (dekompensierte Rezirkulation).

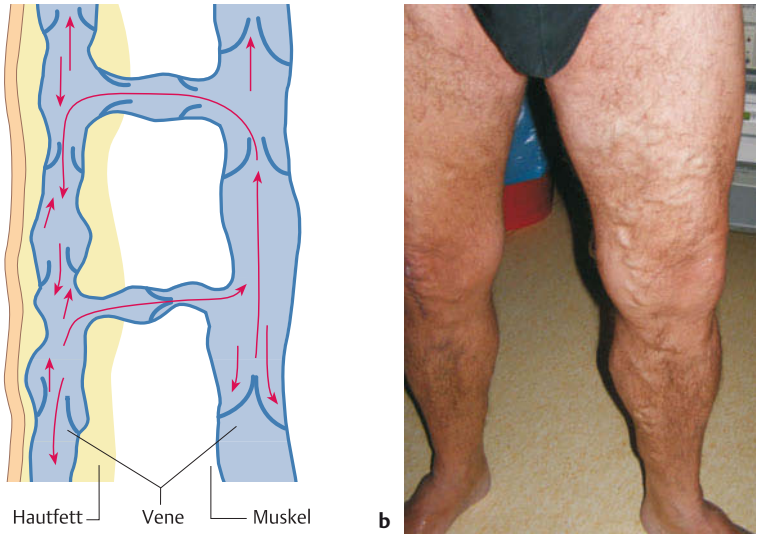
In der Folge entsteht eine persistierende, ambulatorische **venöse Hypertonie**.

Als Folge der geschilderten Entwicklung kann die Extremitätenpumpe den venösen Druck beim Gehen nicht mehr reduzieren und es entsteht eine persistierende, ambulatorische **venöse Hypertonie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-6.2 Rezirkulationskreislauf bei Stammvarikose (a) und klinisches Bild (b)



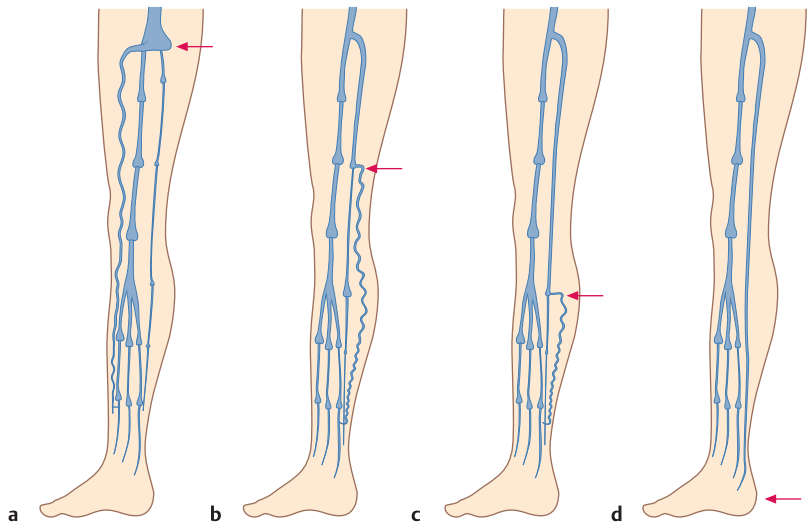
a

b

a Schema des undichten Klappenapparats bei primärer Varikose. Über eine suffiziente V. perforans (distaler Insuffizienzpunkt) gelangt das Blut vom oberflächlichen in das tiefe Venensystem und wird eine Etage nach proximal transportiert. Dort fließt es über eine insuffiziente V. perforans (proximaler Insuffizienzpunkt) wieder in das oberflächliche System und sackt über die insuffiziente Stammvene auf das ursprüngliche Niveau zurück (Privatkreislauf). (aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

b Stamm- und Seitenastvarikose der V. saphena magna (links). (aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

B-6.3 Die 4 Stadien der kompletten Stammvarikose der V. saphena magna (nach Hach)



a Distaler Insuffizienzpunkt am vergrößerten Mündungstrichter in der Leiste.
b Distaler Insuffizienzpunkt im Bereich des Oberschenkels.
c Distaler Insuffizienzpunkt am Unterschenkel.
d Distaler Insuffizienzpunkt am Fuß.

Stadieneinteilung der Stammvarikose: Der Ort, an dem das venöse Blut aus dem tiefen Venensystem retrograd in die betroffene Stammvene gelangt, nennt man den **proximalen Insuffizienzpunkt**. Er liegt im Falle der kompletten Stammvarikose im Niveau der Mündungsklappen (z. B. Krosse). Bei der inkompletten Stammvarikose ist dies ein Perforator, z. B. die Dodd-Perforansvene am distalen Oberschenkel. Als **distaler Insuffizienzpunkt** wird der Ort bezeichnet, an dem die Klappen der erkrankten Stammvene wieder kompetent schließen und eine Dränage in das tiefe Venensystem erfolgen kann. Unabhängig von der Art der Stammvarikose und der Lage des proximalen Insuffizienzpunktes wird die Schwere der venösen Hypertonie durch den distalen Insuffizienzpunkt bestimmt. Sie ist umso ausgeprägter, je weiter distal an der Extremität die Rezirkulation in das tiefe Venensystem erfolgt. Konsequenterweise erfolgt die **Stadieneinteilung** der Stammvarikose in Abhängigkeit von der Lage des distalen Insuffizienzpunkts. Abb. **B-6.3** zeigt die Einteilung der kompletten Stammvarikose der V. saphena magna nach Hach.

Klinik: Druck- und Volumenbelastung, aber auch die entzündlichen Phänomene der Varikoseentwicklung machen sich als diffus lokalisierter Extremitätenschmerz sowie Spannungs- und Schweregefühl bemerkbar. Die Beschwerden zeigen eine deutliche Abhängigkeit von der Körperlage und somit eine Tagesrhythmik. Sie nehmen im Laufe des Tages und insbesondere im Stehen zu. Sie bessern sich oder verschwin-

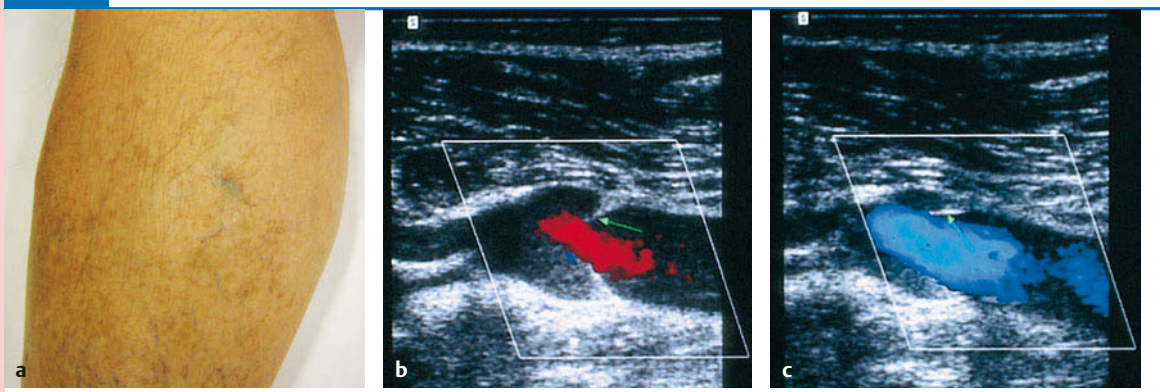
Stadieneinteilung: Sie erfolgt in Abhängigkeit der Lage des sog. distalen Insuffizienzpunkts.
- **Proximaler Insuffizienzpunkt:** Hier gelangt das venöse Blut aus dem tiefen Venensystem retrograd in die betroffene Stammvene.
- **Distaler Insuffizienzpunkt:** Hier schließen die Klappen der erkrankten Stammvenen wieder, eine Dränage in das tiefe Venensystem kann erfolgen.

Die **Stadieneinteilung** erfolgt nach Hach (Abb. **B-6.3**).

Klinik: Diffus lokalisierter Extremitätenschmerz und Schweregefühl in Abhängigkeit von der Körperlage.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-6.4 Blow-out-Phänomen (a) und Venenklappeninsuffizienz (b, c)



a Blow-out-Phänomen Boyd-Perforans, rechter Unterschenkel.
b Farbdopplersonografische Darstellung einer postthrombotischen Klappenfixation (grüner Pfeil) der V. poplitea rechts: Vorwärtsfluss und
c Rückfluss.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

den im Liegen und somit im Laufe der Nachtruhe. Dasselbe gilt für Ödeme, die sich im Rahmen der Varikose ausbilden.

Die häufigsten **Komplikationen** einer primären Varikose sind:
- CVI
- Varikophlebitis
- Ruptur eines Varizenknotens.

Komplikationen: Die häufigste Komplikation einer primären Varikose ist die Entwicklung einer **chronisch venösen Insuffizienz**, CVI (S. 333). Besonders gefürchtet ist dabei die Entwicklung eines Ulcus cruris. Weitere Komplikationen sind die **Varikophlebitis** (S. 330) oder die **Ruptur eines Varizenknotens**, die zu einer erheblichen Blutung führen kann.

Diagnostik: Klinik, Dopplersonografie, farbcodierte Duplexsonografie (Abb. **B-6.4**).

Diagnostik: Klinisch lassen sich die erweiterten und geschlängelten Venen erkennen, die sich, falls keine postphlebitischen Veränderungen bestehen, ausstreichen lassen. Insuffiziente Perforatoren verursachen über ihrem Abgang aus der Stammvene eine wegdrückbare Vorstülpung der Haut, **Blow-out-Phänomen** genannt (Abb. **B-6.4a**), unter der sich am Durchtritt des Perforators durch die Faszie eine **Faszienlücke** tasten lässt.
Bei der **Ultraschalluntersuchung** lässt sich die Klappeninsuffizienz der oberflächlichen und transfaszialen Venen (Festlegung oberer und unterer Insuffizienzpunkt), bei dekompensierter Rezirkulation auch der tiefen Venen nachweisen. Dies gelingt am besten farbdopplersonografisch mit Darstellung eines Farbwechsels (Abb. **B-6.4b**, Abb. **B-6.4c**) in den klappeninsuffizienten Venenabschnitten z. B. bei Valsalva-Manöver. Im Vergleich zum postthrombotischen Syndrom ist die Venenwand der tiefen Venen meist unauffällig. Für eine freie Durchgängigkeit der Leitvenen sprechen eine Komprimierbarkeit des Gefäßes im Rahmen der Kompressionssonografie (S. 263) und ein atemvariabler Abstrom (S. 315) des Blutes.

Therapie:

Therapie:

► Merke.

► Merke. Therapieziel der primären Varikose ist die Beseitigung oder Minimierung der beim Gehen persistierenden („ambulatorischen") venösen Hypertonie, um die Folgeschäden der chronisch venösen Insuffizienz zu verhindern.

Durch **Operation** und Verödung (**Sklerosierung**) werden die insuffizienten epi- und transfaszialen Venenabschnitte beseitigt und dadurch eine Besserung der venösen Hypertonie erzielt.
Retikuläre und Besenreiservarizen können durch Sklerosierung oder **transkutane Lasertherapie** behandelt werden.

Zur Beseitigung der persistierenden venösen Hypertonie ist die Ausschaltung der Rezirkulationskreisläufe erforderlich. Hierzu werden die insuffizienten epi- und transfaszialen Venenabschnitte durch eine **Operation** und Verödung (**Sklerosierung**) beseitigt. Während die Stamm- und Perforansvarikose bevorzugt operativ behandelt werden, kann die Seitenastvarikose in geeigneten Fällen alternativ durch eine Sklerosierung (Verödung) therapiert werden. Retikuläre und Besenreiservarizen, deren Sanierung nicht unter hämodynamischen, sondern ästhetischen Aspekten erfolgt, können durch Sklerosierung oder **transkutane Lasertherapie** behandelt werden.

Die **operative Therapie** der Stammvarikose umfasst die Abtragung der insuffizienten Mündungssegmente (**Krossektomie**), stadiengerechte Resektion der erkrankten Abschnitte der Stammvene und Beseitigung der insuffizienten Perforatoren (Dissektion).

Die **operative Therapie** der Stammvarikose umfasst die Abtragung der insuffizienten Mündungssegmente (**Krossektomie**), die Resektion bzw. Ausschaltung der erkrankten Abschnitte der Stammvene sowie die Beseitigung der insuffizienten Perforatoren (Dissektion). Die Resektion der Stammvene sollte stadiengerecht erfolgen. Gesunde distale Abschnitte sollten als mögliche Spendergefäße (z. B. für aortokoronare By-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

passoperationen) erhalten bleiben. Die Dissektion insuffizienter Perforatoren kann insbesondere im Bereich trophischer Störungen auch endoskopisch durchgeführt werden. Zur Behandlung der Stammvarikose stehen neben dem klassischen operativen Verfahren der Babcockschen Operation eine Reihe endovenöser Verfahren wie Lasertherapie und Hochfrequenzablation sowie die endovenöse Schaumsklerosierung zur Verfügung.

Die Ödembehandlung bei primärer Varikose erfolgt durch **Kompression**. **Physiotherapeutische Maßnahmen** zum Training der Extremitätenpumpe (sportliche Aktivität, Kneipp-Güsse) sind sinnvoll. Überzeugende medikamentöse Ansätze fehlen.

Die Ödembehandlung erfolgt durch **Kompression**; die Extremitätenpumpe wird durch **physiotherapeutische Maßnahmen** trainiert.

▶ Merke. Bei Vorliegen einer begleitenden höhergradigen PAVK sowie entzündlichen Hautveränderungen muss die Kompressionstherapie individuell erfolgen und ggf. unterbleiben.

▶ Merke.

6.2 Phlebothrombose

6.2 Phlebothrombose

▶ Definition. Gerinnselbildung im tiefen Venensystem mit unvollständigem oder komplettem Verschluss des Gefäßlumens. Die Folge ist ein gestörter Abfluss des Blutes mit akuter venöser Hypertonie.

▶ Definition.

▶ Merke. Eine **venöse Thrombose** entsteht ebenso wie eine arterielle Thrombose durch eine lokal begrenzte, intravaskuläre Aktivierung des Gerinnungssystems mit Ausbildung fibrinhaltiger Thrombozytenaggregate. Venöse Thromben sind meist gemischte Thromben. Sie bestehen aus einem **Abscheidungsthrombus**, an den sich ein **Gerinnungsthrombus** anlagert. Thrombenbildung im venösen Gefäßsystem führt meist zu einem Gefäßverschluss, selten zu einer Stenosierung. Gerinnungsphysiologisch ist der Vorgang der Thromboseentstehung (Gerinnung am falschen Ort) identisch mit den Gerinnungsvorgängen, die an der Gefäßwand bei Verletzungen zur Blutstillung führen. Thromben können im venösen Gefäßsystem sowohl in den tiefen als auch oberflächlichen Venen entstehen. Überwiegend ist die Venenthrombose eine Erkrankung der tiefen Venenabschnitte und befällt bevorzugt die Venen der unteren Extremitäten.

▶ Merke.

Epidemiologie: Die **Prävalenz** der Phlebothrombose lässt sich in den Industrienationen anhand epidemiologischer Untersuchungen auf 7 % hochrechnen. Ihre **mittlere Inzidenz** liegt in einem unselektionierten Patientengut bei 1–2 Erkrankungen pro 1000 Einwohner und Jahr. Bei Sektionen finden sich in bis zu 30 % Phlebothrombosen.

Epidemiologie: Die **Prävalenz** beträgt ca. 7 %, die **mittlere Inzidenz** 1–2 Erkrankungen pro 1000 Einwohner und Jahr.

Thromboseverlaufsformen: Grundsätzlich können bei der tiefen Beinvenenthrombose drei Entstehungs- und Ausbreitungsmuster unterschieden werden. Dies sind die:

- aszendierende Thrombose
- transfasziale Thrombose
- deszendierende Thrombose

Die klassische **aszendierende Thrombose** entsteht meist in den Leit- und Muskelvenen des Unterschenkels und kann über die Oberschenkel- und Beckenetage bis zur V. cava inferior fortschreiten. Von den Leitvenen des Unterschenkels sind nahezu ausschließlich die Vv. tibiales posteriores und die Vv. fibulares, extrem selten die Vv. tibiales anteriores betroffen. Bleibt die Thrombose auf den Unterschenkel begrenzt, verläuft sie oft a- oder oligosymptomatisch und wird häufig nicht diagnostiziert.

Thromboseverlaufsformen: Grundsätzlich können bei der tiefen Beinvenenthrombose drei Verlaufsformen unterschieden werden. Dies sind die aszendierende, die transfasziale und die deszendierende Thrombose. Am häufigsten tritt eine tiefe Venenthrombose am Unterschenkel auf und verläuft dort häufig a- bis oligosymptomatisch.

Transfasziale Thrombosen entstehen primär im oberflächlichen Venensystem (Stamm-, Seitenastvenen) und können sowohl über die Stammklappen wie auch die Perforatoren in das Leitvenensystem eindringen (vgl. Abschn. Thrombophlebitis) (S. 330).

Deszendierende Thrombosen entstehen in den Beckenvenen, wegen der physiologischen Enge die durch die Überkreuzung der linken Beckenvene durch die rechte Beckenarterie verursacht wird, bevorzugt links (May-Thurner-Beckenvenensporn). Sie können sowohl ein proximales wie distales appositionelles Wachstum zeigen. Durch den akuten Verschluss der venösen Beckenstrombahn auf Höhe einer V. iliaca communis kommt es zu einem ausgeprägten Aufstau der betroffenen Extremität bis hin zu einer Phlegmasia coerulea dolens (S. 330).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-6.1

B-6.1 Thromboselokalisationen

Becken-, Beinvenenthrombose

- **distale TVT:**
  - isolierte Thrombose der Leit- und/oder Muskelvenen des Unterschenkels
- **proximale TVT:**
  - popliteocrurale Thrombose: Unterschenkelvenenthrombose bis zum Knie
  - femoropopliteo (-crurale): Oberschenkel-Knie-Venenthrombose
  - iliofemorale Thrombose: Becken-Oberschenkel-Venenthrombose
  - isolierte iliakale Thrombose: Beckenvenenthrombose
- isolierte Thrombose der V. profunda femoris
- Thrombose der V. cava superior und/oder V. cava inferior

Hals-, Schulter-, Armvenenthrombose

- Thrombose der Schultergürtelvenen, z. B. Paget-von-Schroetter-Syndrom (S. 1314)
- Armvenenthrombose
- Jugularvenenthrombose: Halsvenenthrombose

Organvenenthrombosen

- Sinusvenenthrombose
- Lebervenenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom, Tab. **B-6.4**)
- Pfortaderthrombose
- Milzvenenthrombose
- Mesenterialvenenthrombose
- Nierenvenenthrombose

Tab. **B-6.1** gibt einen Überblick über verschiedene Thromboselokalisationen. Für therapeutische Entscheidungen ist die Unterscheidung zwischen proximalen und distalen Thrombosen wichtig. Unter **distalen Thrombosen** sind isolierte Thrombosen der Leit- und Wadenvenen des Unterschenkels zu verstehen. Ab der Konfluenz der Unterschenkelleitvenen zu den Vv. tibiofibulares wird von **proximalen Thrombosen** gesprochen.

Ätiologie: Virchow-Trias (Tab. **B-6.2**):
- Gefäßwandschädigungen (Trauma)
- Verlangsamung des Blutstroms (Stase)
- erhöhte Gerinnungsbereitschaft (Hyperkoagulabilität).

Ätiologie: Die Ursachen einer venösen Thrombose fasst die **Virchow-Trias** zusammen (Tab. **B-6.2**). Hierzu gehören:
- Schädigung der Gefäßwand (Trauma)
- Verlangsamung des Blutstroms (Stase)
- erhöhte Gerinnungsbereitschaft (Hyperkoagulabilität).

Dabei können mehrere Faktoren zusammenwirken.

Thrombophilie: Thrombosen in Zusammenhang mit einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft; Syndrome: s. Tab. **B-6.3**.

Thrombophilie: Entstehen Thrombosen in Zusammenhang mit einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft, wird von einer Thrombophilie gesprochen. Die Prävalenz und das relative Thromboserisiko zeigt Tab. **B-6.3**.

Das häufigste Thrombophiliesyndrom ist die heterozygote **Faktor-V-Leiden-Mutation**, die in 4–7 % der Normalbevölkerung zu finden ist und mit einem 5–7-fach erhöhten Thromboserisiko einhergeht. Ein Antithrombinmangel ist selten, geht allerdings mit dem höchsten Thromboserisiko einher.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Frauen mit Faktor-V-Leiden-Mutation treten Thrombosen insbesondere bei Einnahme von Ovulationshemmern auf. Bei Frauen besteht generell in Situationen hormoneller Umstellung oder im Rahmen einer Hormonbehandlung ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer venösen Thrombose (z. B. Schwangerschaft und Wochenbett, Einnahme von Östrogenen zur Antikonzeption, Substitution im Klimakterium oder Therapie mit Östrogen-Rezeptor-Modulatoren [z. B. beim Mammakarzinom]).

Allgemeine Risikofaktoren: Hierzu gehören **höheres Alter** und eine **positive Thromboseanamnese**.

Allgemeine Risikofaktoren: Unabhängig von den Aspekten der Virchow-Trias gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, die ein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen. Hierzu gehören **höheres Alter** und eine **positive Thromboseanamnese**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-6.2 Faktoren der Virchow-Trias

B-6.2

Gefäßwandverletzung

- mechanische Traumen
  - direktes stumpfes oder offenes Trauma
  - operative Eingriffe, z. B. Gelenksersatz, neurochirurgische Eingriffe
  - Kathetersysteme: zentralvenöse Katheter, Portsysteme, Systeme zur Dialyse (Shaldon-, Demers-Katheter), Schrittmacher- und Defibrillatorsysteme
  - Injektionen
  - wiederholte subklinische Traumen durch einseitige körperliche Arbeit oder sportliche Aktivität („thrombose par effort"): z. B. Schädigung der V. subclavia bei Überkopfarbeiten, Rudern, Gewichtheben, Fechten (Paget-von-Schroetter-Syndrom)
  - Druck durch enge Kleidung (Thrombophlebitis durch enge Jeans oder Gürtel)
  - durch Kompression von außen (veneninfiltrierendes Tumorwachstum) (z. B. Nierenvenen- oder Kavathrombose bei Nierenzellkarzinom)
- ionisierende Strahlung (Strahlentherapie)
- thermische Traumen (Verbrennung)

Stase (Verlangsamung des Blutstroms) mit sekundärer Hypoxie der Venenwand

- Reiseimmobilisation (z. B. Flugthrombose, lange Busreise)
- Immobilisation aus gesundheitlichen Gründen (Bettruhe)
- „lokale" Immobilisation (Paresen, Gipsverbände)
- Rechtsherzinsuffizienz
- Varikose
- PAVK

erhöhte Gerinnungsbereitschaft (Hyperkoagulabilität)

- Verminderung des gerinnungshemmenden Potenzials
  - Faktor-V-Leiden-Mutation
  - G20 210A-Prothrombin-Gen-Mutation
  - erworbener oder angeborener Antithrombinmangel
  - erworbener oder angeborener Protein-C-Mangel
  - erworbener oder angeborener Protein-S-Mangel
- Vermehrung des gerinnungsfördernden Potenzials
  - erhöhter Faktor-VIII-, -IX- oder -XI-Spiegel
  - Dysfibrinogenämien
  - Antiphospholipidsyndrom
  - Polycythaemia vera
  - essenzielle Thrombozythämie
  - Hyperviskositätssyndrome wie bei Morbus Waldenström
  - paraneoplastische Produktion gerinnungsfördernder Proteine

B-6.3 Prävalenz und relatives Thromboserisiko bei wichtigen Thrombophilie-Syndromen

B-6.3

Defekt	Prävalenz	relatives Risiko
heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation	4–7 %	5–7
homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation		25
heterozygoter Antithrombinmangel	0,02 %	25
heterozygoter Protein-C-Mangel	0,2–0,4 %	6–10
heterozygoter Protein-S-Mangel		gering
heterozygote Prothrombinmutation	2–3 %	2,5

Pathophysiologie der akuten Thrombose: Der sistierende oder zumindest verminderte Ausstrom durch einen Verschluss oder eine hämodynamisch relevante Stenosierung im Rahmen einer akuten thrombotischen Entwicklung eines tiefen Venenabschnittes führt bei zunächst unverändertem postkapillärem Einstrom zu einem akuten Aufstau mit venöser Hypertonie distal der Thrombose. Folge ist die Ausbildung eines Ödems. Die venöse Hypertonie besteht im Gegensatz zu der primären Varikose auch im Liegen. Die Volumenüberlastung und Überdehnung der tiefen Venenabschnitte verursacht eine Klappendehiszenz und -insuffizienz, die, wenn sie

Pathophysiologie: Der verminderte Ausstrom führt bei zunächst unverändertem postkapillärem Einstrom zu einem akuten Aufstau mit venöser Hypertonie distal der Thrombose. Folge ist die Ausbildung eines Ödems. Die Volumenüberlastung und Überdehnung der tiefen Venenabschnitte führt zur Klappendehiszenz und –insuffizienz und so zu einer Eröffnung von Kollateralwegen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

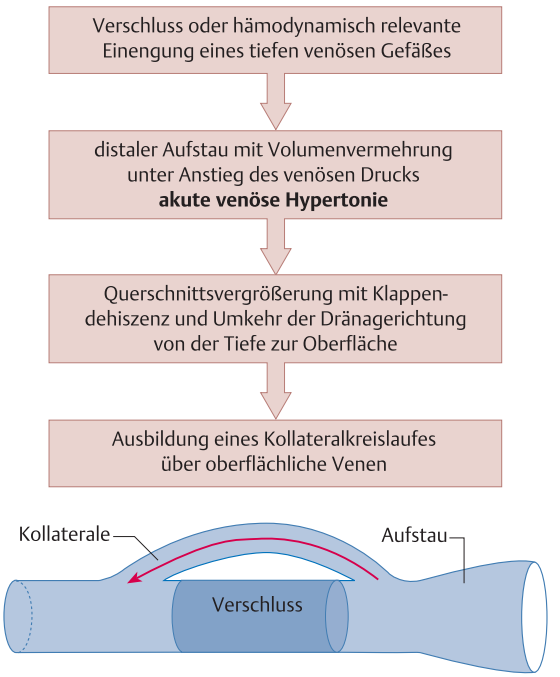
t to terms and conditions of license.

Abhängig von den zur Verfügung stehenden **Kollateralen** wird die gestaute Extremität zunächst entlastet. Im Rahmen des erhöhten Volumentransports in den Kollateralen können auch diese überdehnt und klappeninsuffizient werden (sekundäre Varikose).
Abb. **B-6.5** zeigt die pathophysiologische Situation der akuten venösen Thrombose,
Abb. **B-6.6** ein klinisches Beispiel.

die Perforanten beteiligt, einen Dränageweg für die gestauten tiefen Venenabschnitte über das oberflächliche Venensystem bei retrograder Flussrichtung in den Perforanten eröffnet.
Inwieweit über diese **Kollateralisierung** eine Entlastung der gestauten Extremität erreicht wird, hängt vom Ausmaß und der Lokalisation der Thrombose sowie der Qualität der zur Verfügung stehenden Kollateralen ab. Gute funktionelle Ergebnisse zeigen sich, wenn präformierte Kollateralen (z. B. V. saphena magna oder Vv. pudendae externae) zur Verfügung stehen. Eine akute thrombotische Entwicklung endet funktionell zunächst in einem Gleichgewicht zwischen kapillarem Ein- und venösem Ausstrom. Dieses Gleichgewicht ist entscheidend von der Transportkapazität des sich entwickelnden Kollateralkreislaufs abhängig. Im Rahmen des erhöhten Volumentransports in den Kollateralen können auch diese überdehnt und klappeninsuffizient werden (sekundäre Varikose). Abb. **B-6.5** zeigt die pathophysiologische Situation der akuten venösen Thrombose, Abb. **B-6.6** ein klinisches Beispiel.

B-6.5

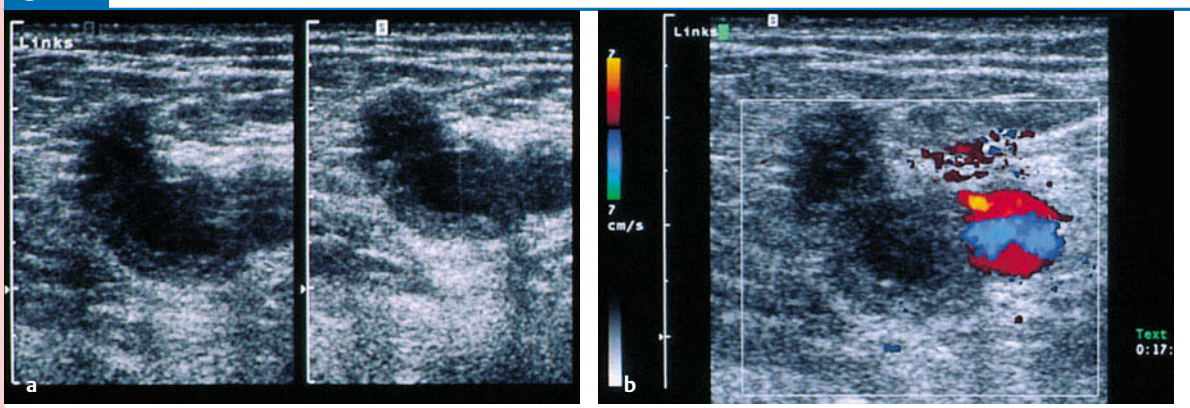
B-6.5 Pathophysiologie der akuten venösen Thrombose



Die pathophysiologische Situation einer akuten Thrombose ist durch den distalen Aufstau mit Druckerhöhung sowie durch Kollateralisierung charakterisiert.

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

B-6.6 Phlebothrombose



37-jährige Patientin mit ausgedehnter iliofemoraler Thrombose links mit Beteiligung der V. saphena magna. B-Bild- und Farbdopplerquerschnitt auf Höhe der Krosse.
a Die venösen Gefäße sind nicht komprimierbar (Dualdarstellung links ohne, rechts mit Kompression).
b Es ist weder spontan, noch nach Valsalva-Manöver, noch nach distaler manueller Kompression Strömung in den Venen nachweisbar.

(aus: Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme; 2004)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Eine akute Phlebothrombose der Extremität kann sich durch umschriebene Schmerzen, Schwere- und Spannungsgefühl, Umfangs- und Konsistenzvermehrung (subfasziales Ödem), Überwärmung und eine periphere Zyanose bemerkbar machen. Ein wichtiger Befund sind die sog. „Warnvenen" (z. B. sichtbare Kollateralvenen z. B. an der Tibiakante). Ursachen und Befunde wichtiger Organvenenthrombosen zeigt Tab. **B-6.4**.

Klinik: Schwere- und Spannungsgefühl, Schmerzen, geschwollene, überwärmte und zyanotische Extremität. Typischer Befund sind die sog. „Warnvenen".
Ursachen und Befunde wichtiger Organvenenthrombosen zeigt Tab. **B-6.4**.

B-6.4 Ursachen (U) und wichtige klinische Befunde (K) bei Organvenenthrombosen

Sinusvenenthrombose	U: Wochenbett, fortgeleitete Entzündung im Kopfbereich (z. B. Mastoiditis, Otitis, Nasenfurunkel), Meningitis, Thrombophilie, hämatologische Grunderkrankungen, Malignome K: Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, Herdsymptome, Sepsis, zerebrale Blutung
Lebervenenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom)	U: Gefäßanomalien, Thrombophilie, Polycythaemia vera K: bei schneller Entwicklung Leberversagen bei langsamer Entwicklung Folgeerkrankungen der portalen Hypertension (Abb. **L-3.5**)
Pfortaderthrombose	Inzidenz (Autopsie) 0,05–0,5 % U: Leberzirrhose, entzündliche und maligne Erkrankungen der Leber und der in die Pfortader dränierenden Organe, Thrombophilie K: akut: uncharakteristische abdominelle Symptome chronisch: portale Hypertension
Milzvenenthrombose	U: entzündliche und maligne Pankreaserkrankungen K: uncharakteristische abdominelle Symptome, gastrointestinale Blutungen, Splenomegalie
Mesenterialvenenthrombose	Inzidenz von 0,01–1,5 % U: Leberzirrhose, portale Hypertension, Entzündungen und Tumoren der dränierten Organe K: uncharakteristische abdominelle Symptome, blutige Diarrhöen, Hämatemesis, peranaler Blutabgang bei Darminfarkt
Nierenvenenthrombose	U: Tumor im dränierten Stromgebiet (z. B. Hypernephrom), nephrotisches Syndrom, Thrombophilie K: Verschlechterung der Nierenfunktion, Proteinurie, Hämaturie

▶ Merke. Symptome und klinische Befunde bei Thrombosen der Extremitäten sind uncharakteristisch und zeigen sich auch bei anderen Erkrankungen. Deshalb ist bis zum Beweis des Gegenteils bei den genannten Symptomen immer eine Thrombose in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen und umgehend die klinische Wahrscheinlichkeit mit Hilfe des Wells-Scores zu ermitteln.

▶ Merke.

Diagnostik: Im klinischen Alltag stützt sich die Diagnostik der akuten Beinvenenthrombose auf die Anamnese- und Befunderhebung, die Bestimmung der D-Dimere sowie den Kompressionsultraschall (KUS). Wie bereits im Kap. 1.5 aufgezeigt, weisen sowohl einzelne Beschwerden und Befunde sowie die Bestimmung der D-Dimere das Problem einer geringen Spezifität auf, während die **Kompressionssonografie** sowohl eine hohe Sensitivität wie Spezifität besitzt. Ein zielführender diagnostischer Weg ergibt sich, wenn durch eine Kombination von Beschwerden und Befunden in einem Score eine klinische Wahrscheinlichkeit (KW) **(Vortestwahrscheinlichkeit)** ermittelt und die weitere technische Diagnostik danach ausgerichtet wird. Der am häufigsten hierfür eingesetzte Score ist der Wells-Score (vgl. Tab. **B-6.5**). Dabei wird eine nicht hohe (geringe bis mittlere) Wahrscheinlichkeit (Score < 2) von einer hohen Wahrscheinlichkeit (Score ≥ 2) des Vorliegens einer TVT unterschieden. Liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit vor, erfolgt als nächster Schritt ohne eine zusätzliche Bestimmung der D-Dimere ein Kompressionsultraschall. Resultiert eine nicht hohe Wahrscheinlichkeit, wird eine Bestimmung der D-Dimere durchgeführt. Zeigt sich ein Normalwert, gilt die TVT als ausgeschlossen, sind sie erhöht, erfolgt eine KUS. Den diagnostischen Algorithmus zeigt Abb. **B-6.7**. Zu den einzelnen Befunden und der apparativen Diagnostik vgl. Kap. 1.5.4 und insbesondere Tab. **B-1.5**.

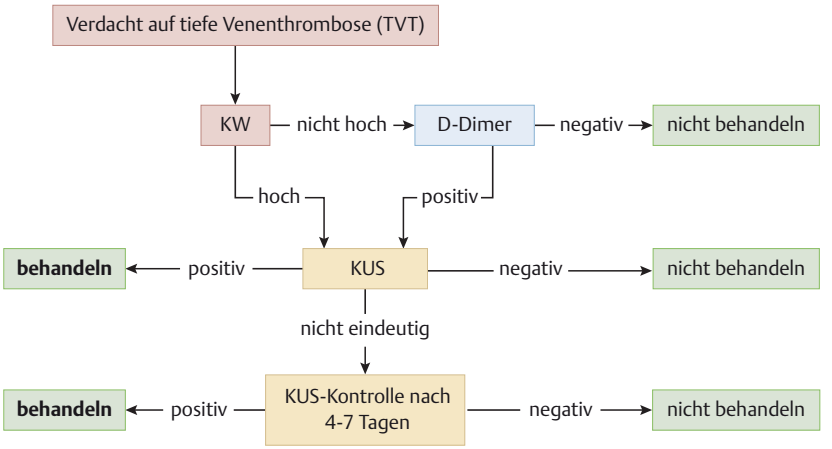
Diagnostik: Im klinischen Alltag stützt sich die Diagnostik der akuten Beinvenenthrombose auf die Anamnese- und Befunderhebung, die Bestimmung der D-Dimere sowie den Kompressionsultraschall (KUS). Für einen effizienten Einsatz der Labor- und apparativen Diagnostik ist die Ermittlung einer Vortestwahrscheinlichkeit (Wells-Score) erforderlich.

Ursachensuche: Thrombophiliescreening: Ein Thrombophilie-Screening sollte zurückhaltend erfolgen, da das Vorliegen einer Thrombophilie die Therapie der Thrombose nur selten beeinflusst. Es sollte jedoch durchgeführt werden bei Thrombosen im Kindes- oder Jugendalter, bei Thrombosen mit ungewöhnlicher Lokalisation (z. B. mesenterial) sowie bei Thrombosen in der Schwangerschaft, v. a. bei Frauen mit Zust. n. Tot- oder Fehlgeburten, sowie grundsätzlich bei klinischem Verdacht auf ein Antiphospholipidsyndrom (S. 1407).

Thrombophilie-Screening bei:
- Thrombosen im Kindes- oder jugendlichen Alter
- Thrombosen mit ungewöhnlicher Lokalisation
- Thrombosen in der Schwangerschaft
- klinischer V. a. Antiphospholipidsyndrom

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-6.7 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Venenthrombose



KUS = Kompressionsultraschall; KW = klinische Wahrscheinlichkeit.

(aus: Vasa European Journal of Vascular Medicine (2016), 45 Suppl. 90:pp.8-26)

B-6.5 Validierter klinischer Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose: Wells-Score (Wells et al., 2003)

Klinische Charakteristik	Score
aktive Tumorerkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1,0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
Unterschenkelschwellung > 3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
frühere, dokumentierte TVT	1,0
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2,0

Score ≥ 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch
Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch
aus: Vasa European Journal of Vascular Medicine (2016), 45 Suppl. 90:pp.8-26

Überprüfung folgender Faktoren:
- Faktor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz
- Prothrombin 20 210-Mutation
- Lupusantikoagulans, Cardiolipin- und β2-Glykoprotein-Antikörper
- Antithrombin, Protein-C und –S sowie Faktor-VIII.

Ursachensuche: **parneoplastisches Syndrom**
- Anamnese
- allgemeine klinische Untersuchung
- Röntgen-Thorax, abdominelle Sonografie
- gynäkologische bzw. urologische Untersuchung (inkl. PSA-Bestimmung)
- ggf. Koloskopie (v. a. bei positiver Familienanamnese).

Therapieziele:
- Linderung der akuten Stauungssymptome
- Verhinderung des weiteren Thrombosewachstums sowie der Frühkomplikation Lungenembolie und der Spätkomplikation postthrombotisches Syndrom
- Rezidivprophylaxe.

Wenn ein Thrombophilie-Screening indiziert ist, sollten folgende Faktoren überprüft werden:
- Faktor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz
- Prothrombin 20 210-Mutation
- Lupusantikoagulans, Cardiolipin- und β2-Glykoprotein-Antikörper
- Antithrombin
- Protein-C und -S
- Faktor VIII

Ursachensuche: paraneoplastisches Syndrom: Zur Abgrenzung eines **paraneoplastischen Syndroms** gehören eine sorgfältige Anamnese und allgemeine klinische Untersuchung. An technischen Untersuchungen empfiehlt sich eine Aufnahme des Thorax in 2 Ebenen, eine valide abdominelle Sonografie, eine gynäkologische Untersuchung bei Frauen und eine urologische Untersuchung bei Männern einschließlich PSA-Bestimmung sowie gegebenenfalls eine Koloskopie, insbesondere bei diesbezüglich positiver Familienanamnese. Die konsequente Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen ist für Patienten nach einer venösen Thromboembolie von großer Bedeutung.

Therapieziele: Die Behandlung der akuten Phlebothrombose verfolgt 4 grundlegende Ziele:
- Linderung der akuten Stauungssymptome
- Verhinderung der Frühkomplikation Lungenembolie
- Verhinderung des weiteren Thrombosewachstums
- Verhinderung der Spätkomplikation postthrombotisches Syndrom
- Rezidivprophylaxe (sekundäre Prävention).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Pathophysiologisch verlangt die Behandlung eine schnelle Senkung und dauerhafte **Normalisierung des akut erhöhten venösen Drucks**. Hierzu wäre eine rasche Wiedereröffnung (**Rekanalisierung**) der thrombotisch verschlossenen Gefäßabschnitte unter Erhalt der Klappenfunktion erforderlich. Eine Rekanalisation mit Entfernung des Gerinnsels lindert die akuten Stauungssymptome und beseitigt die Embolie-quelle. Bleiben dabei die Venenklappen intakt, wird eine postthrombotische Entwicklung mit persistierender venöser Hypertonie vermieden.

Wesentlich zur **Normalisierung des akut erhöhten venösen Drucks** ist eine **rasche Rekanalisierung** der thrombotisch verschlossenen Gefäßabschnitte unter Erhalt der Klappenfunktion.

Standardtherapien: Folgende Maßnahmen haben sich als **Standardtherapie** etabliert:
- gerinnungshemmende Therapie (Antikoagulation)
- Rekanalisationstherapie in ausgesuchten Fällen
- Kompressionstherapie.

80–90 % der thrombosierten venösen Gefäßabschnitte rekanalisieren durch den postthrombotisch einsetzenden Organisationsprozess spontan. Dabei wird die Funktion dieser Gefäßabschnitte durch Klappenverlust, verdickte, wenig dehnbare Gefäßwände und verbleibende intraluminale Septen stark geschädigt.

Standardtherapien:
- gerinnungshemmende Therapie
- Rekanalisationstherapie
- Kompressionstherapie.

Antikoagulation: Die Basistherapie aller tiefen Venenthrombosen ist die Antikoagulation. Dabei ist die Behandlung in der initialen Phase (erste 5–21 Tage) von der Erhaltungstherapie (3–6 Monate) der Sekundärprävention zu unterscheiden. An Letztere kann sich bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko eine verlängerte Erhaltungstherapie anschließen.

Die **Antikoagulation** ist die Basistherapie aller TVT unabhängig von ihrer Lokalisation (sofern keine Kontraindikationen vorliegen). Bei der Antikoagulation ist die Initialtherapie der akuten Phase von der Erhaltungstherapie zu unterscheiden.

Zur Behandlung der **Akutphase** sind unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH), das Heparinanalogon Fondaparinux sowie die direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK, NOAK) Rivaroxaban und Apixaban zugelassen. Für die **Erhaltungsphasen** stehen neben den genannten Substanzen die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie die direkten oralen Antikoagulanzien Dabigatran und Edoxaban zur Verfügung.

NMH sowie Fondaparinux werden wegen ihrer einfachen Handhabbarkeit sowie der geringeren Nebenwirkungsrate (insbesondere die HIT-Problematik betreffend) gegenüber unfraktioniertem Heparin bevorzugt eingesetzt.

Die **initiale** Behandlung der akuten Thrombose erfolgt bevorzugt mit niedermolekularen Heparinen, Fondaparinux sowie Rivaroxaban und Apixaban. Für die **Erhaltungsphase** stehen zusätzlich VKA sowie Dabigatran und Edoxaban zur Verfügung.

Eine (intravenöse) Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (UFH) kann wegen der kurzen Halbwertszeit dieser Substanzgruppe durchgeführt werden, wenn die Begleitumstände der Thrombose eine rasche Unterbrechung der Antikoagulation (z. B. bei einer Blutungskomplikation, bei einer perioperativ aufgetretenen Thrombose, bei Z. n. Reanimation aufgrund einer Lungenembolie) notwendig machen könnten. Bei der operativen und interventionellen Behandlung (s. u.) der Thrombose erfolgt die Antikoagulation ebenfalls mit UFH. Die **Therapiekontrolle** bei Anwendung von UFH wird mit der **aPTT** (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) durchgeführt. Angestrebt wird das 1,5- bis 2,5-Fache des Ausgangswerts.

Unfraktioniertes Heparin (UFH, kurze HWZ) wird eingesetzt, wenn die Antikoagulation ggf. schnell unterbrochen werden muss. Auch die antikoagulatorische Begleittherapie bei operativer oder interventioneller Therapie erfolgt mit UFH. Die **Therapiekontrolle** bei Anwendung von UFH wird mit der **aPTT** (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) durchgeführt.

Soll die **Erhaltungstherapie mit einem VKA** erfolgen, wird parallel zur Behandlung mit Heparinen oder Fondaparinux der VKA ab dem 1. Tag gegeben. In Deutschland wird in der Regel Phenprocoumon (z. B. Marcumar) verabreicht. Alternativ kann Warfarin-Natrium (z. B. Coumadin) Verwendung finden. Eine erste Kontrolle der INR (international normalized ratio) bzw. des Quick-Wertes ist am 3. oder 4. Behandlungstag sinnvoll. Die angestrebte Ziel-INR beträgt in aller Regel bei der Indikation tiefe Beinvenenthrombose 2,0–3,0. Die Marcumarisierung wird heute wegen der Gefahr einer Kumarinnekrose (S. 1320) bei Protein-C-Mangel „sanft", d. h. niedrig dosiert eingeleitet. Die überlappende Therapie mit NMH kann beendet werden, wenn der INR an zwei aufeinander folgenden Tagen gleich oder größer als 2,0 ist.

Bei einer **Erhaltungstherapie mit VKA** (i. d. R. Phenprocouomon, z. B. Marcumar) erfolgt die **orale Antikoagulation** parallel zur Behandlung mit niedermolekularen Heparinen ab dem 1. Tag. Die angestrebte Ziel-INR beträgt in aller Regel bei der Indikation tiefe Beinvenenthrombose 2,0–3,0. Die überlappende Therapie mit NMH kann beendet werden, wenn der INR an 2 aufeinander folgenden Tagen ≥ 2,0 ist.

Sollen **Dabigatran** oder **Edoxaban** für die **Erhaltungsphase** eingesetzt werden, erfolgt die Umsetzung am 6. Tag der Behandlung ohne besondere Maßnahmen.

Bei **Rivaroxaban** und **Apixaban**, die sowohl für die Behandlung der Akut- wie der Erhaltungsphase zugelassen sind und somit ein Umsetzen nicht erforderlich ist, ist die Dosis in der Akutphase höher als in den Erhaltungsphasen: bei Rivaroxaban muss nach 21 Tagen, bei Apixaban nach 7 Tagen eine Dosisreduktion erfolgen.

Werden **Rivaroxaban** und **Apixaban** in der **Erhaltungsphase** eingesetzt, muss eine Dosisanpassung (-reduzierung) erfolgen.

Patienten mit **tumorassoziierter Thrombose** profitieren im ersten halben Jahr der Behandlung mehr von NMH als von anderen Substanzen.

Patienten mit **tumorassoziierter Thrombose** sollten mit NMH behandelt werden.

Alle genannten Antikoagulanzien mit Ausnahme von UFH und VKA finden eine Begrenzung ihres Einsatzes bei schweren Formen der Niereninsuffizienz. Spätestens bei einer GFR von < 30 ml/min muss eine Dosisanpassung oder eine Umsetzung erfolgen. Diese Dosisanpassung kann bei NMH sowie Fondaparinux mithilfe der Anti-Xa-Aktivität im Plasma (**Heptest**) durchgeführt werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann bei NMH und bei Fondaparinux eine **Dosisanpassung** mithilfe der Anti-Xa-Aktivität im Plasma (**Heptest**) durchgeführt werden.

Zu Einzelheiten siehe Tab. **B 6.6**.

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

B-6.6

B-6.6 Behandlungsschemen der Antikoagulation bei Phlebothrombose

Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (NMH)

Präparate:
- z. B. Enoxaparin (z. B. Clexane) oder Nadroparin (z. B. Fraxiparin)

Dosierung:
- Nadroparin 0,1 ml/10 kg KG 2 × tgl. s. c.
  - z. B. 62 kg schwerer Patient: 2 × 0,6 ml Nadroparin
- Enoxaparin 1 mg/kg KG 2 × tgl. s. c.
  - z. B. 78 kg schwerer Patient: 2 × 80 mg Enoxaparin

max. Dosierung:
- 2 × 1,0 ml Nadroparin oder 2 × 100 mg Enoxaparin

Laborkontrollen:
- Therapiekontrolle bei normaler Nierenfunktion nicht erforderlich
- Anpassung der Dosis bei Niereninsuffizienz über die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma (Heptest), Bestimmung der Thrombozyten am 2. oder 5. Tag (HIT-Syndrom)

Antikoagulation mit Fondaparinux (z. B. Arixtra)

Dosierung:
- < 50 kg KG: 5 mg 1 × tgl. s. c.
- 50–100 kg KG: 7,5 mg 1 × tgl. s. c.
- > 100 kg KG: 10 mg 1 × tgl. s. c.
- Therapiekontrolle bei normaler Nierenfunktion nicht erforderlich

Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH)

Präparate:
- z. B. Calciparin, Liquemin

Dosierung:
- Einleitung der Therapie mit 5000 I.E. Heparin i. v.
- Fortführung der Therapie mit 20 000–30 000 I.E. Heparin in 24 Stunden, entsprechend einer Dosis von 400–500 I.E./kg KG in 24 Stunden

Laborkontrollen:
- regelmäßige Therapiekontrollen (aPTT) erforderlich, Einstellung des Wertes auf das 2-Fache des Wertes vor Therapiebeginn

Antikoagulation mit Phenprocoumon (z. B. Marcumar)

Dosierung:
- einschleichende Dosierung, z. B. 2–2-2 Tabletten Marcumar an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, individuelle Erhaltungsdosis

Laborkontrollen:
- erste Quick- bzw. INR-Kontrolle am 4. Tag, weitere Kontrollen individuell, Ziel-INR bei venöser Thrombose 2,0–3,0
- beachte Medikamenteninterferenzen!

Antikoagulation mit den (neuen) direkten oralen Antikoagulanzien

- Rivaroxaban (Xarelto®): initial 15 mg 2 × tgl. für 21 Tage, dann 20 mg 1 × tgl.
- Dabigatran (Pradaxa®): im Anschluss an eine mindestens 5tägige Behandlung mit Heparin 150 mg 2 × tgl.
- Apixaban (Eliquis®) 10 mg 2 × tgl. für 7 Tage, dann 5 mg 2 × tgl.
- Edoxaban (Lixiana®): im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit Heparin 60 mg 1 × tgl.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Therapie der Phlebothrombose in der Schwangerschaft erfolgt mit **NMH, UFH oder Fondaparinux**, da diese Substanzen die Plazentaschranke (im Gegensatz zu den Kumarinderivaten und den neuen oralen Antikoagulanzien) nicht passieren. In der Stillzeit kann Warfarin-Natrium verwendet werden.

Zur frühen Erfassung einer **heparininduzierten Thrombozytopenie** (HIT) sollte eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl erfolgen.

Die **heparininduzierte Thrombozytopenie**, HIT (S. 1318), ist neben Blutungskomplikationen die wichtigste Nebenwirkung einer Heparintherapie (v. a. bei UFH). Zur frühen Erfassung einer HIT sollte eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl durchgeführt werden.

Dauer der Antikoagulation: Die Dauer der Antikoagulation bei einer TVT muss individuell erfolgen. In der Regel beträgt die minimale Antikoagulationsdauer 3 Monate.

Dauer der Antikoagulation: Die Dauer der Antikoagulation nach einer tiefen Thrombose, insbesondere die Frage nach einer verlängerten Erhaltungstherapie, ist von einer Reihe von Faktoren abhängig. Hierzu gehören u. a. die Thromboseursachen, das Therapie-, insbeson

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

sätzlich gilt, dass jede tiefe Beinvenenthrombose für mindestens 3 Monate antikoaguliert werden soll, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.
Die **sekundäre Prävention** kann **nach 3 Monaten** beendet werden, wenn ein transienter Risikofaktor (z. B. Einnahme von Ovulationshemmern, Immobilisation wegen Beinfraktur mit vollständig wiederhergestellter Gehfähigkeit) vorlag. Unabhängig von der Ursache der TVT kann die Antikoagulation nach 3 Monaten beendet werden, wenn es sich ausschließlich um eine isolierte Unterschenkelvenenthrombose (distale Thrombose) handelte.
Wenn Faktoren, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen, vorliegen, muss eine **verlängerte**, d. h. auch möglicherweise **unbefristete Erhaltungstherapie** erwogen werden. Solche Faktoren sind:
- unklare Genese der TVT (kein auslösendes Moment, **idiopathische Venenthrombose**)
- aktive Tumorerkrankung
- vorhandene Residualthromben in proximalen Venenabschnitten mit großer Ausdehnung
- Vorliegen einer schweren Thrombophilie (bei jungen Patienten Antithrombin, Protein C- und -S-Mangel, nicht aber bei heterozygoter Faktor V- oder Prothrombinmutation, weiter bei Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms)
- männliches Geschlecht
- erhöhte D-Dimer-Werte nach Absetzen der Therapie
- Rezidive idiopathischer Thrombosen.

Patienten mit einer tumorassoziierten Thrombose sollen, dem möglichen Blutungsrisiko angepasst, so lange antikoaguliert werden, wie das Tumorleiden aktiv ist.
In alle Entscheidungsprozesse zur verlängerten Erhaltungstherapie muss das Blutungsrisiko mit einbezogen werden.
Die Entscheidung für eine verlängerte Erhaltungstherapie sollte an allen zeitlichen Schnittstellen (nach 3 und 6 Monaten und dann zumindest jährlich) von einem mit den genannten Krankheitsbildern vertrauten Arzt zusammen mit dem Patienten unter sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Therapie getroffen werden. Eine über 6 Monate verlängerte Erhaltungstherapie kann mit Apixaban und Rivaroxaban mit der jeweils halben therapeutischen Dosis der Erhaltungstherapie – also 2 × 2,5 mg Apixaban bzw. Rivaroxaban 10 mg 1 × tgl. – durchgeführt werden.

Rekanalisationstherapie: Im Fokus **aktiv rekanalisierender Therapieformen** steht die **Verringerung** der Häufigkeit und Schwere des **postthrombotischen Syndroms**. Sie kommen bei iliakalen und iliofemoralen Thrombosen zum Einsatz. Ziel ist dabei ein hindernisfreier Abstrom über die Beckengefäße und die Femoraliskonfluenz unter normalen Druckverhältnissen. Eine begleitende Rekanalisation der Oberschenkeletage ist allenfalls ein Nebenaspekt, da in aller Regel die Klappenfunktion hier nicht erhalten und somit die ambulatorische venöse Hypertonie, die über die Klappenfehlfunktion entsteht, nicht verhindert werden kann. Die Beckengefäße selbst tragen keine Klappen. Wichtig für einen suffizienten venösen Abstrom aus der betroffenen Extremität ist eine freie V. femoralis communis einschließlich eines ungestörten Zustroms aus der V. profunda femoralis sowie der V. saphena magna, sodass die Kollateralen im Oberschenkelbereich auf einen freien Abstrom in der Beckenetage treffen.
Als Behandlungsverfahren stehen **operative und interventionelle Techniken** zur Verfügung. Bei der kathetergestützten pharmakomechanischen Thrombektomie kommen verschiedene interventionelle Verfahren (lokale Lyse, Aspirationsthrombektomie, mechanische Thrombektomie, Stentimplantation bei May-Thurner-Beckenvenensporn sowie Restthromben) zum Einsatz. Der Zugang erfolgt, um die Behandlung der Konfluenz zu ermöglichen, über die V. poplitea.
Die systemische Thrombolyse wird bei akuten tiefen Venenthrombosen wegen des hohen Blutungsrisikos sowie der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse nicht mehr durchgeführt.
Die aktive Rekanalisation ist für jüngere Patienten mit iliakalen und iliofemoralen Thrombosen mit geringem Blutungsrisiko und möglichst kurzer Anamnese geeignet. Ebenso kann sie bei der Phlegmasia coerulea dolens (S. 330) und schweren postthrombotischen Syndromen zum Einsatz kommen. Bei der gegenwärtigen Studienlage muss der Einsatz dieser Verfahren individuell geprüft werden.
Die Antikoagulation bei und nach einer Rekanalisation erfolgt nach den Regeln der Grunderkrankung.

Wenn die Ursachen einer tiefen Venenthrombose behoben werden konnten (transienter Risikofaktor) oder eine distale Thrombose vorlag, kann die Antikoagulation meist **nach 3 Monaten** ausgesetzt werden.

Konnte die Ursache einer Thrombose nicht geklärt werden oder bestehen Risikofaktoren fort, erfolgt eine **verlängerte Erhaltungstherapie**. Dies gilt z. B. für idiopathische und tumorassoziierte Thrombosen.
Zur Entscheidung über einer verlängerten Erhaltungstherapie sollten entsprechend erfahrene Ärzte hinzugezogen werden.

Rekanalisationstherapie: Sie erfolgt **interventionell** und/oder **operativ**.
Ziel der **aktiv rekanalisierenden Therapie**, z. B. in Form der kathetergestützten pharmakomechanischen Thrombektomie, ist die **Verhinderung des postthrombotischen Syndroms**. Die Verfahren sind für jüngere Patienten mit iliakalen und iliofemoralen Thrombosen mit geringem Blutungsrisiko und möglichst kurzer Anamnese geeignet. Lokales Ziel ist die komplette Rekanalisierung der Becken- und Leistenetage mit freiem Zufluss der V. profunda femorais und der V. saphena magna. Die Entscheidung für eine Therapie sollte interdisziplinär erfolgen.
Die systemische Fibrinolyse wird bei TVT nicht mehr durchgeführt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Kompressionstherapie: Durchführung als Begleittherapie mit Kompressionsstrümpfen meist der Klasse 2. Ziele sind eine Wiederherstellung der Klappendichtigkeit bei intakten Klappen, eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und eine verbesserte Dränage zur Ödembeseitigung.

Kompressionstherapie: Sie wird als Begleittherapie bei tiefer Beinvenenthrombose zunächst mit Kurzzugbinden, dann mit Kompressionsstrümpfen meist der Klasse 2 (Kompressionsklasse 1–4 = Kompressionsdruck 18–60 mmHg) durchgeführt. Sie verkleinert den venösen Querschnitt einer Extremität, kann unter der Voraussetzung einer intakten Klappe die Klappendichtigkeit wieder herstellen und erhöht die Strömungsgeschwindigkeit in den Venen. Die venöse Dränage wird verbessert, ein vorhandenes Ödem kann ausgeschwemmt, eine sekundäre Varikose verhindert werden. Einzige Kontraindikation ist die schwere PAVK, bei der es bei niedrigen Perfusionsdrücken durch die Kompressionstherapie zu einer kritischen Reduzierung der Ruhedurchblutung kommen kann. Für die Langzeitkompression ist i. d. R. eine Kompression des Unterschenkels ausreichend.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine routinemäßige Immobilisation von Patienten aufgrund einer akuten Phlebothrombose ist nicht mehr angezeigt.

Schirmfilter: Embolieprophylaxe bei Z. n. rezidivierenden Lungenarterienembolien unter suffizienter Antikoagulation.

Embolieprophylaxe mit dem Schirmfilter: Kommt es unter einer wirksamen Antikoagulation zu rezidivierenden Lungenarterienembolien, kann die Implantation eines Schirmfilters in die V. cava inferior erwogen werden. Der prophylaktische, passagere Einsatz von Schirmfiltern beim Vorliegen von Kontraindikationen für eine Antikoagulation ist umstritten.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Phlegmasia coerulea dolens:** Bei akuten ausgedehnten iliofemoralen Thrombosen kann der venöse Druck so extrem ansteigen, dass die Mirkozirkulation durch den erhöhten Gewebedruck aufgrund des epi- und subfaszialen Ödems zum Erliegen kommt und eine „venöse" Gangrän droht. Klinische Folgen sind eine extreme Beinschwellung und eine livide bis blasse Extremität. Die Phlegmasia coerulea dolens ist eine angiologische Notfallsituation. Der arterielle Einstrom ist aufgrund des hohen peripheren Widerstandes vermindert, die Fußpulse sind in dem ausgedehnten Ödem nicht tastbar. Die Durchgängigkeit des arteriellen Systems lässt sich jedoch leicht dopplersonografisch belegen. Eine aktive Rekanalisation ist in diesen Situationen meist indiziert.

6.3 Thrombophlebitis

6.3 Thrombophlebitis

▶ Definition.

▶ Definition. Unter einer Thrombophlebitis versteht man eine Thrombosierung oberflächlicher Venenabschnitte, die häufig eine entzündliche Komponente zeigt (Abb. **B-6.8**). Entsteht eine oberflächliche Thrombophlebitis in einem varikös veränderten Venenabschnitt, wird sie als **Varikophlebitis** bezeichnet.

Ätiologie: Faktoren der Virchow-Trias; häufiger als bei der Phlebothrombose mechanische Ursachen; iatrogen durch Venenkatheter, Verweilkanülen sowie Injektionen und Blutentnahmen.

Ätiologie: Auch der Thrombophlebitis liegen die Faktoren der Virchow-Trias zugrunde (s. Tab. **B-6.2**). Im Vergleich zur Phlebothrombose finden sich jedoch häufiger mechanische Ursachen. So kann Druck durch zu enge Kleidung (Jeans, Schienbeinschützer) oder ein heftiger Stoß gegen eine Vene zu einer Thrombophlebitis führen. Iatrogen entstehen Thrombophlebitiden durch Venenkatheter, Verweilkanülen sowie Injektionen und Blutentnahmen.

⊙ B-6.8

⊙ B-6.8 **Thrombophlebitis**



Oberflächliche Thrombophlebitis der V. spahena magna.

(aus: Ludwig M. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis. Thieme; 2010)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Lokalisierte Schmerzen im Bereich der strangförmig verdickten und meist geröteten Vene. Da das Blut über die distal des thrombophlebitisch erkrankten Gefäßsegmentes liegenden Venenabschnitte via Perforansvenen in das tiefe Venensystem dräniert werden kann, entsteht keine Schwellung der Extremität.

Komplikationen: Thrombophlebitiden können über Perforatoren oder die Mündungsklappen in das tiefe Venensystem vordringen (transfasziale Thrombose) und zu Lungenembolien führen. In seltenen Fällen entwickelt sich über eine Infizierung des Thrombus mit Abszedierung ein septisches Krankheitsbild (z. B. bei Drogenabusus).

Sonderform: Entstehen Thrombophlebitiden ohne erkennbare äußere Ursache in nicht varikös veränderten Venenabschnitten, wandern und wechseln die Extremität oder Lokalisation (untere und obere Extremitäten, Bauchdecken, Hautvenen des Thorax, Penisvenen), liegt eine **Thrombophlebitis saltans et migrans** vor. Sie ist klinisch verdächtig auf das Vorliegen einer malignen oder entzündlichen Grunderkrankung, z. B. Morbus Buerger (S. 301), kann aber auch idiopathisch vorkommen.

Diagnostik: klinische Blickdiagnose. Mit dem Ultraschall kann die Ausdehnung der Thrombophlebitis auch in Abschnitten, die der klinischen Untersuchung schwieriger zugänglich sind, untersucht und eine Beteiligung des transfaszialen und tiefen Venensystems erkannt werden.

Therapie: Die **symptomatische Therapie** erfolgt mit Antiphlogistika (z. B. Diclofenac). Eine **Kompressionstherapie** sollte nur dann durchgeführt werden, wenn sie toleriert wird; Bettruhe ist nicht erforderlich. Droht die Thrombophlebitis über Stammklappen oder Perforatoren auf das tiefe Venensystem überzugreifen, ist eine **therapeutische Antikoagulation** indiziert. Bei einer frischen Varikophlebitis kann der Thrombus aus den häufig prall gefüllten, stark schmerzenden Varizenknoten durch eine **Stichinzision** entfernt werden. Bei der Thrombophlebitis einer Stammvene kann, insbesondere bei progredienter Aszension mit drohender Invasion des tiefen Venensystems, eine akute **operative Versorgung** (S. 320) erwogen werden.

6.4 Postthrombotisches Syndrom

▶ Definition. Spätkomplikation einer tiefen Becken- und Beinvenenthrombose.

Epidemiologie: Etwa 30 % der Patienten mit tiefer Becken- und Beinvenenthrombose entwickeln ein postthrombotisches Syndrom (PTS).

Pathogenese: Unmittelbar mit Manifestation einer venösen Thrombose setzten Reparationsprozesse mit dem Ziel der Rekanalisation des verschlossenen Venensegments ein. In seltenen Fällen gelingt es der körpereigenen Fibrinolyse, das Gerinnsel vollständig ohne Gefäßwandschaden zu beseitigen (Restitutio ad integrum). Gelingt dies nicht, kommt es zu einer **Organisation des Thrombus**. Bereits am 1. Tag wird der Thrombus von der Tunica intima ausgehend endothelialisiert. Ab dem 4. Tag wandern aktivierte Myozyten aus der Tunica media in das Gerinnsel ein. Gleichzeitig bildet die Intima Kapillarsprossen aus. Im Gerinnsel wandeln sich mononukleäre Zellen in Makrophagen, Fibroblasten, Myozyten und Endothelzellen um. Zwischen dem 8. und 12. Tag ist das Gerinnsel mithilfe kollagener Fasern fest mit der Gefäßwand verwoben. In ca. 80–90 % der Fälle schließt sich ein proteolytischer Abbau des Gerinnsels mit bindegewebiger Organisation an. Die entstehenden Hohlräume werden endothelialisiert und kapillarisiert. Überwiegt der Gewebeabbau, entsteht schließlich wieder ein durchgängiges Venensegment mit verdickter, wenig dehnbarer Venenwand und intraluminalen Septen. Diese Venensegmente, wenngleich durchgängig, setzen dem venösen Abstrom einen erhöhten Widerstand entgegen. Die Klappen werden im Rahmen des Organisationsprozesses zerstört bzw. funktionsuntüchtig. Ein kleinerer Teil der betroffenen Venensegmente bleibt als bindegewebiger Strang verschlossen.

Pathophysiologie: Durch den Ausfall der Klappenfunktion und/oder eine persistierende Obliteration kann der venöse Druck im Stehen in den betroffenen venösen Abschnitten nur ungenügend gesenkt werden. Die Folge ist eine beim Gehen **persistierende ambulatorische venöse Hypertonie**.

Klinik: lokalisierte Schmerzen im Bereich der strangförmig verdickten und geröteten Vene.

Komplikationen: Lungenembolien (über Vordringen in das tiefe Venensystem) und in seltenen Fällen septisches Krankheitsbild über Infizierung des Thrombus mit Abszedierung.

Sonderform: Thrombophlebitiden ohne erkennbare äußere Ursache in nicht varikös veränderten Venenabschnitten und häufigem Wechsel der Lokalisation bezeichnet man als **Thrombophlebitis saltans et migrans**. Vorkommen bei maligner oder entzündlicher Grunderkrankung oder idiopathisch.

Diagnostik: klinische Blickdiagnose, sonografischer Ausschluss einer Beteiligung tiefer Venen.

Therapie: symptomatisch mit Antiphlogistika, ggf. kombiniert mit einer **Kompressionstherapie**. Durch **Stichinzision** kann bei frischer Varikophlebitis der Thrombus beseitigt werden. Bei der Thrombophlebitis einer Stammvene ist die akute **operative Versorgung** (S. 320) zu erwägen. Bei drohendem Übergreifen auf das tiefe Venensystem ist eine **therapeutische Antikoagulation** indiziert.

6.4 Postthrombotisches Syndrom

▶ Definition.

Epidemiologie: Ca. 30 % der Patienten mit tiefer Becken- und Beinvenenthrombose entwickeln ein PTS.

Pathogenese: In den meisten Fällen kommt es im Rahmen der Reparationsprozesse bei venöser Thrombose nicht zu einer Restitutio ad integrum, sondern zu einer **Organisation des Thrombus**. Er ist zwischen dem 8. und 12. Tag mithilfe kollagener Fasern fest mit der Gefäßwand verwoben. In ca. 80–90 % d. F. kommt es im Anschluss zu einem proteolytischen Abbau des Gerinnsels mit bindegewebiger Organisation. Die entstehenden Hohlräume werden endothelialisiert und kapillarisiert. Überwiegt der Gewebeabbau, entsteht schließlich wieder ein durchgängiges Venensegment mit verdickter, wenig dehnbarer Venenwand und intraluminalen Septen mit funktionell erhöhtem Abstromwiderstand. Die Klappen werden im Rahmen des Organisationsprozesses zerstört bzw. funktionsuntüchtig.

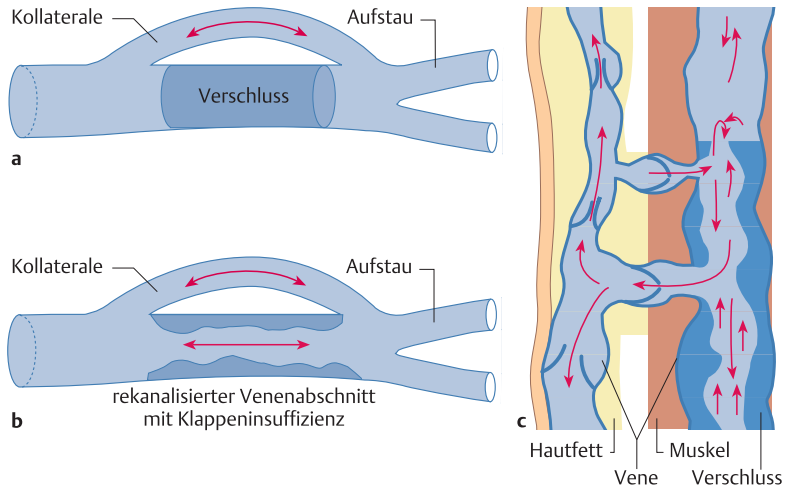
Pathophysiologie: Durch den Ausfall der Klappenfunktion und/oder eine persistierende Obliteration kommt es zu einer beim Gehen (ambulatorisch) **persistierenden venösen Hypertonie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-6.9

B-6.9 Pathophysiologie des postthrombotischen Syndroms



a Die pathophysiologische Situation des postthrombotischen Syndroms bei persistierendem Verschluss ist wie die der akuten venösen Thrombose durch einen distalen Aufstau mit Druckerhöhung sowie Kollateralisierung gekennzeichnet.
b Beim postthrombotischen Syndrom vom rekanalisierenden Typ steht die Klappeninsuffizienz im rekanalisierten Gefäßabschnitt bei der pathophysiologischen Entwicklung im Vordergrund.
c Schema der Klappeninsuffizienz bei postthrombotischem Syndrom.

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

Sowohl die verschlossenen als auch die wandstarren Venenabschnitte müssen **kollateralisiert** werden. Das Blut kann über die funktionsfähigen Kollateralen abfließen, die sich jedoch mit der Zeit durch Volumenüberlastung mit daraus folgender Klappeninsuffizienz varikös verändern (**sekundäre Varikose**) und einer vorzeitigen Degeneration ausgesetzt sind (Abb. **B-6.9**).

Verschlossene Venenabschnitte müssen ebenso wie die rekanalisierten wandstarren Gefäße mit aufgehobener Klappenfunktion und verminderter Dränagefähigkeit **kollateralisiert** werden. Die Kollateralisation erfolgt über die bei akuten Thrombosen vorbeschriebenen Wege. Die oberflächlichen Venenabschnitte wie auch die noch dränierenden tiefen Venenabschnitte sind volumenüberlastet und dilatieren zunehmend, was zu einer Klappenfunktionsstörung auch im Bereich der Kollateralgefäße führt. Oberflächliche Kollateralgefäße verändern sich aufgrund der Volumenlast varikös (**sekundären Varikose**).Abb. **B-6.9** stellt die beiden postthrombotischen Entwicklungen grafisch dar.

► Merke.

► Merke. Bei der primären Varikose kann sekundär eine Insuffizienz der Klappen des tiefen Venensystems entstehen. Beim postthrombotischen Syndrom liegt eine primäre Klappeninsuffizienz des tiefen Venensystems vor. Im Rahmen der Kollateralisierung entwickelt sich eine sekundäre Varikose der oberflächlichen Venen.

Klinik: Folge des PTS ist die CVI (s. u.).

Klinik: Die klinische Folge des PTS ist die **chronisch venöse Insuffizienz** (CVI) (s. u.).

Diagnostik: Anamnese und klinische Untersuchung; **Sonografie** (Gefäßwandverdickung und Klappeninsuffizienz?, s. Abb. **B-6.4**); ergänzend **Phlebodynamometrie** (Kompensationsgrad?).

Diagnostik: Anamnese (Thrombose in der Vorgeschichte?) und klinische Untersuchung (Kollateralvenen, CVI?) geben erste Hinweise. Die morphologischen und hämodynamischen Veränderungen können gut mit dem **Ultraschall** erfasst werden (verdickte Gefäßwand, intraluminale Septen, Klappeninsuffizienz, s. Abb. **B-6.4**). Mithilfe der **Phlebodynamometrie** kann der Kompensationsgrad beurteilt werden.

Therapie: Im Vordergrund steht die situationsgerechte Kompressionstherapie. In seltenen Fällen kann beim Auftreten trophischer Störungen die Ausschaltung insuffizienter Perforansvenen und epifaszialer Venenabschnitte erwogen werden, wenn diese nicht als Kollateralwege für verschlossene Leitvenen benötigt werden. Die Chancen einer kathetergestützten (Spät-)Rekanalisation sollten geprüft werden.

Therapie: Die Basistherapie des PTS besteht in der konsequenten Durchführung einer situationsgerechten Kompressionstherapie. In vielen kleinen Studien sowie Fallbeobachtungen scheint diese den Verlauf des PTS günstig zu beeinflussen. Die Kompressionstherapie kann mit Kurzzugbinden und/oder gut sitzenden Kompressionsstrümpfen (in der Regel Unterschenkelkompressionsstrumpf der Klasse 2) durchgeführt werden. In seltenen Fällen kann beim Auftreten trophischer Störungen, insbesondere eines Ulkus, die Ausschaltung insuffizienter Perforansvenen und epifaszialer Venenabschnitte erwogen werden. Hierbei muss vorher abgeklärt werden, dass diese nicht als Kollateralwege für verschlossene Leitvenen benötigt werden. Ebenso sollten die Chancen einer kathetergestützten (Spät-)Rekanalisation (S. 329) geprüft werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.5 Chronisch venöse Insuffizienz

► Definition. Unter dem Begriff der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) werden die klinischen Folgen der venösen Hypertonie unabhängig von ihrer Ursache zusammengefasst.

► Definition.

Ätiologie: venöse Hypertonie bei primärer Varikose, postthrombotischem Syndrom und arteriovenösen Kurzschlussverbindungen.

Ätiologie: venöse Hypertonie.

Klassifikation: Weit verbreitet ist die **Klassifikation nach Widmer**, die die CVI in 3 klinische Stadien einteilt. Daneben hat sich die **CEAP-Klassifikation** etabliert, die neben einer klinischen (C) Einteilung in 6 Stadien noch ätiologische (E = etiology), anatomische (A) und pathophysiologische (P) Aspekte berücksichtigt. Zu den Symptomen und den Klassifikationen der CVI vergleiche Tab. **B-6.7**.

Klassifikation: 3 klinische Stadien nach **Widmer** und 6 Stadien der **CEAP-Klassifikation** mit klinischen, ätiologischen, anatomischen und pathophysiologischen Aspekten (Tab. **B-6.7**).

B-6.7 Klinische Einteilung der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) nach Widmer und der CEAP- Klassifikation im Vergleich

Stadieneinteilung der CVI nach Widmer		Einteilung der CVI nach den klinischen Kriterien der CEAP-Klassifikation	
		C 0	keine klinisch erkennbare Venenerkrankung
1	▪ perimalleoläre Kölbchenvenen ▪ Corona phlebectatica ▪ (Phlebödem perimalleolär über Nacht reversibel)	C 1	Besenreiser- (Teleangiektasien) oder retikuläre Varikose
		C 2	Stamm- oder Seitenastvarikose
		C 3	Phlebödem mit oder ohne Varikose
2	▪ Hyperpigmentation (Dermite ocre) ▪ Stauungsekzem ▪ Lipodermatosklerose ▪ Hypodermitis ▪ Atrophie blanche ▪ (Phlebödem bis zum Unterschenkel)	C 4	Hautveränderungen ohne Ulzerationen
3	▪ abgeheiltes oder florides Ulcus cruris ▪ (Gelenkversteifung)	C 5	Hautveränderungen mit abgeheiltem Ulcus cruris
		C 6	Hautveränderungen mit floridem Ulcus cruris

Pathophysiologie und klinische Folgen: Die ambulatorische venöse Hypertonie sowie die die Varikoseentwicklung begleitende Inflammation verändern die Bedingungen am Kapillarfilter entscheidend und führen zu einer gestörten Rückfiltration mit Zunahme der Gewebeflüssigkeit. Die sich entwickelnde Störung der Mikrozirkulation geht mit einer Gewebehypoxie einher. Solange die Lymphgefäße die vermehrte Flüssigkeitslast bewältigen können, entsteht kein merkliches Ödem. Wird die Kapazität der Lymphdränage überschritten, entwickelt sich ein sichtbares Ödem. Der weitere Verlauf ist ein Circulus vitiosus:

- Ödembildung: zunächst v. a. tagsüber, später auch nachts
- Verdickung und Fibrosierung der Haut und des Unterhautfettgewebes (Dermatoliposklerose)
- arthrogenes Stauungssyndrom
- chronische Inflammation (Ekzem)
- Thrombosierung der Kapillarstrombahn
- Extravasation von korpuskulären Blutbestandteilen mit Ablagerung von Eisenpigment (Hyperpigmentierung)
- sekundär entstehende Lymphabflussstörung durch hohe Lymphlast
- Atrophie und Ulzeration der Haut (Abb. **B-6.10**).

Die beschriebenen Veränderungen zeigen sich bevorzugt im Bereich des höchsten venösen Drucks und hier am medialen Knöchel.

Pathophysiologie und klinische Folgen: Folge der persistierenden venösen Hypertonie ist eine Mikrozirkulationsstörung mit gestörter Rückfiltration und Gewebehypoxie. Solange die Lymphgefäße den vermehrten Flüssigkeitstransport bewältigen können, entsteht kein merkliches Ödem. Wird die Kapazität der Lymphdränage überschritten, entsteht ein sichtbares Ödem mit Entwicklung eines Circulus vitiosus, der letztendlich zu Atrophie und Ulzeration der Haut führt (Abb. **B-6.10**).

Die Veränderungen zeigen sich bevorzugt im Bereich des höchsten venösen Drucks am (medialen) Knöchel.

Komplikationen: Die Dermatoliposklerose im Knöchelbereich kann zu einer Beeinträchtigung der Beweglichkeit des oberen Sprunggelenkes mit Störung der Muskel- und Gelenkkomponente der Extremitätenpumpe führen (**arthrogenes Stauungssyndrom**).

Komplikationen: arthrogenes Stauungssyndrom.

Diagnostik: Entscheidend ist die Klärung der Ursache, da die jeweiligen Therapieregime unterschiedlich sind. **Anamnestisch** muss nach einer tiefen Becken- und/oder Beinvenenthrombose oder primären Varikose gefragt werden.
Die wichtigste apparative Untersuchungsmethode ist der **Ultraschall**, der im **B-Bild** die postthrombotischen Wandveränderungen, mit den **Dopplerverfahren** Vorliegen

Diagnostik: Entscheidend ist die Klärung der Ursache. **Anamnestische Hinweise** werden durch die **duplexsonografische** Untersuchung mit Nachweis einer Klappeninsuffizienz (Abb. **B-6.4**) sowie einer verdickten Gefäßwand im tiefen Beinvenensystem ergänzt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-6.10

B-6.10 Ulcus cruris bei chronisch venöser Insuffizienz



Schmierig belegtes, gemischt arteriellvenöses Ulkus mit entzündlichem Randwall am medialen Knöchel rechts. Nebenbefundlich ausgeprägte Teleangiektasien.

und Ausmaß der Klappeninsuffizienz zeigt (s. Abb. **B-6.4**). Dabei können in aller Regel primäre Varikose und postthrombotisches Syndrom gut differenziert werden.

Therapie: im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung; soweit möglich **hämodynamische Sanierung**; neben der **Kompressionstherapie** müssen Aspekte des modernen **Wundmanagements** berücksichtigt werden; bei arthrogenem Stauungssyndrom ggf. **Fasziotomie** oder **Fasziektomie**.

Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung. Eine **hämodynamische Sanierung** ist – soweit möglich – dringlich erforderlich. Zur Ödembehandlung eignet sich die **Kompressionstherapie**. Bei der Behandlung des Ulcus cruris müssen die Aspekte des modernen **Wundmanagements** einschließlich plastischer Deckung der Gewebedefekte berücksichtigt werden. Bei Vorliegen eines arthrogenen Stauungssyndroms ist eine Faszienspaltung (**Fasziotomie**) oder eine Entfernung der Faszie (**Fasziektomie**) zu überlegen.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 62-jährige Patientin sucht wegen einer sich seit geraumer Zeit entwickelnden, nässenden offenen Stelle an der Innenseite ihres rechten Knöchels ihren Hausarzt auf. Seit diesem Jahr hat die hauptsächlich stehend an einem Käsestand arbeitende Verkäuferin abends zunehmend eine Schwellung beider Unterschenkel und Knöchelbereiche bemerkt, die zuletzt über Nacht nicht mehr vollständig zurückgegangen ist. Zeitweise trug sie auf Anraten des Hausarztes Kompressionsstrümpfe, die ihr aber jetzt in der heißen Jahreszeit lästig sind.
Der Hausarzt, der die Patientin seit vielen Jahren kennt, hat bei ihr im Laufe dieser Zeit eine zunehmende Krampfaderbildung an den Innenseiten des Ober- und Unterschenkels linksbetont bemerkt. Während ihrer ersten Schwangerschaft hatte die Krampfaderbildung begonnen und sich in den weiteren zwei Schwangerschaften verstärkt. Bei der klinischen Untersuchung findet der Hausarzt ein typisches, im Durchmesser 5 cm messendes Ulcus cruris oberhalb des medialen Knöchels. Die Patientin zeigt beidseits ein ausgeprägtes Unterschenkel- und Knöchelödem. Der Pulsstatus ist unauffällig.
Der Hausarzt überweist sie zum Phlebologen, der farbdopplersonografisch eine Stammvarikose der V. saphena magna Hach IV mit multiplen Perforansinsuffizienzen, insbesondere der Cockett-Gruppe, feststellt. Das tiefe Venensystem ist frei durchgängig, ohne postthrombotische Veränderungen und weist dicht schließende Klappen auf. Der Phlebologe schreibt die Patientin krank. In den nächsten 6 Wochen heilt das Ulcus cruris unter lokaler Wundbehandlung sowie Kompressionstherapie und körperliche Schonung komplett ab. Im Intervall wird eine Babcock-Operation mit Unterbindung der insuffizienten Perforatoren durchgeführt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7 Arteriovenöse Erkrankungen und Erkrankungen der Lymphgefäße

7.1 Arteriovenöse Fisteln 335
7.2 Lymph- und Lipödem 336



© Dariusz T. Oczkowicz / Fotolia.com

7.1 Arteriovenöse Fisteln

► Definition. Arteriovenöse Fisteln (AV-Fisteln) sind pathologische Kurzschlussverbindungen zwischen Arterien und begleitenden oder benachbarten Venen.

Ätiologie: Grundsätzlich können erworbene von angeborenen Fistelbildungen unterschieden werden. Die häufigste Ursache**erworbener** arteriovenöser Fisteln sind Traumen. Weiterhin können arteriovenöse Fisteln iatrogen nach Punktionen arterieller und venöser Gefäße, z. B. bei Herzkatheteruntersuchungen oder Angiografien, nach Organpunktionen (z. B. Nierenbiopsie) oder nach operativen Eingriffen entstehen. Spontan können arteriovenöse Fisteln bei Rupturen von arteriellen Aneurysmen in die begleitenden venösen Gefäße (z. B. aortokavale Fistel bei Aortenaneurysma) und durch Infiltrationen benachbarter arterieller und venöser Gefäße bei entzündlichen oder malignen Erkrankungen auftreten. Auch die zu therapeutischen Zwecken angelegten arteriovenösen Verbindungen wie z. B. Dialyse-Shunts werden zu den erworbenen arteriovenösen Fisteln gerechnet. Bei den **angeborenen Erkrankungen** werden die arteriovenösen Malformationen von den High-flow-AV-Fisteln unterschieden.

Klinik: Sie wird durch die **hämodynamischen Folgen** arteriovenöser Fisteln bestimmt. Ihr Ausmaß ist abhängig von der Größe der Fistel bzw. des Shunt-Volumens.

- **Steigerung des Herzzeitvolumens:** Die über die Fistel in das venöse Gefäßsystem abfließende Menge Blut muss vom Herzen zusätzlich gefördert werden. Bei großen Fisteln kann die stete Steigerung des HZV über die Volumenbelastung der Ventrikel – ähnlich wie bei einem Insuffizienzvitium – zu einer Hypertrophie und Dilatation der Ventrikel mit konsekutiver Abnahme der links- und rechtsventrikulären Funktion führen.
- **Strömungsumkehr:** Die hohe Strömungsgeschwindigkeit in der Fistel reduziert den lokalen arteriellen Druck (Bernoulli-Effekt). In der Fistel ist der Druck somit im Vergleich zur zuführenden Arterie sowie zur distal der Fistel liegenden Arterie geringer, zur distal der Fistel gelegenen Vene aber höher. Aufgrund der entstehenden Druckdifferenzen kehrt sich die Strömung in den proximalen Anteilen der distal gelegenen Arterie und Vene um: Blut fließt entgegen der erwarteten Strömungsrichtung arteriell von der Peripherie zur Fistel und venös von der Fistel zur Peripherie (Abb. **B-7.1**). Diese inversen Druckgradienten wirken hämodynamisch

7.1 Arteriovenöse Fisteln

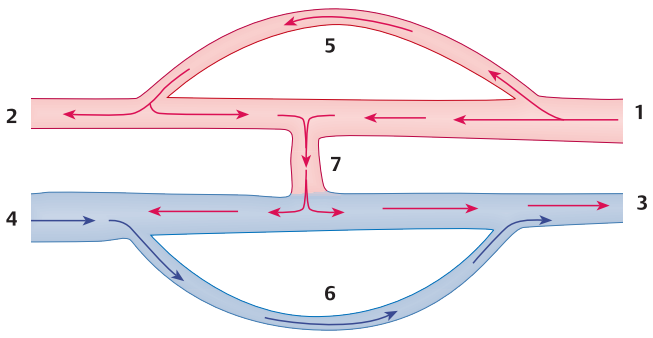
► Definition.

Ätiologie: Es gibt angeborene und erworbene Fistelbildungen. Die häufigste Ursache **erworbener** arteriovenöser Fisteln sind Traumen (am häufigsten iatrogen).

Klinik: abhängig von der Größe des Shunt-Volumens:

- **Steigerung des Herzzeitvolumens:** Folge sind Hypertrophie und Dilatation der Ventrikel und schließlich eine Abnahme der links- und rechtsventrikulären Funktion.
- **Strömungsumkehr:** entspricht in der Wirkung einer arteriellen Stenose bzw. eines venösen Abflusshindernisses (Abb. **B-7.1**). Die Folgen sind eine periphere arterielle Ischämie („steal effect“) und eine venöse Hypertonie mit der Gefahr der Entwicklung einer chronisch venösen Insuffizienz.
- **Gefäßerweiterung:** arteriell Dilatation und Aneurysmen, venös Krampfaderbildung.

B-7.1 Arteriovenöse Fistel



1 proximale Fistelarterie
2 distale Fistelarterie
3 proximale Fistelvene
4 distale Fistelvene
5 arterioarterielle Kollaterale
6 venovenöse Kollaterale
7 arteriovenöse Fistel

Schematische Darstellung der hämodynamischen Situation einer arteriovenösen Fistel (Strömungsumkehr).

(aus: Amann-Vesti B., Thalhammer C., Huck K.: Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie, Thieme; 2015)

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

wie eine arterielle Stenose bzw. ein venöses Abflusshindernis und führen zur Ausbildung arterieller und venöser Umgehungskreisläufe. Die Folgen sind eine periphere arterielle Ischämie („steal effect“) und eine venöse Hyperämie und Hypertonie mit der Gefahr der Entwicklung einer chronisch venösen Insuffizienz.

- **Dilatierende Gefäßerkrankung:** Druck- und/oder Volumenüberlastung der betroffenen Gefäße können arteriell zur Dilatation und Aneurysmenbildung, venös zur Krampfaderbildung führen.

Diagnostik: Nachweis eines Maschinengeräusches und pulssynchronen Schwirrens. Direkte Fisteldarstellung mit der **farbcodierten Duplexsonografie** oder **Angiografie**.

Diagnostik: Arteriovenöse Fisteln können sich durch lokale Beschwerden, Symptome der arteriellen Minderversorgung sowie der venösen Hypertonie bemerkbar machen. Über der Fistel lässt sich ein systolisch-diastolisches Geräusch („Maschinengeräusch“) auskultieren und häufig ein Schwirren palpieren. Der Fistelnachweis kann meist mit der **farbcodierten Duplexsonografie** geführt werden, gegebenfalls muss er **angiografisch** erfolgen. Die hämodynamischen Auswirkungen auf das Herz werden echokardiografisch erfasst.

Therapie: bei gegebener Indikation **interventioneller** (Embolisation) oder **operativer** (Ligatur und Fisteldurchtrennung) **Verschluss**.

Therapie: Kleinere AV-Fisteln bedürfen zunächst keiner Therapie. AV Fisteln sind jedoch grundsätzlich progrediente Erkrankungen. Fisteln müssen verschlossen werden, wenn eine kardiale Dekompensation entsteht, die Versorgung des der Fistel nachgeschalteten Organs gefährdet ist, sich arterielle Aneurysmen entwickeln oder venös Blutungen aus Krampfadern auftreten. Zur Therapie stehen **operative** (Ligatur und Fisteldurchtrennung) und **interventionelle** (Embolisation) **Verfahren** zur Verfügung.

7.2 Lymph- und Lipödem

7.2.1 Lymphödem

7.2 Lymph- und Lipödem

7.2.1 Lymphödem

▶ Merke.

▶ Merke. Abflussstörungen der Lymphgefäße können als eigenständige Erkrankung auftreten oder im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen erworben werden. Im ersten Fall werden sie als primäres, im zweiten Fall als sekundäres Lymphödem bezeichnet. Primäre Lymphödeme werden heute zu den lymphatischen Malformationen gerechnet.

▶ Definition.

▶ Definition. Durch eine eingeschränkte Transportkapazität der Lymphgefäße kommt es zu einer Stauung der Lymphflüssigkeit mit Ausbildung eines Ödems.

Epidemiologie: Weltweit leiden 140 Millionen Menschen an einem Lymphödem.

Epidemiologie: Erkrankungen der Lymphgefäße sind nicht selten. Weltweit leiden 140 Millionen Menschen an einem Lymphödem. In den europäischen Kulturen ist bei bis zu 12 % der Frauen und 1,8 % der Männer mit Ausbildung eines Lymphödems zu rechnen.

Primäres Lymphödem

Ätiologie: angeborene Fehlanlagen der Lymphwege; familiär erblich, aber auch sporadisch auftretend (lymphatische Malformationen).

Formen:
- **Lymphoedema praecox:** vor dem 35. LJ
- **Lymphoedema tardum:** nach dem 35. LJ.

Klinik: Primär einseitige, schmerzlose Schwellung meist der unteren Extremitäten mit zunehmender Induration der Haut. Meistens aszendierender Ausbreitungsweg. **Stadieneinteilung:** s. Tab. **B-7.1**.

Diagnostik: klinisch (Stemmer-Zeichen).

Primäres Lymphödem

Ätiologie: Das primäre Lymphödem beruht auf angeborenen Fehlanlagen der Lymphwege (Aplasie oder Ektasie der initialen Lymphgefäße, Hypo- oder Hyperplasie der Lymphkollektoren, Atresie des Brustmilchganges oder Agenesie der Lymphknoten). Das primäre Lymphödem ist familiär erblich, kann aber auch sporadisch auftreten.

Formen: Der Beginn ist meist schleichend nach der Pubertät. Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens werden das vor dem 35. Lebensjahr auftretende **Lymphoedema praecox** und das nach dem 35. Lebensjahr auftretende **Lymphoedema tardum** unterschieden.

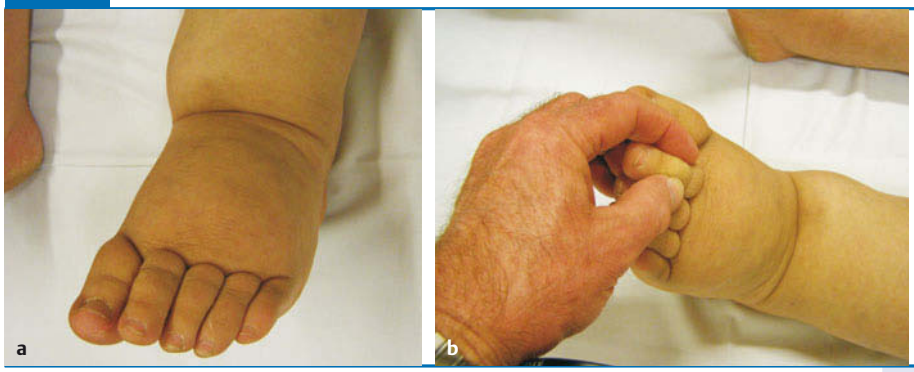
Klinik: Das primäre Lymphödem ist durch eine primär einseitige, bei Beidseitigkeit asymmetrische, schmerzlose Schwellung, meist der unteren Extremitäten, gekennzeichnet. Es breitet sich meist aszendierend, ausgehend von einem polsterkissenartigen Ödem des Fußrückens aus. Seltener ist ein deszendierendes Ausbreitungsmuster. Der Aufstau eiweißreicher Lymphe führt zu einer bindegewebigen Proliferation mit zunehmender Induration der Haut. Das primäre Lymphödem wird nach klinischen Kriterien in **3 Stadien** eingeteilt (Tab. **B-7.1**).

Diagnostik: Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt klinisch. Das wichtigste klinische Zeichen des primären Lymphödems ist das **Stemmer-Zeichen:** Über den Zehen lässt sich keine Hautfalte abheben. Eine weiterführende invasive apparative Diagnostik ist nur selten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-7.2 Primäres Lymphödem



a Typisches „polsterkissenartiges“ Fußrückenödem und verdickte und vergröberte Haut über den Zehen.
b Positives Stemmer-Zeichen.

B-7.1 Stadien des primären Lymphödems

Stadium I	Schwellung reversibel Rückbildung über Nacht	Ödem eindrückbar
Stadium II	Schwellung irreversibel	Ödem nicht eindrückbar
Stadium III	Schwellung irreversibel	induriertes, lobuliertes Ödem, verdickte vergröberte Haut

► Merke. Im Vergleich zum venösen Ödem sind beim Lymphödem die Zehen mitbetroffen!

► Merke.

Therapie: Die Therapie des Lymphödems besteht in der **komplexen physikalischen Entstauungstherapie** (KPE). Hierzu zählen Hautpflege, manuelle Lymphdränage, Kompressionstherapie und Bewegung. In ausgewählten Fällen kommen rekonstruktive und resektive Verfahren in Betracht.

Therapie: komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE).

Prognose: Unbehandelt ist die Erkrankung meist progredient.

Prognose: unbehandelt progredient.

Sekundäres Lymphödem

Ätiologie: Das sekundäre Lymphödem ist eine erworbene Erkrankung der Lymphwege und/oder der Lymphknoten. Es zeigt morphologisch ähnliche Aspekte wie das primäre Lymphödem, ist aber immer deszendierend und in seiner lokalen Manifestation stark durch die Grunderkrankung geprägt. Die wichtigsten Grunderkrankungen zeigt Tab. **B-7.2**.

Sekundäres Lymphödem

Ätiologie: erworbene Erkrankung der Lymphwege; Grunderkrankungen s. Tab. **B-7.2**.

B-7.2 Ursachen des sekundären Lymphödems

- metastatischer Befall der Lymphgefäße und/oder der Lymphknoten
  - z. B. „Lymphangiosis carcinomatosa“
- operative und strahlentherapeutische Maßnahmen an Lymphknoten
  - z. B. bei 25–42 % der Patienten mit Mammakarzinom
  - bei 80 % der Patienten mit Melanom
  - bei 70 % der Patienten mit Prostatakarzinom
- nach rekonstruktiver Gefäßchirurgie
  - (postrekonstruktives/postischämisches Lymphödem)
- nach Operationen am Kniegelenk
- nach Operationen an den oberflächlichen Venen
- Traumen der Weichteile und des Knochens
- Entzündungen der Lymphgefäße und/oder der Lymphknoten
  - Erysipel
  - Parasitenbefall (Filariose)
- artifizielle Manipulationen
- bei Phlebödem
- bei Lipödem (s. u.)

B-7.2

Diagnostik und Therapie: s. primäres Lymphödem.

Diagnostik und Therapie: s. primäres Lymphödem.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

7.2.2 Lipödem

► Definition. Beim Lipödem handelt es sich um eine druckschmerzhafte symmetrische Vermehrung des Unterhautfettgewebes der unteren oder seltener oberen Extremitäten.

Die Vermehrung des Fettgewebes der Extremitäten steht dabei in einem deutlichen Missverhältnis zum schlanken Rumpf. Selbst bei allgemeiner Adipositas bleibt die Dysproportion zwischen Extremitäten und Rumpf erhalten. An den unteren Extremitäten kann das Gesäß von der Fettgewebevermehrung mit betroffen sein (Bild einer Reithose), die Füße sind allerdings stets frei.

Epidemiologie: Erkrankung der jungen Frau; Beginn nach der Pubertät, seltener Beginn im mittleren Lebensalter, dann auch bei Männern und Assoziation mit äthyltoxischer Lebererkrankung.

Epidemiologie: Zur Epidemiologie der Erkrankung gibt es keine verlässlichen Daten. Das Lipödem ist eine Erkrankung der jungen Frau, die nach der Pubertät beginnt. Selten tritt ein Lipödem erst in den mittleren Lebensjahren auf, findet sich dann, wenngleich auch selten, auch bei Männern und ist in der Regel mit einer äthyltoxischen Lebererkrankung verknüpft.

Ätiologie und Pathophysiologie: Ursache unklar. Durch eine Vermehrung des Unterhautfettgewebes sowie eine Mikroangiopathie mit erhöhter Kapillarpermeabilität kommt es zu einer erhöhten Filtration ins wasseraufnahmebereite Fettgewebe. Sekundär kann eine Lymphabflussstörung entstehen.

Ätiologie und Pathophysiologie: Die Ursachen des Lipödems sind unklar. Die wesentlichen pathophysiologischen Momente sind die Vermehrung des Unterhautfettgewebes sowie eine Mikroangiopathie mit erhöhter Kapillarpermeabilität und vermehrter Filtration ins wasseraufnahmebereite Fettgewebe. Es bildet sich ein diffuses epifasziales Ödem aus. Das prall gespannte Gewebe ist ausgesprochen druckschmerzhaft. Daneben besteht eine Kapillarfragilität, die sich in einer Hämatomneigung manifestiert. Im Laufe der Erkrankung kommt es über viele Jahre zu einer Überlastung der Lymphgefäße mit einer sekundären Lymphabflussstörung (kombiniertes Lip-, Lymphödem).

Klinik und Stadien:
- **Stadium I:** gleichmäßige Fettverteilung mit glatter Haut
- **Stadium II:** Unebenheiten der Hautoberfläche (Abb. **B-7.3**)
- **Stadium III:** Fibrosierung des subkutanen Gewebes.

Klinik und Stadien: Das Lipödem (Abb. **B-7.3**) ist eine progrediente Erkrankung. Es lassen sich 3 Stadien abgrenzen:
- **Stadium I:** gleichmäßige Fettverteilung mit glatter Haut
- **Stadium II:** Auftreten von Unebenheiten der Hautoberfläche
- **Stadium III:** Fibrosierung des subkutanen Gewebes. Es finden sich ausgeprägte Fettwülste im Knie- und Oberschenkelbereich.

B-7.3

B-7.3 Lipödem



Fettwülste im Knie- und Oberschenkelbereich bei Lipödem Stadium II–III.

Diagnostik: Klinisch. Mithilfe der **Sonografie** kann die Verbreiterung des subkutanen Fettgewebes und die diffuse Wassereinlagerung nachgewiesen werden.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des **typischen klinischen Bildes** gestellt (druckschmerzhafte symmetrische Vermehrung des Unterhautfettgewebes an den Extremitäten mit Hämatomneigung). **Sonografisch** lässt sich die Verbreiterung des subkutanen Fettgewebes und die diffuse Wassereinlagerung (vermehrte Echogenität, „Schneegestöber“) gut nachweisen. Echofreie Flüssigkeitsspalten, wie sie sich z. B. bei venösen und lymphatischen Abflussstörungen finden, fehlen. Sie zeigen sich erst im Spätstadium bei zunehmender sekundärer Lymphabflussstörung.

Differenzialdiagnose: Lipohypertrophie, primäres Lymphödem.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch muss vom Lipödem die reine **Lipohypertrophie**, die dasselbe Verteilungsmuster wie das Lipödem zeigt, jedoch keine relevante Wassereinlagerung und somit auch keine Druckschmerzhaftigkeit aufweist, unterschieden werden. Das **primäre Lymphödem** grenzt sich ebenfalls durch die fehlende Druckschmerzhaftigkeit sowie den Befall des Fußrückens ab.

Therapie: komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) und Kompressionstherapie, ggf. Liposuktion.

Therapie: Therapeutisch wird die Ödemkomponente des Lipödems – wie das Lymphödem – mit der **komplexen physikalischen Entstauungstherapie** (KPE) behandelt. Dadurch soll der Ödemanteil beseitigt oder zumindest vermindert werden. Eine diuretische Therapie ist nicht erforderlich und als ungünstig zu bewerten. Nach Kompensation des Ödems kann eine Fettabsaugung (**Liposuktion**) erfolgen. Das Lipödem ist wie die Lipohypertrophie im Gegen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2016 Georg Thieme Verlag KG

t to terms and conditions of license.

Pneumologie

M. Pfeifer, M. Schmidt

C

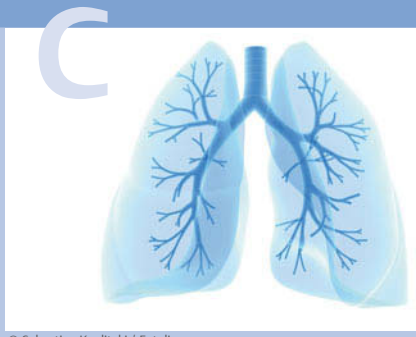


e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1 Anatomie und Physiologie

1.1 Anatomie 341
1.2 Physiologie 343



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

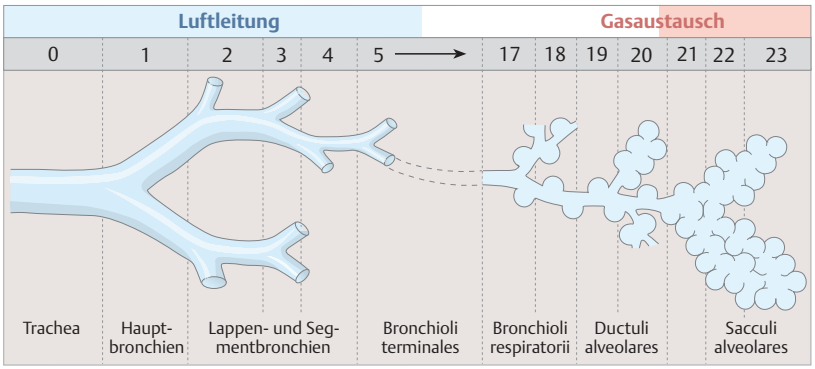
1.1 Anatomie

1.1.1 Bronchialbaum und Lunge

Die Atmungsorgane gliedern sich topografisch in obere und untere Atemwege:
- **obere Atemwege:** Nasenhöhle, Pharynx
- **untere Atemwege:** Larynx, Trachea, Bronchialbaum mit Bronchioli terminales.

Die wichtigste Funktion der Atemwege besteht in der **Führung der Atemluft** zur Gasaustauschfläche der Alveolen und auf diesem Weg das Atemgas auf 37 °C aufzuwärmen und mit Wasserdampf vollständig zu sättigen.
Die **Trachea** teilt sich in Höhe des 4./5. Brustwirbels in die beiden Hauptbronchien (Bifurcatio tracheae). Im weiteren Verlauf verzweigen sich die **Bronchien** ca. 23-mal und verkleinern dabei ihren Durchmesser von 16 mm (Trachea) bis auf 0,6 mm (Bronchiolus terminalis). Ab etwa der 10. Teilung verlieren die Bronchien ihre Knorpelspangen und ihr Gesamtquerschnitt nimmt mit jeder weiteren Teilungsgeneration erheblich zu (Abb. **C-1.1**).

C-1.1 Gliederung des Bronchialbaums



Jeder Lungenflügel gliedert sich in **Lungenlappen**. Während die rechte Lunge aus 3 Lappen besteht, besitzt die linke Lunge nur 2 Lappen. Die Lungenlappen teilen sich wiederum in **Lungensegmente**, rechts in 10, links in 9 Segmente (fehlendes parakardiales Segment 7 links) (Abb. **C-1.2**).

► Merke. Die **anatomischen Grenzen** der Lungen wirken sich auf einige Krankheitsbilder aus. Eine segment- und lappenbegrenzte Ausbreitung findet man zum Beispiel häufig bei einer **bakteriellen Pneumonie** (insbesondere Pneumokokken), bei der die Erreger aufgrund des ausgedehnten und raschen Befalls erst vor anatomischen Grenzen Halt machen. In der Regel ist jeder Lappen von der Pleura visceralis umkleidet, sodass zwischen den Lappen keine Verbindungen bestehen. Bei pathologischen Prozessen, insbesonder dem Empyhsem finden sich Kollateralventilation zwischen den einzelnen Lappen.

Bis zum Beginn der Bronchioli respiratorii sind die Atemwege mit einem **respiratorischen Epithel** ausgekleidet. Es besteht vorwiegend aus **zilientragenden** Zellen mit rachenwärts gerichtetem Zilienschlag und schleimproduzierenden **Becherzellen.** Sie spielen eine große Rolle bei den Reinigungsmechanismen der Atemwege (**mukoziliäre Clearance** (S. 346)).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1 Anatomie

1.1.1 Bronchialbaum und Lunge

Die Atmungsorgane gliedern sich in **obere** und **untere Atemwege.** Sie sind für die **Luftleitung** zu den Gasaustauschflächen in den Alveolen zuständig.

Die **Trachea** teilt sich in die beiden Hauptbronchien (Bifurcatio tracheae). Die **Bronchien** verzweigen sich im weiteren Verlauf dichoton ca. 23-mal (Abb. **C-1.1**).

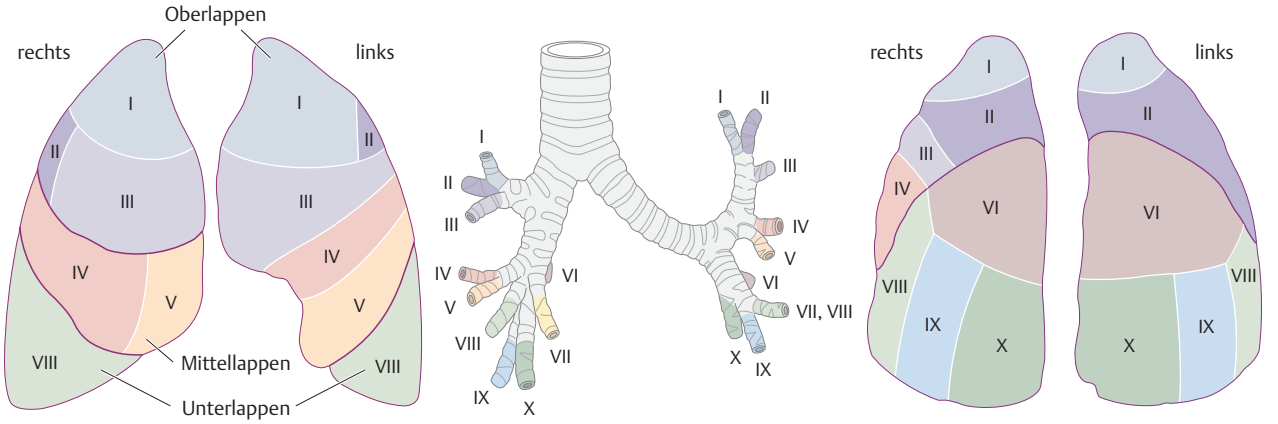
C-1.1

Die rechte Lunge besteht aus 3, die linke Lunge aus 2 **Lappen.** Diese teilen sich wiederum in 10 bzw. 9 **Lungensegmente** (Abb. **C-1.2**).

► Merke.

Das **respiratorische Epithel** besteht vorwiegend aus **zilientragenden Zellen** und schleimproduzierenden **Becherzellen.**

C-1.2 Lungenlappen und Lungensegmente



a Lungen von ventral. **b** Lappen- und Segmentbronchien. **c** Lungen von dorsal.

Der **rechte Lungenflügel** enthält 10 Lungensegmente:
- apikaler, anteriorer und posteriorer **Oberlappen** (S I–S III)
- lateraler und medialer **Mittellappen** (S IV, S V)
- superiorer, mediobasaler, anterobasaler, laterobasaler und posterobasaler **Unterlappen** (S VI–S X).

Der **linke Lungenflügel** enthält in der Regel 9 Lungensegmente (Segment VII fehlt meist):
- apikal-posteriorer und anteriorer **Oberlappen** (S I–S III) sowie die superiore und inferiore Lingula (S IV, S V)
- superiorer, (mediobasaler), latero- und posterobasaler **Unterlappen** (S VI, S VIII, S IX, S X).

1.1.2 Alveolen

Typ-I-Pneumozyten kleiden den Alveolarraum aus, **Typ-II-Pneumozyten** produzieren Surfactant. **Alveolarmakrophagen** haben eine Schlüsselrolle in der lokalen Abwehr.

Das **alveoläre Interstitium** besteht aus einer Proteoglykanmatrix mit elastischen und kollagenen Fasern, einem dichten Kapillarnetz und verschiedenen Zelltypen.

1.1.3 Pleuraraum

Die Pleuraflüssigkeit wird durch einen **Pumpmechanismus** bewegt. Pleuraergüsse entstehen bei Überforderung der Pleurapumpe (z. B. bei Linksherzinsuffizienz).

1.1.2 Alveolen

Die Alveolarräume werden von zwei verschiedenen Zelltypen ausgekleidet, die verankert sind auf der Basalmembran: **Typ-I-Pneumozyten:** Sie kleiden zu 95 % die Alveolen aus. Über sie läuft der Gasaustausch ab. **Typ-II-Pneumozyten:** Sie sezernieren Surfactant (S. 346), ein Phospholipid-Protein-Gemisch, das nach der Sekretion den Alveolarraum bedeckt und die Oberflächenspannung herabsetzt.
Im Lumen und an den Wänden der Alveolen befinden sich **Alveolarmakrophagen.** Sie spielen durch die Phagozytose von Fremdkörpern und die Antigenerkennung eine Schlüsselrolle im Abwehrsystem (S. 346).
Das **alveoläre Interstitium** besteht an den Stellen des Gasaustausches aus einer sehr dünnen Schicht, die nur von Typ-I-Pneumozyten und dem Endothel der Pulmonalarterien gebildet wird. Außerhalb dieser Areale liegt das eigentliche Bindegewebe: In eine Proteoglykanmatrix sind **Elastinfasern** und **Kollagenbündel** sowie ein dichtes **Kapillarnetz** eingebettet. Außerdem findet man Myofibroblasten, Bindegewebemastzellen, Lymphozyten und Makrophagen. Bei Patienten mit interstitiellen Lungenkrankheiten (z. B. bei der idiopathischen Lungenfibrose) vermehrt sich die Bindegewebematrix und breitet sich in die Gasaustauschareale hinein aus. Dadurch nimmt einerseits die Dehnbarkeit des Lungengewebes ab, andererseits kommt es zu Störungen des Gasaustausches, als Folge der Vergrößerung der Diffusionsstrecke und einer Störung des Ventilation-Perfusions-Verhältnisses, s. Blutgasanalyse (S. 354).

1.1.3 Pleuraraum

Der Pleuraraum wird von der **Pleura parietalis** und der **Pleura visceralis** gebildet. Er ist von Mesothelzellen ausgekleidet und beim Gesunden mit sehr wenig Pleuraflüssigkeit (ca. 10 ml) gefüllt. Dabei durchströmt innerhalb eines Tages ca. 100–150 ml Flüssigkeit pro Seite den Pleuraraum. Diese wird von den apikalen Anteilen der Pleura parietalis abgegeben und von den Lymphspalten der basalen und mediastinalen Pleura parietalis wieder resorbiert. Der Abfluss erfolgt über die Lymphbahnen der Thoraxwand ins Mediastinum. Der atemsynchron wechselnde Druck im Pleuraraum wirkt als Pumpmechanismus. Diese **Pleurapumpe** ist bei größerer Flüssigkeitssekretion schnell überfordert und es bilden sich Pleuraergüsse (z. B. bei Linksherzinsuffizienz).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.2 Physiologie

Die Hauptaufgabe der unteren Atemwege besteht in der **Führung der Atemluft** und dem **Gasaustausch**. Darüber hinaus verfügen sie noch über verschiedene lokale **Schutzmechanismen.**

1.2.1 Gasaustausch

Für den Gasaustausch in den Alveolen müssen die drei Teilfunktionen der Lunge optimal aufeinander abgestimmt sein:

- **Ventilation:** Zu- und Abführung der Atemgase über die Atemwege
- **Perfusion:** An- und Abtransport der Atem- bzw. Blutgase mithilfe des Blutes
- **Diffusion:** Austausch der Blut- und Atemgase über das Lungenparenchym.

Ventilation

An der Ventilation sind folgende Kräfte beteiligt:

- **Atempumpe:** Das Zusammenspiel von Atemzentrum, Nerven, Atemmuskulatur und Skelettsystem nennt man Atempumpe. Beispiele für Störungen der Atempumpe sind die zentrale Schlafapnoe (Atemzentrum), die Phrenikusparese (Nerven), neuromuskuläre Krankheiten (Atemmuskulatur) oder die Kyphoskoliose (Skelettsystem). Auch eine Überlastung der Atempumpe (z. B. akute schwere Exazerbation der COPD) kann zu einer Störung und Insuffzienz führen.
- **Dehnbarkeit der Lunge:** Lungengewebe setzt jeder Verformung einen Widerstand entgegen, der als **Compliance** messbar ist ($C_L = V/p$; L = Lunge, V = Atemzugvolumen, p = Füllungsdruck). Die C_L wird durch die Bindegewebematrix, die Blutgefäße mit ihrem Kapillarnetz, den Alveolarraum einschließlich Surfactant und die Pleura visceralis beeinflusst. In der Praxis ist neben der Dehnbarkeit der Lunge auch die der Thoraxwand zu berücksichtigen. Eine erhöhte C_L findet man beim Lungenemphysem, eine niedrige C_L bei interstitiellen Lungenkrankheiten oder akutem Lungenschaden (ARDS).
- **Atemwegswiderstand [R_{aw}]:** Der Atemwegswiderstand (Resistance) hängt von der Länge und dem Radius des Bronchus sowie der Gasviskosität ab. Durch Zunahme des Gesamtquerschnitts nimmt der R_{aw} zur Bronchienperipherie hin stark ab. Der R_{aw} wird entscheidend vom Gleichgewicht zwischen Tonus der Bronchialmuskulatur und der Rückstellkraft der Knorpelspangen sowie des umgebenden Lungengewebes bestimmt. Der Tonus der Bronchien wird cholinerg und adrenerg sowie durch Neuropeptide kontrolliert. Daneben erhöht sich der R_{aw} auch durch entzündliche Schleimhautschwellung oder Hypersekretion. Ein erhöhter R_{aw} findet sich bei allen obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, COPD).
- **Druckverhältnisse:** Bei Inspiration in Ruhe senkt sich die Zwerchfellkuppel. Über die Kapillarkräfte des Pleuraraums wird die Lunge entfaltet. Der Atemwegsdruck sinkt unter den Umgebungsdruck (negativer Druck im Pleuraraum und in den Atemwegen), der Gasstrom bewegt sich in Richtung Alveolarraum. Dehnungsrezeptoren in Lungenparenchym und Thoraxwand signalisieren das Ende der Inspiration. Die elastischen Rückstellkräfte von Thoraxwand und Lunge sorgen für die passive Exspiration: Der Atemwegsdruck wird positiv, die Luft wird ausgeatmet. Die Hyperventilation bei körperlicher Arbeit wird von der Atemhilfsmuskulatur in- und exspiratorisch unterstützt. Bei einem Pneumothorax z. B. folgt die Lunge nicht mehr den Atembewegungen, sie bleibt kollabiert und ist von der Ventilation ausgeschaltet.

Als **Totraumvolumen** bezeichnet man den nicht am Gasaustausch teilnehmenden Volumenanteil des Respirationstraktes. Der **anatomische Totraum** entspricht dem Gasvolumen von der Nase bis zu den Bronchioli terminales (ca. 120–150 ml). Der **alveoläre Totraum** umfasst den Teil des alveolären Gasvolumens, der aus Krankheitsgründen (z. B. durch Verschluss der zuführenden Gefäße bei akuter Lungenembolie) am Gasaustausch gehindert ist. Die Summe aus anatomischem und alveolärem Totraum wird als **funktioneller Totraum** bezeichnet. Bei einer **Totraumventilation** wird vorwiegend das nicht am Gasaustausch teilnehmende Volumen bewegt. Eine respiratorische Insuffizienz ist die Folge.

1.2 Physiologie

1.2.1 Gasaustausch

Der Gasaustausch ist abhängig von:
- Ventilation
- Perfusion
- Diffusion.

Ventilation

Beteiligte Kräfte:
- **Atempumpe:** bestehend aus Atemzentrum, Nerven, Atemmuskulatur und Skelettsystem.
- **Dehnbarkeit** von Lunge und Thoraxwand (**Compliance**).
- **Atemwegswiderstand [R_{aw}]:** nimmt zur Bronchienperipherie hin ab. Der Tonus der Bronchialmuskulatur ist insbesondere von der cholinergen bzw. adrenergen Innervation abhängig.
- **Druckverhältnisse:** Bei Inspiration nimmt der Atemwegsdruck ab, bei Exspiration zu. Entsprechend bewegt sich die Luft in Richtung Alveolarraum bzw. in die entgegengesetzte Richtung.

Totraumvolumen = der nicht am Gasaustausch teilnehmende Volumenanteil des Respirationstraktes.
Anatomischer Totraum = Gasvolumen bis zu den Bronchioli terminales.
Alveolärer Totraum = Teil des alveolären Gasvolumens, der am Gasaustausch gehindert ist.
Die Summe aus beiden = **funktioneller Totraum**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Man unterscheidet zwei Gruppen von Ventilationsstörungen (Tab. **C-1.1**).

Man unterscheidet zwei Gruppen von Ventilationsstörungen (Tab. **C-1.1**). Die **restriktive Ventilationsstörung** ist durch Verminderung der statischen Volumina (Vitalkapazität [VC], Residualvolumen [RV], totale Lungenkapazität [TLC]) gekennzeichnet. Eine **obstruktive Ventilationsstörung** entsteht durch Flussbehinderung in den Bronchien. Entsprechend sind das forcierte Exspirationsvolumen der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität [FEV_1]), der exspiratorische Spitzenfluss (PEF), die maximalen Flüsse bei 50 und 25 % der VC (MEF_{50}, MEF_{25}) reduziert und der Atemwegswiderstand (R_{aw}) ist erhöht, s. Ganzkörperplethysmografie (S. 353).

C-1.1 Restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen

restriktive Ventilationsstörungen	▪ Lungenparenchymerkrankungen, z. B. interstitielle Lungenkrankheiten, Pneumonie ▪ Erkrankungen der Pleura, z. B. Pleuraerguss, Pleuraschwiele ▪ Thoraxdeformitäten, z. B. Kyphoskoliose ▪ Verlust von Lungengewebe durch Verletzungen oder Operationen
obstruktive Ventilationsstörungen	▪ COPD ▪ Asthma bronchiale ▪ Bronchusstenosen

Perfusion

Die Lungendurchblutung folgt der **Druckdifferenz** zwischen Pulmonalarterie und linken Vorhof. Nicht oder nur eingeschränkt ventilierte Areale werden von der Perfusion ausgeschlossen (**Euler-Liljestrand-Mechanismus**).

Perfusion

Die Lungendurchblutung folgt der **Druckdifferenz** zwischen Pulmonalarterie (systolischer Druck 15–28 mmHg) und linken Vorhof. Durch die Eröffnung zusätzlicher Gefäßabschnitte (**Recruitment**) und einer aktiven Vasodiltation kann die Lunge eine Vermehrung des Blutvolumens ohne nennenswerte Steigerung des Pulmonalarteriendrucks verkraften. Andererseits werden nicht oder nur eingeschränkt ventilierte Areale von der Perfusion ausgeschlossen (**Euler-Liljestrand-Mechanismus = hypoxische Vasokonstriktion**). Die Abschwemmung eines Thrombus aus einer tiefen Beinvene in die pulmonale Strombahn führt im Versorgungsgebiet der embolisierten Pulmonalarterie zu einer erheblichen Minderperfusion.

Diffusion

CO_2 kann schneller diffundieren als O_2. Das Diffusionsgefälle hält den Austausch von CO_2 und O_2 aufrecht.

Diffusion

CO_2 diffundiert sehr schnell aus den Lungenkapillaren in den Alveolarraum, solange die Lungenperfusion genügend CO_2 in das alveoläre Kapillarnetz liefert und dort das Diffusionsgefälle durch eine ausreichende alveoläre Ventilation aufrechterhalten wird. Störungen mit einem Anstieg des CO_2-Partialdrucks im Blut (Hyperkapnie) treten auf, wenn es zu einer Ventilationsstörung kommt, wie z. B. bei fehlendem Atemantrieb durch zerebrale Ertkrankungen (Schlaganfall, Intoxikationen) oder einer Erschöpfung der Atempumpe bei schwerer Obstruktion der Atemwege (z. B. schwerer akuter Asthmaanfall). Hingegen diffundiert Sauerstoff (O_2) relativ langsam durch seine Diffusionshindernisse (Alveolarwand, Lungenbindegewebe, Kapillarwand, Plasma, Erythrozytenwand und Hämoglobinbindung). Sein Diffusionsgefälle wird durch die Lungenperfusion aufrechterhalten. Beispiele für eine Störung der O_2-Diffusion sind Pneumonie, interstitielle Lungenkrankheiten, Anämien mit Minderund des Sauerstoffgehalts im Blut (Hypoxämie).

Verhältnis von Ventilation (V') zur Perfusion (Q)
V'/Q-Homogenität

In aufrechter Haltung nimmt der Quotient V'/Q von den apikalen Lungenabschnitten zu den basalen hin ab.

Verhältnis von Ventilation (V') zur Perfusion (Q)

V'/Q-Homogenität

Ventilation (V') und Perfusion (Q) der Lunge sind von der Körperlage und dem Atemzyklus abhängig. In aufrechter Haltung sind die apikalen Lungenabschnitte besser ventiliert, die basalen besser durchblutet: Der Quotient V'/Q als Maß für das Matching wird von apikal nach basal kleiner. Bei Inspiration nimmt V'/Q zu, bei Exspiration ab. Bei körperlicher Belastung nähern sich V' und Q deutlich an, über die ganze Lunge gemittelt erreicht V'/Q aber auch beim Gesunden nie den Idealwert von 1,0, d. h. ein kleiner V'/Q-Mismatch ist physiologisch. Das biologische Optimum von V'/Q (gerechnet über die gesamte Lunge) liegt bei etwa 0,8.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

V'/Q-Mismatch

Alle Änderungen von Ventilation oder Perfusion, die das Verhältnis von V'/Q beeinflussen, führen zu einer Störung des Gasaustausches. Zwar bewirkt eine Vasokonstriktion im Bereich niedriger alveolärer Sauerstoffpartialdrücke über den Euler-Liljestrand-Mechanismus eine Stabilisierung des optimalen V'/Q-Verhältnisses, schwerwiegendere Störungen können auf diese Art jedoch nicht kompensiert werden.

Eine Reduktion der Ventilation (V'/Q geht gegen 0) bedeutet, dass der alveoläre O_2-Partialdruck (P_AO_2) sinkt und somit weniger Blut oxigeniert werden kann: Der PaO_2 fällt ab. Außerdem nimmt bei reduzierter V' das alveoläre Diffusionsgefälle für CO_2 ab, d. h. $PaCO_2$ wird ansteigen. Wenn eine lokalisierte Reduktion der Ventilation auftritt, die Perfusion aber stabil bleibt, spricht man von Shuntvolumen. Beispiel: Bei einer Atelektase (kollabiertes, luftleeres Lungensegment) wird gemischt-venöses Blut den Lungenvenen und damit dem arteriellen System zugeführt, der PaO_2 sinkt. Bei schwerem akuten Lungenschaden(ARDS) sind dabei diese Atelektasen-Areale mit einem gestörten Perfusions-Ventialtions-Verhältnis diffus über beide Lungen verteilt.

Eine Reduktion der Perfusion (V'/Q geht gegen ∞) vermindert das kapilläre Diffusionsgefälle für O_2, und es wird nur noch unzureichend oxigeniertes Blut der Zirkulation zugeführt: Der PaO_2 wird abfallen. Nur bei erheblichen Perfusionsausfällen großer Lungenareale wird $PaCO_2$ ansteigen: Die erhaltene Ventilation gesunder Areale kann die CO_2-Abgabe lange ausgleichen. Beispiel: Bei einer Lungenembolie kann aus dem stark minderperfundierten Abschnitt kein oxigeniertes Blut mehr abtransportiert werden. Die Folge ist ein PaO_2-Abfall.

V'/Q-Mismatch

Das V'/Q-Verhältnis kann bei einer Störung von Ventilation oder Perfusion über den Euler-Liljestrand-Mechanismus stabilisiert werden.
Reduktion der Ventilation: V'/Q geht gegen 0, PaO_2 fällt ab, $PaCO_2$ steigt an.
Reduktion der Perfusion: V'/Q geht gegen ∞, PaO_2 fällt ab. Die CO_2-Abgabe kann durch gesunde Lungenareale weitestgehend kompensiert werden.

▶ Merke. Der Gasaustausch von **Kohlendioxid** ist durch die Ventilation limitiert. Störungen führen zu einer **Hyperkapnie** (Anstieg des $PaCO_2$).
Der Gasaustausch des **Sauerstoffs** ist durch Diffusion und Ventilations-Perfusions-Homogenität (V'/Q-Match) limitiert. Störungen führen zu einer **Hypoxämie** (Senkung des PaO_2).

▶ Merke.

Sauerstofftransport im Blut

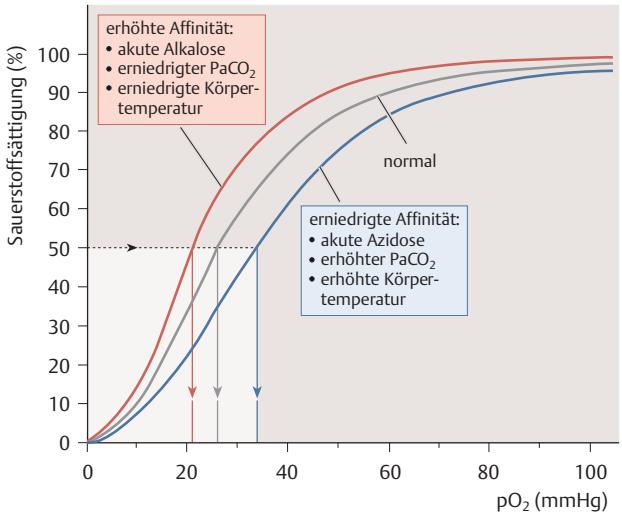
Nach Diffusion ins Blut und Passage der Erythrozytenmembran bindet O_2 am zweiwertigen Eisen des Hämoglobinmoleküls (Hb). Nachdem ein O_2-Molekül an der Hb-α-Kette gebunden hat, erhöht sich die Affinität der Hb-β-Kette für O_2 und es werden weitere drei O_2-Moleküle aufgenommen. Aus diesem Grund verläuft die Dissoziationskurve nicht linear (Abb. **C-1.3**). Nur ein sehr kleiner Anteil des Sauerstoffs wird physikalisch im Serum gelöst (1,5 %).

Sauerstofftransport im Blut

Nur ein sehr kleiner Anteil des Sauerstoffs wird physikalisch im Serum gelöst (1,5 %). Der Rest wird an Hämoglobin gebunden transportiert.

C-1.3 Beziehung zwischen Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung und Verschiebung der Sauerstoffdissoziation durch Umgebungseinflüsse

C-1.3



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Sauerstoffbindung an Hb unterliegt Umgebungsbedingungen (Abb. **C-1.3**). Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve: erleichterte O_2-Beladung des Hb. Rechtsverschiebung: Affinität des Hb zu O_2 nimmt ab.

Die Sauerstoffbindung an Hb unterliegt einigen Umgebungsbedingungen. Eine Alkalose, ein niedriger $PaCO_2$ und eine niedrige Körpertemperatur, verschieben die Dissoziationskurve nach links, d. h. die O_2-Beladung des Hb wird erleichtert. Bei Azidose, hohem $PaCO_2$ und erhöhter Körpertemperatur, verschiebt sich die Kurve nach rechts. Die Affinität des Hb zu O_2 nimmt ab, was andererseits die Sauerstoffabgabe ans Gewebe erleichtert (Abb. **C-1.3**).

Atmungsregulation

Der basale Atemrhythmus wird vom **Atemzentrum** im Hirnstamm generiert. Eine zusätzliche Atemregulation erfolgt durch höhere Hirnzentren, **Chemo- und Mechanorezeptoren**.

Atmungsregulation

Der basale Atemrhythmus wird vom **Atemzentrum** im Hirnstamm eingestellt. Höhere Strukturen in der Pons und im Großhirn greifen modifizierend ein: unwillkürlich z. B. bei Schmerz, Stress, willkürlich z. B. beim Sprechen, Husten. Eine zusätzliche Atemregulation erfolgt über zentrale und periphere **Chemorezeptoren**. Sie melden die O_2- und CO_2-Konzentration sowie die H^+-Ionenkonzentration im Blut an das Atemzentrum. **Dehnungsrezeptoren** in Trachea und Bronchien begrenzen die Inspirationstiefe (**Hering-Breuer-Reflex**). Rezeptoren in den großen Atemwegen lösen bei mechanischer Reizung einen **Hustenreflex** aus. Daneben vermitteln noch die Mechanozeptoren im Lungenparenchym wichtige Informationen für die ventilatorische Stabilität.
Ziel ist eine Sicherung des Atemantriebs und Gasaustausches unter allen Bedingungen, auch bei körperlicher Belastung oder im Schlaf.

1.2.2 Schutzmechanismen der Lunge

Reinigungsmechanismen

Bei den Reinigungsmechnismen spielen **mukoziliäre Clearance, Hustenreflex, Phagozytose** durch Alveolarmakrophagen sowie die **Surfactant-Pumpe** eine wichtige Rolle.

Reinigungsmechanismen

Im inspiratorischen Luftstrom befinden sich stets Partikel und Aerosole. Je nach **Partikelgröße** setzen sie sich auf der Oberfläche der Atemwege ab (**Partikeldeposition**). Teilchen über 10 µm Durchmesser (z. B. Pollen) erreichen größtenteils das Bronchialsystem erst gar nicht, da sie in den oberen Atemwegen hängen bleiben. Bei einer Teilchengröße bis etwa 2,5 µm (z. B. Bakterien, Ruß) sedimentieren sie auf der Bronchienoberfläche. Nur kleinere Teilchen (< 2,5 µm, z. B. Feinstaub) erreichen die Alveolen. Dieser Zusammenhang ist wichtig für die Entwicklung verschiedener Lungenerkrankungen und die gezielte Applikation von pharmakologischen Aerosolen.
Die Schleimhaut der Atemwege stellt mit ihrer **Schleimschicht** einen besonderen Schutz gegen eingedrungene Partikel dar. Zum einen vermeidet die Schleimschicht einen direkten Kontakt zwischen Partikel und Epithelzellen, zum anderen sorgen die Zilien des respiratorischen Epithels (S. 341) durch einen ständigen oralwärts gerichteten Transport für die Reinigung der Atemwege (**mukoziliäre Clearance**). Der Bronchialschleim wird dann durch Räuspern oder Husten expektoriert und normalerweise verschluckt. Durch Schadstoffe (z. B. inhalatives Zigarettenrauchen) und/oder rezidivierende Entzündungsreaktionen kann es zu einer Einschränkung der mukoziliären Clearance (S. 346) kommen.
Größere Partikel oder Fremdkörper werden zusammen mit den Sekretflocken durch den **Hustenreflex** entfernt. Auch **Alveolarmakrophagen** spielen eine wichtige Rolle bei der Reinigung der Atemwege. Durch Phagozytose sorgen sie vor allem in den Alveolen, wo keine zilientragenden Zellen im Epithel enthalten sind, für den Abtransport der Partikel.
Bei inspiratorischer Dehnung des Lungengewebes sezernieren die Typ-II-Pneumozyten Surfactant. Dieser nimmt sofort seine Tertiärstruktur ein und kann sich danach bei der Exspiration nicht mehr mit der Alveolaroberfläche vollständig zusammenziehen. Infolgedessen werden Teile des Surfactant in das Bronchialsystem weitertransportiert (**Surfactant-Pumpe**) und alveolär deponierte Partikel werden so in den Bereich der mukoziliären Clearance abgegeben.

Humorale und zelluläre Abwehrmechanismen

Humorale Abwehrmechanismen: Immunglobuline IgA und IgG, die von lokalen Plasmazellen sezerniert werden.

Humorale und zelluläre Abwehrmechanismen

Humorale Abwehrmechanismen: Im Sekret der Bronchien findet man lokal von Plasmazellen sezernierte und aus der Blutbahn importierte IgA und (etwas geringer) IgG. Diese **Immunglobuline** dienen u. a. der Opsonisierung, der Komplementaktivierung und der Agglutination von Mikroorganismen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Zelluläre Abwehrmechnismen: Lymphozyten, Alveolarmakrophagen, dendritische Zellen, neutrophile Granulozyten und Mastzellen.

Zelluläre Abwehrmechanismen: Lymphozyten durchlaufen in den Atemwegen ein Homing und bilden das bronchusassoziierte lymphatische Gewebe (BALT). („Homing" allgemein bezeichnet eine spezifische Interaktion von Lymphozyten über Rezeptoren mit anderen Oberflächenmolekülen des jeweiligen Epithels oder auch des Endothels). Lymphozyten aus der Zirkulation, **Alveolarmakrophagen** und **dentritische Zellen** steuern die spezifische Immunantwort der Atemwege und der Lunge. In den Gefäßwänden der Alveolarkapillaren finden sich zahlreiche **neutrophile Granulozyten**, die etwa 50 % des gefäßwandständigen Leukozytenpools ausmachen. **Mastzellen** mit verschiedener Funktion findet man im Bindegewebe und in der Bronchienschleimhaut. Beim Gesunden sind wenige Eosinophile vorhanden.

▶ Merke.

▶ Merke. **Alveolarmakrophagen** sorgen im Alveolarraum, in dem die mukoziliäre Clearance noch nicht greift, für den enzymatischen Abbau der meisten inhalierten Fremdstoffe. Sie sind ein **essenzielles Bindeglied zur spezifischen zellulären Immunität**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Digital Vision

2 Pneumologische Untersuchungsmethoden

2.1 Übersicht 348
2.2 Anamnese 348
2.3 Körperliche Untersuchung 349
2.4 Labordiagnostik 350
2.5 Lungenfunktionsanalyse 351
2.6 Blutgasanalyse 354
2.7 Spiroergometrie 355
2.8 Bildgebende Verfahren 355
2.9 Invasive Methoden 357
2.10 Allergiediagnostik 360
2.11 Kardiologische Techniken in der Pneumologie 361

2.1 Übersicht

Siehe Tab. **C-2.1**.

2.1 Übersicht

Tab. **C-2.1** zeigt die zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren, die bei Verdacht auf eine Atemwegs- oder Lungenerkrankung in Abhängigkeit von der Fragestellung eingesetzt werden können.

C-2.1 Pneumologische Untersuchungsmethoden

Anamnese	typische Leitsymptome, Nikotinkonsum, Familienanamnese, Berufs- und Umgebungsanamnese, Allergieanamnese
körperliche Untersuchung	Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation
Labordiagnostik	Entzündungsparameter, immunologische Parameter, Allergieparameter, Tumormarker, α1-Proteinaseinhibitor, ACE
Lungenfunktionsanalyse	Spirometrie, Ganzkörperplethysmografie, inhalative Provokationstests, Diffusionskapazität, Lungen-Compliance
Blutgasanalyse	invasiv (arterielle Punktion) oder nichtinvasiv (Pulsoxymetrie)
Spiroergometrie	Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit
bildgebende Verfahren	Röntgen-Thorax-Übersicht, CT, MRT, thorakale Sonografie, Perfusions-Ventilations-Szintigrafie, Bronchografie, FDG-PET
invasive Methoden	Bronchoskopie, transthorakale Lungenbiopsie, Pleurapunktion, Thorakoskopie
Allergiediagnostik	Hauttests (Prick-, Reibtest), Gesamt-IgE, allergenspezifisches IgE
kardiologische Techniken	Echokardiografie, Rechtsherzkatheter

2.2 Anamnese

Folgende **Leitsymptome** sollten anamnestisch erfragt werden:
- Husten
- Auswurf
- Atemnot
- Thoraxschmerzen
- gestörter Atemrhythmus.

Weitere Fragen:
- Raucheranamnese (Packyear)
- Medikamenteneinnahme
- frühere Erkrankungen und Therapien
- Drogen- und Alkoholabusus.

2.2 Anamnese

Atemwegs- oder Lungenerkrankungen haben meist nur wenige wegweisende Symptome (S. 362). Nach folgenden **Leitsymptomen** sollte stets gefragt werden:
- **Husten** (trocken, produktiv)
- **Auswurf** inkl. Hämoptyse (Farbe, Geruch)
- **Atemnot** bei Belastung oder in Ruhe
- **Thoraxschmerzen** (atemabhängig, nicht atemabhängig), thorakales Engegefühl
- **Störungen des Atemrhythmus** (Fremdanamnese!).

Ein wichtiger Bestandteil der Anamnese ist die Frage nach dem **Rauchverhalten**. Es wird in Packungsjahren angegeben (Packyear = Anzahl der gerauchten Zigarettenpäckchen pro Tag mal Anzahl der Jahre). Typische Raucherkrankheiten sind Bronchialkarzinom, COPD und einige interstitielle Lungenkrankheiten. Weiterhin sollte – wie bei jeder Anamnese – nach der aktuellen **Medikamenteneinnahme, früheren Erkrankungen** und **Therapien** sowie nach **Drogen-** und **Alkoholabusus** gefragt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die **Familienanamnese** ist bei Lungenerkrankungen aufschlussreich, weil einige Erkrankungen familiär gehäuft vorkommen oder vererblich sind. Bei α-Proteaseinhibitor-Mangel findet man bei den Familienmitgliedern oft ein Lungenemphysem mit und ohne chronisch obstruktive Bronchitis. Das allergische Asthma kommt beispielsweise familiär gehäuft vor.

Die **Familienanamnese** kann erste Hinweise auf familiär gehäufte oder vererbliche Lungenerkrankungen geben.

Die **Berufs- und Umgebungsanamnese** ist ein wichtiger Bestandteil bei jedem Erstkontakt. Bei vielen Berufen werden potenziell toxische Stoffe inhaliert (z. B. Quarzstäube im Bergbau), die akute oder chronische Lungenerkrankungen verursachen können (z. B. Asthma, interstitielle Lungenerkrankungen oder Karzinome).

Die **Berufsanamnese** ist bezüglich der inhalierten Schadstoffe wichtig.

Im Rahmen der **Allergieanamnese** wird nach möglichen Allergenen gefragt. Durchaus hilfreich sind dabei Symptomenkalender und Fragebögen. Meist handelt es sich um natürlich vorkommende Stoffe, die inhaliert werden, z. B. Pollen, Tierepithelien, Schimmelpilzsporen, Hausstaubmilbenkot, s. auch Allergiediagnostik (S. 360).

Mit der **Allergieanamnese** versucht man, die auslösenden Allergene einzugrenzen.

2.3 Körperliche Untersuchung

2.3.1 Inspektion

Bei der **Inspektion** sollte auf Folgendes geachtet werden:

- **Thoraxform:** z. B. Fassthorax (bei Lungenemphysem), Gibbus (anguläre Kyphose)
- **Atemexkursion:** Symmetrie des Thorax, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, paradoxe Atmung, ggf. Schonhaltung
- **Atemfrequenz** (normal ca. 8–20/min): Tachypnoe (> 20/min), Bradypnoe (< 8/min)
- **Atemtyp:** z. B. maximale Hyperventilation bei Kußmaul-Atmung (S. 367)
- **Stridor:** inspiratorisch (bei extrathorakaler Stenose, z. B. Struma) oder exspiratorisch (bei intrathorakaler Stenose, z. B. Asthma)
- **morphologische Auffälligkeiten:** z. B. Hautkolorit (Zyanose, Blässe), Trommelschlägelfinger, Uhrglasnägel, Halsvenenstauung, periphere Ödeme.

2.3 Körperliche Untersuchung

2.3.1 Inspektion

Bei der **Inspektion** ist zu achten auf:

- Thoraxform
- Atemexkursion
- Atemfrequenz
- Atemtyp
- Stridor
- morphologische Auffälligkeiten.

2.3.2 Perkussion und Palpation

Die Lunge ist der direkten **Palpation** nicht zugänglich. Ausnahme: Emphysemkissen in der Supraklavikulärgrube bei COPD (S. 376).

Der **Lymphknotenstatus** kann z. B. bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom hilfreich sein. Bei der Untersuchung des **Stimmfremitus** wird die Leitfähigkeit des Thoraxgewebes für tiefe Frequenzen geprüft. Der Patient muss mit tiefer Stimme „99“ sagen, während der Untersucher mit der Ulnarseite der Handflächen die Vibration der Thoraxwand fühlt. Die Fortleitung der tiefen Stimmfrequenzen wird durch Flüssigkeit (z. B. Pleuraerguss) oder große Luftansammlungen (z. B. Pneumothorax, Lungenemphysem) behindert, entsprechend ist der Stimmfremitus dort einseitig **abgeschwächt**.

2.3.2 Perkussion und Palpation

Der **Stimmfremitus** ist z. B. bei Pleuraerguss, Pneumothorax oder Lungenemphysem **abgeschwächt**.

Die **Perkussion** ermöglicht eine Abgrenzung von lufthaltigen und nicht lufthaltigen Räumen. Durch vergleichende Perkussion (z. B. mit der Finger-Finger-Perkussion) können somit die **Lungengrenzen** und deren Atemverschieblichkeit erfasst werden. Man unterscheidet verschiedene Klopfschallqualitäten:

- **sonor:** gesunde Lunge
- **hypersonor:** bei vermehrtem Luftgehalt im Thorax (z. B. bei Lungenemphysem, Pneumothorax)
- **gedämpft** (Schenkelschall): über Gewebe mit vermindertem/fehlendem Luftgehalt (z. B. bei Pleuraerguss, Pneumonie).

Die **Perkussion** gibt Hinweise auf die **Lungengrenzen** und deren Atemverschieblichkeit. Der **Klopfschall** kann **sonor, hypersonor** oder **gedämpft** sein.

2.3.3 Auskultation

Die Auskultation der Lunge ist eine wichtige diagnostische Methode, die unmittelbar Informationen über den Luftstrom in den Atemwegen liefert. Mit dem Stethoskop können verschiede Lungengeräusche in vielfältigen Qualitäten erfasst werden (Tab. **C-2.2**). In Tab. **C-2.3** sind die Untersuchungsbefunde verschiedener Lungenerkrankungen im Vergleich dargestellt.

2.3.3 Auskultation

Bei der Auskultation werden Atemgeräusch und Nebengeräusche erfasst (Tab. **C-2.2**).

Tab. **C-2.3** zeigt Untersuchungsbefunde bei verschiedenen Lungenerkrankungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-2.2 Atemgeräusch und Nebengeräusche

Atemgeräusch		Nebengeräusche	
Vesikuläratmen	leises inspiratorisches „Rauschen", normales Atemgeräusch	**trockene (klingende) Rasselgeräusche** (RG)	Giemen, Pfeifen, Brummen, v. a. bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (z. B. bei Asthma bronchiale)
Bronchialatmen	in- und exspiratorisch verschärftes Atemgeräusch ▪ normal über Trachea/große Bronchien zu hören (zentrales Atemgeräusch) ▪ pathologisch in der Lungenperipherie (z. B. bei Pneumonie oder kranial von Pleuraergüssen)	**feuchte Rasselgeräusche**	▪ Knisterrasseln (Sklerosiphonie): z. B. bei Alveolitis oder Lungenfibrose ▪ feinblasige (hochfrequente) RG: z. B. bei Pneumonie ▪ mittelblasige RG, z. B. bei Bronchitis, Pneumonie, Lungenstauung ▪ grobblasige (tieffrequente) RG: z. B. bei Lungenödem, Bronchiektasie
abgeschwächtes Atemgeräusch	z. B. bei Lungenemphysem (silent chest) oder einseitig bei Pneumothorax	**Reiben**	z. B. bei Pleuritis
aufgehobenes Atemgeräusch	z. B. bei Pleuraerguss	**Knarren**	z. B. bei Lungenfibrose

C-2.3 Untersuchungsbefunde bei verschiedenen Lungenerkrankungen

Erkrankung	Klopfschall	Atemgeräusch/Nebengeräusche
Asthma bronchiale	im Anfall hypersonor	Vesikuläratmen mit starkem exspiratorischem Giemen, trockene RG
Lungenemphysem	hypersonor	abgeschwächtes Atemgeräusch
Pneumonie	gedämpft	Bronchialatmen, feinblasige, klingende RG
Pleuraerguss	gedämpft, lageveränderlich	aufgehobenes Atemgeräusch
Lungenödem	gedämpft	Atemgeräusch durch grobblasige RG überdeckt
Pneumothorax	hypersonor	abgeschwächtes Atemgeräusch

2.4 Labordiagnostik

Die wichtigsten Parameter der Labordiagnostik bei Lungenerkrankungen sind:
- Entzündungsparameter
- immunologische Parameter
- Allergieparameter
- Tumormarker
- α1-Proteinaseinhibitor
- humangenetische Untersuchungen und Mutationsanalysen.

2.4 Labordiagnostik

Laborparameter liefern selten spezifische Ergebnisse für bestimmte Lungenerkrankungen. Dennoch können sie zur Diagnostik der Lungenerkrankung beitragen.

- **Entzündungsparameter:** Eine **Erhöhung der BSG** (> 5/10 mm) und des **CRP** (> 0,5 mg/dl) sowie ggf. eine **Leukozytose** (> 11 000/µl) können Hinweise auf entzündliche Prozesse geben. Das CRP eignet sich besonders zur Verlaufsbeobachtung akuter bakterieller Infektionen. Für die Diagnostik einer bakteriellen Infeketion hat sich jedoch die Bestimmung des Procalcitonin etabliert. Eine **Eosinophilie** (> 6 % der Leukozyten) kann auf eine Infektion mit ungewöhnlichen Erregern (z. B. Aspergillus, Parasiten), auf eine überstandene Infektionskrankheit oder auf eine Allergie hindeuten.
- **Immunologische Parameter:** Immundefekte sind an niedrigen Serumspiegeln von **IgA** (< 70 mg/dl), **IgG** (< 700 mg/dl) und **IgM** (< 40 mg/dl) erkennbar. Bei exogen-allergischen Alveolitiden findet man **präzipitierende IgG** und **IgM** im Serum. Ein selektiver **IgA-Mangel** kann bei rezidivierenden Infekten vorliegen. Viele Lungenerkrankungen können in Assoziation zu rheumatischen Erkrankungen auftreten, sodass die Bestimmung der Autoantikörper eine wichtige diagnostische Maßnahme ist, wie auch bei Verdacht auf eine Vaskulitis die entsprechende serologischen Bestimmungen erfolgen müssen (z. B. ANCA assoziierte Vaskulititiden) oder Basalmembran-Antikörper (Goodpasture-Syndrom).
- **Serologische und molekularbiologische Erregertests:** Einige Pneumonieerreger sind serologisch oder heute deutlich sensibler und spezifischer deren DNA mittels PCR-Technik im Bronchialsekret nachweisbar (Pneumocystis jirovecii, Zytomegalievirus, Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp., Chlamydia pneumoniae etc.). Auch die klassischen Methoden der Diagnostik der Tuberkulose wie Färbe- und Kuturverfahren werden entscheidend durch die PCR-Technik ergänzt. Der Tuberkulinhauttest wird inzwischen durch die Messung der Interferonfreisetzung aus Patientenlymphozyten im Reagenzglas nach Zugabe von Mykobakterienproteinen abgelöst.
- **Allergieparameter** (S. 3

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **Tumormarker:** Tumormarker werden nicht zur Diagnostik, sondern primär zur Verlaufsbeobachtung maligner Erkrankungen eingesetzt, z. B. CEA bei Adenokarzinomen, NSE bei kleinzelligen Karzinomen, CYFRA 19–9 bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge.
- **α1-Proteinaseinhibitor:** α1-Proteinaseinhibitor (α1-Pi; früher α1-Antitrypsin) ist ein **Akute-Phase-Protein**, das in den Leberzellen produziert wird. Beim **hereditären a1-Pi-Mangel** wird es nicht in ausreichender Menge sezerniert, die Serumkonzentration liegt unter 90 mg/dl. Die Folge kann ein rasch progredientes Lungenemphysem sein.
- In den letzten Jahren ist die Bedeutung von humangenetischen Untersuchungen und Mutationsanalysen entscheidend gestiegen, insbesondere bei der Diagnostik der Mukoviszidose und des Bronchialkarzinoms (S. 433). Die Bestimmung der Mutationen bei V. a. α1-Tyrosinkinase-Inhibitor-Mangel dagegen ist schon seit Jahren etabliert.

2.5 Lungenfunktionsanalyse

Mit der Lungenfunktionsanalyse stellt man selten konkrete Diagnosen, die Befunde sind aber meist wegweisend.

2.5.1 Spirometrie und Fluss-Volumen-Diagramm

Prinzip: Mit der Spirometrie werden statische und dynamische **Lungenvolumina** auf einer Zeitachse dargestellt (Abb. **C-2.1**). Zu den wichtigsten Messgrößen zählen:
- **Vitalkapazität** (VC)
- **FEV_1** (Einsekundenkapazität, Tiffeneau-Volumen)
- **forcierte Vitalkapazität** (FVC).

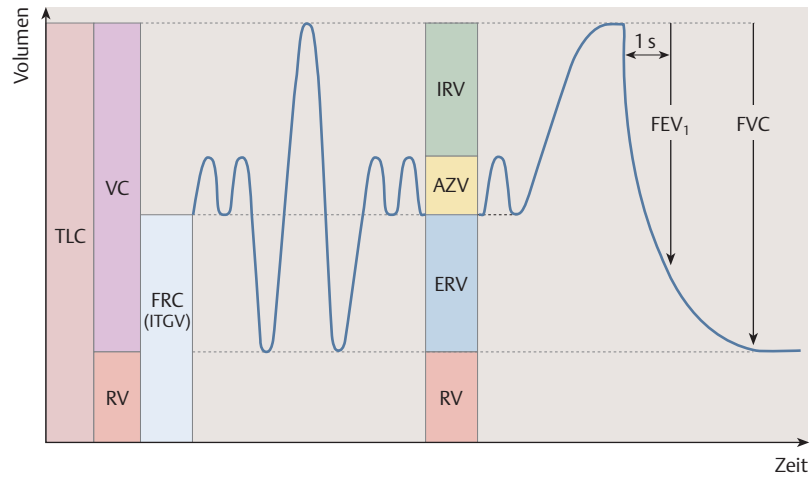
Prinzip: Die wichtigsten Messgrößen der Spirometrie (Abb. **C-2.1**) sind die **Vitalkapazität** (VC), die **FEV_1** und die **forcierte Vitalkapazität** (FVC).

▶ Merke. Mit der Spirometrie lassen sich nur die **Teilvolumina der Vitalkapazität** bestimmen: IRV, AZV, ERV, FEV_1 und FVC (Abb. **C-2.1**).

▶ Merke.

C-2.1 Spirometrische Lungenvolumina

C-2.1

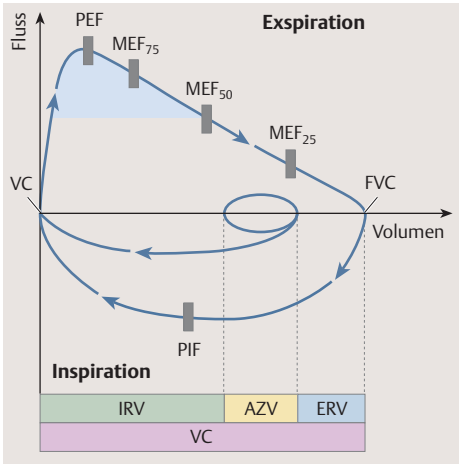


Vitalkapazität (**VC**): Volumen, das nach kompletter Exspiration maximal eingeatmet werden kann. Es umfasst ERV, AZV und IRV.
Inspiratorisches Reservevolumen (**IRV**): Volumen, das nach normaler Ruheinspiration zusätzlich maximal eingeatmet werden kann.
(Ruhe-)Atemzugvolumen (**AZV**): Volumen der normalen Ruheatmung.
Exspiratorisches Reservevolumen (**ERV**): Volumen, das nach normaler Ruheexspiration (d. h. aus Atemruhelage heraus) ausgeatmet werden kann.
Einsekundenkapazität (**FEV_1**; forciertes Exspirationsvolumen in 1 Sekunde): Volumen, das nach kompletter Inspiration in 1 Sekunde maximal ausgeatmet werden kann.
Forcierte Vitalkapazität (**FVC**): Volumen, das nach kompletter Inspiration maximal wieder ausgeatmet werden kann.
Residualvolumen (**RV**): Nicht mobilisierbares Lungenvolumen unterhalb der VC (kann spirometrisch nicht gemessen werden).
Totale Lungenkapazitäz (**TLC**): VC + RV (kann spirometrisch nicht bestimmt werden).

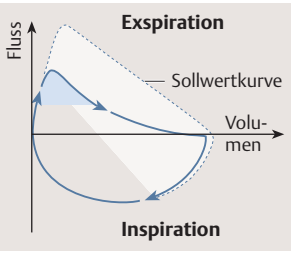
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

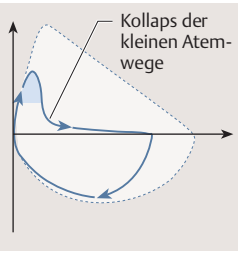
C-2.2 Fluss-Volumen-Diagramm



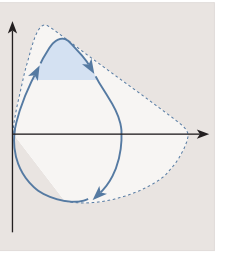
a



b



c



d

PEF = exspiratorischer Spitzenfluss (Peak flow)

$MEF_{75;\,50;\,25}$ = maximale exspiratorische Atemstromstärke bei 75, 50 und 25% der VC

PIF = inspiratorischer Spitzenfluss

a Normalbefund: Nach steilem Anstieg zum PEF folgt ein linearer Abfall über MEF_{75}, MEF_{50} und MEF_{25} bis zur FVC. Es folgt eine tiefe Inspiration mit PIF bis zum Erreichen der VC.
b Asthma bronchiale: Die Inspiration ist kaum verändert. Exspiratorisch sind PEF und MEFs vermindert. Auch FVC ist reduziert, weil (wahrscheinlich) eine Vergrößerung des RV vorliegt.
c COPD: Die Inspiration ist kaum behindert. Exspiratorisch ist PEF reduziert; der anschließende Knick in der Kurve zeigt den Kollaps der kleinen Atemwege bei verminderter elastischer Rückstellkraft des Lungenparenchyms an. Die FVC ist bei großem RV ebenfalls vermindert.
d Lungenfibrose: Die Inspirationsflüsse sind fast normal. VC und FVC sind klein, der Anstieg zu PEF ist flacher, die weitere Exspirationskurve ist leicht konvex verformt.

Die wichtigsten Messgrößen des **Fluss-Volumen-Diagramms** sind **PEF, MEF_{50}** und **MEF_{25}** (Abb. **C-2.2**).

Im **Fluss-Volumen-Diagramm** (Abb. **C-2.2**) werden die in- und exspiratorischen Flüsse auf einer Volumenachse dargestellt, d. h. zu jedem ausgeatmeten Volumen kann ein bestimmter Gasfluss registriert werden. Zu den wichtigsten Messgrößen zählen:

- **Peak Flow** (peak exspiratory flow, **PEF**): maximaler Atemfluss bei forcierter Ausatmung (Messung auch durch Patienten möglich → Heimkontrolle der Asthmatherapie)
- **MEF_{50}** und **MEF_{25}**: maximaler exspiratorischer Fluss bei 50 bzw. 25 % der Vitalkapazität.

Indikation: V. a. obstruktive bzw. restriktive Ventilationsstörungen.

Indikation: Mit der Spirometrie und der Fluss-Volumen-Kurve lassen sich obstruktive Ventilationsstörungen sichern und Hinweise auf restriktive Ventilationsstörungen gewinnen.

Auswertung: Obstruktion bei FEV_1/FVC < 0,7.

Auswertung: Der **Tiffeneau-Index** (FEV_1/FVC, relative Einsekundenkapazität) wird bei der Spirometrie häufig zur Erkennung einer **obstruktiven Ventilationsstörung** herangezogen (FEV_1/FVC < 0,7).

Der **Bronchospasmolysetest** misst die Reversibilität einer Obstruktion.

Ergibt die Spirometrie eine obstruktive Lungenfunktionsstörung, muss in einem anschließenden **Bronchospasmolysetest** die Reversibilität der Obstruktion geprüft werden: Nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums (z. B. 300–400 µg Salbutamol oder 4 × 80 µg Iptroppiumbromid) werden die Messungen wiederholt und der Akuteffekt dokumentiert. Eine obstruktive Ventilationsstörung gilt als reversibel, wenn FEV_1 nach 15–30 Minuten um wenigstens 15 % des Ausgangswertes (und mehr als 200 ml) zugenommen hat.

Restriktion:

- Spirometrie: FEV_1 entspricht annähernd VC
- Fluss-Volumen-Kurve: flacher Anstieg zum PEF, exspiratorische Kurve mit konvexer Form (Abb. **C-2.2**).

Spirometrie und Fluss-Volumen-Kurve können Hinweise auf eine **restriktive Ventilationsstörung** geben: 1) Bei kleiner VC ist FEV_1 annähernd genauso groß; 2) die Fluss-Volumen-Kurve zeigt einen flacheren und abgerundeten Anstieg zum PEF; 3) die exspiratorische Fluss-Volumen-Kurve ist leicht konvex verformt (Abb. **C-2.2**). In vielen Fällen sind weitere Messgrößen diagnostisch nützlich, z. B. Atemwegswiderstand (Resistance) oder Residualvolumen, die mittels **Ganzkörperplethysmografie** bestimmt werden können (s. unten).

► Merke.

► Merke. Mit der „kleinen Lungenfunktion" (VC, FEV_1, PEF, MEF_{50}) können obstruktive Ventilationsstörungen relativ sicher erkannt werden. Für restriktive Ventilationsstörungen benötigt man die „große Lungenfunktion" (mit RV und TLC).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.5.2 Ganzkörperplethysmografie

Prinzip: Die Ganzkörperplethysmografie dient der Berechnung des **Residualvolumens** (RV) und der Messung des **Atemwegswiderstandes** = Resistance (R_{aw}). Der Patient sitzt dazu in einer druckdichten Kabine und atmet Raumluft, dabei erzeugt er Druckschwankungen. Durch kurzen Verschluss seines Mundstücks erhält man Druckänderung in den Atemwegen und der Lunge. Aus der synchronen Änderung des Kammer- und des Alveolardrucks lässt sich das **intrathorakale Gasvolumen** (ITGV) bestimmen. Es entspricht etwa der funktionellen Residualkapazität (FRC). Nach Abzug des exspiratorischen Reservevolumens erhält man das Residualvolumen. Die Summe von Residualvolumen und Vitalkapazität ist die **totale Lungenkapazität** (TLC). Bei Ruheatmung kann man den Atemwegswiderstand aus der Druckschwankung in der Kabine und dem Fluss am Mundstück bestimmen.

Auswertung: Bei einer typischen **obstruktiven Ventilationsstörung** findet man einen erhöhten Atemwegswiderstand. Das oft vergrößerte Residualvolumen zeigt die Lungenüberblähung bei Obstruktion an. Eine **restriktive Ventilationsstörung** ist definiert als Verminderung der Vitalkapazität unter 80 % des Sollwerts und Verminderung der totalen Lungenkapazität unter 90 % des Sollwerts. Eine restriktive Ventilationsstörung ist deshalb ohne Messung des Residualvolumens nie sicher diagnostizierbar (Tab. **C-2.4**).

C-2.4 Typische Lungenbefunde bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen

	obstruktive Störung	restriktive Störung
VC	normal (↓)	↓
FVC	↓	↓
FEV_1	↓	↓
PEF	↓	normal
MEF_{50}	↓	nicht verwertbar (↓)
R_{aw}	↑	normal
RV	↑	↓
TLC	normal (↑)	↓
klinische Beispiele	Asthma bronchiale, COPD	interstitielle Lungenkrankheiten, Pneumonie, Pleuraerguss, Z. n. Lungen-(teil-)resektion

2.5.3 Inhalative Provokationstests

Mit diesen Untersuchungen kann eine Überempfindlichkeit der Atemwege gegenüber **unspezifischen Reizen** (Test auf unspezifische bronchiale Hyperreaktivität) oder **spezifischen Allergenen** (inhalative Allergenprovokation) ermittelt werden.

Der **Test auf unspezifische bronchiale Hyperreaktivität** (S. 386) ist eine wichtige Zusatzuntersuchung bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die Hyperreaktivität äußert sich durch eine zu starke Verengung der Bronchialwege bei Inhalation von Reizsubstanzen. Eine schwere bronchiale Hyperreaktivität ist typisch für das (unbehandelte) Asthma bronchiale. Bei COPD ist sie nur gering ausgeprägt.

Man lässt den Patienten ein **Parasympathomimetikum** (z. B. Methacholin) in steigender Konzentration inhalieren (alternativ Inhalation kalter [–20 °C], trockener Luft, v. a. bei Kindern) und registriert auf jeder Dosisstufe FEV_1 und den Atemwegswiderstand.

▶ Merke. Eine bronchiale Hyperreaktivität (Obstruktion) gilt als bewiesen, wenn die **FEV_1 um 20 % des Ausgangswertes fällt** oder der Atemwegswiderstand um 100 % ansteigt.

Die „spezifische" Variante ist die **inhalative Allergenprovokation** im Rahmen einer Allergiediagnostik. Durch die inhalative Allergengabe lässt sich eine IgE-vermittelte allergische Reaktion an den Bronchien nachweisen, wie z. B. beim berufsbedingten allergischen Asthma.

Man lässt steigende Konzentrationen einer wässrigen Allergenlösung inhalieren. Es gelten dieselben Erfolgskriterien wie bei der unspezifischen Hyperreaktivität. Da die

2.5.2 Ganzkörperplethysmografie

Prinzip: Die Ganzkörperplethysmografie erfasst folgende Parameter:
- **Atemwegswiderstand** (R_{aw}), **intrathorakales Gasvolumen** (ITGV) = FRC

Daraus lassen sich das **Residualvolumen** (**RV** = FRC – ERV) und die **totale Lungenkapazität** (**TLC** = RV + VC) berechnen.

Auswertung:
- **Obstruktion:** Atemwegswiderstand ↑, Residualvolumen oft ↑
- **Restriktion:** Vitalkapazität ↓, totale Lungenkapazität ↓.

C-2.4

2.5.3 Inhalative Provokationstests

Der Test auf **unspezifische bronchiale Hyperreaktivität** erfolgt durch Inhalation eines Parasympathomimetikums bzw. Inhalation von kalter Luft (physikalischer Reiz).

▶ Merke.

Die **inhalative Allergenprovokation** erfordert eine strenge Indikation und ein hohes Sicherheitsniveau.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

inhalative Allergenprovokation immer die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks birgt, sollte die Indikation streng gestellt werden und die Patientensicherheit an erster Stelle stehen (trainiertes Personal, Reanimationsbereitschaft).

2.5.4 Diffusionskapazität

Prinzip: Die Diffusionskapazität gibt Auskunft über den Gasaustausch in der Lunge und wird mit dem **Kohlenmonoxid-Transferfaktor** (T-CO) bestimmt.

2.5.4 Diffusionskapazität

Prinzip: Die Messung der Diffusionskapazität gibt Auskunft über den Gasaustausch in der Lunge und beschreibt die Gasmenge, die pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz (Alveolarluft–Kapillarblut) ins Blut diffundiert. Sie wird über den **Kohlenmonoxid-Transferfaktor** (**T-CO**) bestimmt, der Rückschlüsse auf die O_2-Aufnahme zulässt: Es wird ein tiefer Atemzug aus einem Testgasgemisch (0,2 % CO, 8–10 % He, Rest: Luft) eingeatmet und 8–10 s die Luft angehalten. In dieser Zeit verteilt sich das eingeatmete Gasgemisch in der Lunge und nur CO diffundiert zum Teil ins Blut. Bei der folgenden tiefen Exspiration werden in der alveolären Fraktion die Gase analysiert. Dabei wird vergleichsweise weniger CO als He wiedergefunden. Mittels des Heliums kann noch das gesamte Verteilungsvolumen des Fremdgases bestimmt werden und somit die funktionelle Residualkapazität (FRC).

Auswertung: Sie ist vermindert bei interstitiellen Lungenkrankheiten oder beim Lungenemphysem.

Auswertung: Eine **verminderte Diffusionskapazität** findet man bei Verbreiterung der Diffusionsstrecke (z. B. bei interstitiellen Lungenkrankheiten wie Lungenfibrose), Abnahme der Diffusionsfläche (z. B. beim Lungenemphysem) und bei ausgeprägten Ventilations-Perfusions-Störungen (z. B. Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie).

2.5.5 Compliance-Messung

Prinzip: Die Compliance stellt ein Maß für die **Dehnbarkeit** der Lunge dar und ist der Quotient aus Volumenzunahme und korrespondierendem Druckanstieg.

2.5.5 Compliance-Messung

Prinzip: Bei der Compliance-Messung wird die **Dehnbarkeit** der Lunge erfasst. Ein Ballonkatheter im Ösophagus misst die atemsynchronen **Druckschwankungen,** die den Pleuradruckschwankungen entsprechen. Gleichzeitig wird über ein Mundstück das **Atemzugvolumen** gemessen. Die Compliance ist der Quotient aus Volumenzunahme und korrespondierendem Druckanstieg ($V_T/P_{Ösophagus}$ [ml/kPa]).

Indikation: mechanische Beatmung.

Indikation: Diese früher weit verbreitete Technik findet heute noch Anwendung bei der maschinellen Beatmung. Die Compliance-Messung bei der künstlichen Beatmung gibt Auskunft über die Änderung der Atemzugvolumina durch den Beatmungsdruck. Hierdurch können der positive endexspiratorische Druck optimiert und gefährlich hohe Beatmungsdrücke vermieden werden.

2.5.6 Inspirationskraft

Aus Atemantrieb und Atemmuskelkraft kann das Maß für die **Erschöpfung der Atempumpe** berechnet werden.

2.5.6 Inspirationskraft

Eine gut funktionierende **Atempumpe** ist essenziell für die effektive Ventilation. Man kann den Mundverschlussdruck kurz (0,1 s) nach Inspirationsbeginn als Maß für den **zentralen Atemantrieb** ($P_{0,1}$) verwenden und die maximalen Inspirationsdrücke als Maß für die **Atemmuskelkraft** (P_{imax}). Der Quotient $P_{0,1}/P_{imax}$ ist ein Maß für die Erschöpfung der Atempumpe.

2.6 Blutgasanalyse

Prinzip: Die Blutgasanalyse gibt Auskunft über den pulmonalen **Gasaustausch** und den **Säure-Basen-Haushalt**.
Parameter: PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2, pH-Wert.

2.6 Blutgasanalyse

Prinzip: Die Blutgasanalyse gibt Auskunft über den pulmonalen **Gasaustausch** und den **Säure-Basen-Haushalt** (S. 457). Das für die Untersuchung notwendige Blut kann entweder durch arterielle Punktion oder aus einem hyperämisierten Ohrläppchen gewonnen werden. Wichtige Parameter der Blutgasanalyse sind der Sauerstoff- (**PaO_2**) und der Kohlendioxidpartialdruck (**$PaCO_2$**), die Sauerstoffsättigung (O_2-Sättigung, **SaO_2**) sowie der **pH-Wert** des Blutes.

Auswertung:
- **Hypoxischen respiratorische Insuffizienz:** PaO_2 ↓
- **Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz:** $PaCO_2$ ↑
- **Respiratorische Insuffizienz:** PaO_2 ↓, $PaCO_2$ ↑
- **Hypoxämie:** meist Diffusionsstörungen oder V/Q-Mismatches
- **Hyperkapnie:** meist ineffektive Ventilation.

Auswertung: Bei der hypoxischen **respiratorischen Insuffizienz** ist nur der PaO_2 erniedrigt (Hypoxämie). Bei der **respiratorischen Insuffizienz** ist der PaO_2 erniedrigt und der $PaCO_2$ erhöht (Hypoxämie mit Hyperkapnie). Isolierte **Hypoxämien** sprechen immer für ein Problem des Lungenparenchyms, also Diffusionsstörungen oder Ventilation-Perfusions-Inhomogenitäten (V/Q-Mismatches). **Hyperkapnien** sind meist durch eine ineffektive Ventilation (S. 370) verursacht.
Die O_2-Sättigung kann auch nichtinvasiv mittels eines **Pulsoxymeters** gemessen werden. Diese Methode ist vor allem bei körperlicher Belastung (z. B. bei der Ergometrie), aber auch zum Monitoring während eines Eingriffs (z. B. bei der Broncho-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

skopie) hilfreich. Über einen Fingerclip wird die pulssynchrone Lichtreflektion des oxygenierten Blutes registriert.

Mit einem **Pulsoxymeter** kann die **O_2-Sättigung** nichtinvasiv ermittelt werden.

2.7 Spiroergometrie

2.7 Spiroergometrie

► Synonym. Ergospirometrie.

► Synonym.

Prinzip: Bei der Spiroergometrie wird unter ergometrischer Belastung (Fahrradergometer, Laufband) durch die Messung verschiedener Parameter die **körperliche Belastbarkeit** erfasst. Bei körperlicher Belastung nimmt der Sauerstoffbedarf der Organe (v. a. der Muskulatur) zu. Diese geben vermehrt Kohlendioxid ab und die Ventilation wird entsprechend gesteigert. Dabei kommt es zu typischen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Die wichtigsten **Messparameter** der Spiroergometrie sind:

- **kontinuierliche Messung:** Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Sauerstoffaufnahme ($V'O_2$), Kohlendioxidabgabe ($V'CO_2$), Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung
- **punktuelle Messung:** Blutgase (PaO_2, $PaCO_2$), pH-Wert, Standardbikarbonat, ggf. auch Laktat im arteriellen Blut
- **EKG** und **Blutdruck.**

Mithilfe dieser Messdaten und weiterer Berechnungen können Rückschlüsse auf die körperliche Belastbarkeit gezogen werden.

Prinzip: Die Spiroergometrie erfasst die **körperliche Belastbarkeit** und ihre Grenzen.

Indikation: Die Spiroergometrie wird hauptsächlich eingesetzt, um bei bestehender **Belastungsdyspnoe** zu klären, ob die Ursache eher kardialen oder pulmonalen Ursprungs ist. Bei bekannter Lungenerkrankung kann sie diese quantifizieren, was z. B. bei Fragen zur körperlichen Belastbarkeit am Arbeitsplatz hilfreich sein kann. Pulmonale oder kardiale Leistungsminderungen können so objektiviert und der Erfolg einer Therapie nachgewiesen werden.

Indikation: Klärung, ob Belastungsdyspnoe primär kardial oder pulmonal bedingt ist.

Auswertung: Eine Vielzahl von Rechengrößen kann spezielle Fragestellungen beantworten. Die maximale **$V'O_2$** gibt Auskunft über die maximale Leistungsfähigkeit, eine vermehrte **$V'CO_2$** zeigt den Eintritt in die anaerobe Energiebereitstellung (anaerobe Schwelle). Wenn der Quotient $V'CO_2/V'O_2$ (**RQ = respiratorischer Quotient**) den Wert 1 überschreitet, befindet man sich endgültig in der Anaerobie und die Grenze für die Dauerbelastbarkeit ist überschritten. Ein Abfall des PaO_2 zeigt die Grenzen des Gasaustausches, ein Anstieg des $PaCO_2$ die Grenzen der Atempumpe an.
Bei **interstitiellen Lungenkrankheiten** kann schon bei geringer Belastung $V'O_2$ nicht weiter gesteigert werden. Entsprechend fallen SaO_2 oder PaO_2 ab (Limitierung durch Gasaustausch). Bei einer **Linksherzinsuffizienz** wird die Herzfrequenz (HF) schon bei kleiner Leistungsstufe den Grenzwert erreichen (Abbruchkriterium), $V'O_2/HF$ bleibt zu klein (kardiale Limitierung). Bei einer **COPD** wird keine hohe Belastungsstufe erreicht, weil $PaCO_2$ bei ineffektiver Ventilation ansteigt und der pH rasch in den sauren Bereich abfällt (Limitierung durch Ventilation).

Auswertung:

- **$V'O_2$:** Auskunft über die maximale Belastbarkeit
- **$V'CO_2$:** Auskunft über die anaerobe Schwelle
- **RQ > 1:** Anaerobie.

2.8 Bildgebende Verfahren

2.8 Bildgebende Verfahren

2.8.1 Röntgen-Thorax-Übersicht

2.8.1 Röntgen-Thorax-Übersicht

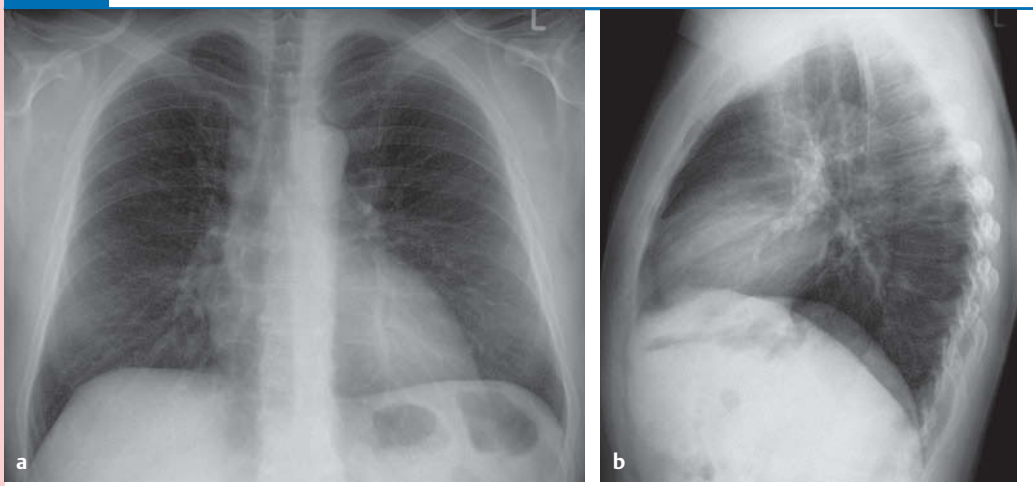
Die Röntgen-Thorax-Übersicht in zwei Ebenen – **posterior–anteriorer** (p.–a.) und **seitlicher Strahlengang** – ist die Basis der pneumologischen Diagnostik. Die seitliche Aufnahme gibt Einblick in den Retrokardialraum und erlaubt die genauere segmentale Zuordnung von Herdbefunden. Frühere Indikationen zur **Durchleuchtung** sind heute nur noch selten gegeben (z. B. Zwerchfellbeweglichkeit heute sonografisch überprüfbar, Herdlokalisation gelingt über CT weitaus besser). Nicht verzichtet werden kann auf die Durchleuchtung als Lokalisationstechnik für bronchoskopische Biopsien.
Der **Normalbefund** der Röntgen-Thorax-Übersicht ist in Abb. **C-2.3** dargestellt. Bei der Befundung der einzelnen Strukturen empfiehlt sich ein systematisches Vorgehen (Abb. **C-2.3**).

Eine Röntgen-Thorax-Übersicht in zwei Ebenen (**posterior–anteriorer** und **seitlicher Strahlengang**) ist für die Diagnostik fast aller pneumologischen Krankheitsbilder erforderlich.

Einen **Normalbefund** zeigt Abb. **C-2.3**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-2.3 Befundungsschema einer Röntgen-Thorax-Übersicht (Normalbefund)



a Dorsoventraler Strahlengang p.–a. **b** Seitlicher Strahlengang.

Eine **Röntgen-Thorax-übersicht** (s. auch Abb. **A-3.5**) **kann folgende pathologische Muster aufweisen**: Aufhellungen, Verschattungen (Trübung, Verdichtung, Schatten), Lungenstrukturveränderungen (streifige, retikuläre, fleckige [miliar, fein- oder grobfleckig] Zeichnung), Formveränderungen (Verbreiterung, Verschmälerung, Konturveränderung, Deformierung, Destruktion) und Verlagerungen [nach Kulke].

Man beschreibt die sichtbaren Strukturen in folgender Reihenfolge:

1. Zwerchfell und Pleura: In der dorsoventralen Aufnahme befindet sich die rechte Zwechfellkuppel auf Höhe der 10. oder 11. dorsalen Rippe rechts, die linke etwa einen ICR tiefer. Die Zwerchfellkontur ist glatt und mündet in den lateral gelegenen, spitzwinkligen Sinus phrenicocostalis. Medial kann man den flacheren Herzzwerchfellwinkel erkennen.

In der seitlichen Aufnahme liegt die obere Begrenzung der Zwerchfellkuppel rechts entsprechend höher als links. Die spitzwinkligen, dorsalen Sinus phrenicocostales stehen links und rechts etwa auf gleicher Höhe. Die ventralen Sinus sind von Herzschatten überlagert. Die Pleura eines Gesunden kommt nur ausnahmsweise zur Darstellung, etwa in der Lungenspitze oder als Begrenzug eines Lobus venae azygos.

Pathologika: Flüssigkeitsansammlungen in der Pleurahöhle sind beim stehenden Patienten zunächst in den dorsalen Sinus als lateral ansteigende Linie mit darunter liegender kompletter Verschattung sichtbar.

2. Lunge: Man teilt in der dorsoventralen Aufnahme die rechte und linke Lunge in das Spitzenfeld (bis zum Sternoklavikulargelenk), das Oberfeld (bis zum ventralen Anteil der zweiten Rippe), das Mittelfeld (bis zum ventralen Anteil der 4. Rippe) und das Unterfeld ein. Die Lunge weist eine streifige Lungengrundstruktur auf, die vorwiegend durch Blutgefäße verursacht wird, ein gesundes Interstitium ist nicht sichtbar. Am Lungenhilus sind auch quer getroffene Bronchusschatten (glattrandige Ringfiguren) und Blutgefäße (glattrandige Rundschatten) anzutreffen. Der Lungenhilus ist ein Bündel aus zentralen Bronchien, Pulmonalarterien und -venen und steht rechts auf Höhe des 8. bis 9. Brustwirbelkörpers, links einen Wirbelkörper höher. Glattrandige große und hilifugale Streifenschatten sind Pulmonalarterien. Die rechte Unterlappenarterie soll 1,5 cm Durchmesser nicht überschreiten (Kreuzungsstelle mit dem Bronchus intermedius rechts).

Die **pathologischen Veränderungen des Lungenparenchyms** sind vielfältig. Man findet z. B. unscharfe konfluierende größere Fleckschatten bei einer Pneumonie, konkav-bogig begrenzte und dichte Verschattungen bei einer Atelektase, kleinfleckig und retikuläre Verdichtungen bei interstitiellen Lungenkrankheiten. Verbreiterungen der zentralen Pulmonalarterien sprechen für eine pulmonale Hypertonie. Durch langdauernde Druckerhöhungen im postkapillären Lungenkreislauf (z. B. bei Mitralvitien) werden Lymphspalten sichtbar, die man in den Unterfeldern lateral als waagrecht laufende, maximal 1 cm lange, zarte Streifenschatten (Kerley-B-Linien) erkennen kann. Seltener sieht man die bis zu 4 cm langen, oft gewellten Kerley-A-Linien, die im Mitteloberfeld radiär zum Hilus laufen. Lungenrundherde sind verschieden große, glatt begrenzte, mehr oder weniger homogene und annährend runde Strukturen. Dabei besteht immer der Verdacht auf einen Lungentumor oder eine Metastase.

3. Mediastinum, Herz, zentrale Blutgefäße: Der zentrale Schatten auf der dorsoventralen Aufnahme entspricht dem Mediastinum und seinen Strukturen. Die Messung der Mediastinalbreite wird immer durch die Höhenangabe (dorsale Rippen) präzisiert. Vergrößerte Lymphknoten oder eine Struma verbreitern den Mediastinalschatten. Am linken Mediastinalrand erkennt man vier bogige Strukturen („Herzbögen"): Aorta descendens, linke Pulmonalarterie, linkes Herzohr, linker Ventrikel. Rechts wird das untere Mediastinum durch den rechten Vorhof begrenzt. Diese Bögen sind erweitert bei z. B. pulmonaler Hypertonie oder Linksherzhypertrophie. Die Herzgröße kann auf der dorsoventralen Aufnahme als transversaler Durchmesser (auf Höhe der weitesten Ausladung nach rechts) angegeben werden. Sie wird zum Transversaldurchmesser (auf Höhe der rechten Zwerchfellkuppel) in Beziehung gesetzt und soll das Verhältnis 1:2 nicht überschreiten. **Herzverbreiterungen** sind z. B. bei einer Herzinsuffizienz zu erwarten. Durch den Mediastinalschatten hindurch kann man meist die Trachea und deren Bifurkation gut erkennen. Der Winkel der beiden Stammbronchien soll 65° nicht überschreiten. **Eine Vergrößerung des linken Vorhofs** führt zur Aufspreizung dieses Winkels. Die seitliche Aufnahme lässt den Herzschatten und den Aortenbogen gut erkennen.

4. Thoraxskelett: Auf einer dorsoventralen Aufnahme sind Teile der Brustwirbelsäule durch den Mediastinalschatten verdeckt. Gut erkennen kann man die dorsalen Rippenanteile, die ventralen schwerer. Die Schulterblätter sollten seitlich der Lungen zur Abbildung kommen. Kranial sind die Schlüsselbeine und das Manubrium sterni zu erkennen. Auf der seitlichen Aufnahme sind Brustwirbelsäule, laterale Rippen und Sternum gut sichtbar. Der Sternovertebralabstand beschreibt den dorsoventralen Throaxdurchmesser (auf Höhe der Sternumspitze). Bei einer Trichterbrust liegt er unter 10 cm beim Mann und 9 cm bei der Frau.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.8.2 Computertomografie des Thorax

Neben der Röntgen-Thorax-Aufnahme ist die Comutertomografie (CT) des Thorax das wichtigste bildgebende Verfahren für die Diagnostik von Lungen- und Thoraxerkrankungen. Sie wird durch die breite Verfügbarkeit zunehmend die Rolle der führenden radiologischen Methode einnehmen. In der hochauflösenden Technik (HRCT) stellt die CT-Aufnahme heute schon die zentrale Methode für die Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen dar. Aber auch für die präzise Diagnostik von Tumoren des Brustkorbs, wie auch bei der schnellen Erkennung der Lungenembolie, kann heute auf das Computertomogramm nicht mehr verzichtet werden.

2.8.2 Computertomografie des Thorax

Die Computertomografie wird in Zukunft die führende radiologische Methode zur Diagnostik von Lungen- und Thoraxerkrankungen sein.

2.8.3 Weitere bildgebende Verfahren

Weitere Bildgebende Verfahren sind in Tab. **C-2.5** dargestellt.

2.8.3 Weitere bildgebende Verfahren

Siehe Tab. **C-2.5**.

C-2.5 Bildgebende Verfahren in der Pneumologie

Verfahren	Indikationen
Magnetresonanztomografie (MRT)	spezielle Fragestellungen, z. B. Tumorinfiltration von Herz und großen thorakalen Gefäßen, der Thoraxwand, des Ösophagus oder der extrathorakalen Strukturen (z. B. Plexus brachialis, Spinalkanal)
endobronchialer Ultraschall (EBUS)	Darstellung mediastinaler und peribronchialer Lymphknoten, ultraschallgesteuerte transbronchiale Punktion
thorakale Sonografie	Pleuraergüsse, v. a. vor Pleurapunktionen thoraxwandnahe Herdbefunde in der Lunge (u. a. Pneumonien, periphere Lungenembolien) Beurteilung der Zwerchfellbeweglichkeit (z. B. bei Verdacht auf Phrenikusparese)
Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET)	Darstellung von malignen und entzündlichen Prozessen (Tumoren, Lymphknoten- und Lungenmetastasen) (– im präoperativen Staging ein Standardverfahren)
Perfusions-Ventilations-Szintigrafie	Lungenembolie
Bronchografie	ggf. Darstellung von Bronchusstenosen während der Bronchoskopie vor einem rekanalisierenden Eingriff (Indikation nur noch in Ausnahmefällen)

2.9 Invasive Methoden

2.9.1 Bronchoskopie

Diagnostische Bronchoskopie

Prinzip: Die diagnostische Bronchoskopie führt man heute meist mit einem **flexiblen Bronchoskop** durch (Abb. **C-2.4**a). Als Zugang dienen die Nase oder der Mund. Nach Lokalanästhesie der oberen Atemwege, des Kehlkopfes, der Trachea und der zentralen Bronchien werden die Bronchien bis zur Subsegmentebene – mit schlanken Geräten auch darüber hinaus – inspiziert. Mit Spülkathetern, Bürsten, Zangen und Nadeln können dabei Proben entnommen werden. Darüber hinaus kann Lungengewebe auch über eine **transbronchiale Biopsie** (z. B. bei disseminierten Lungenprozessen oder bei lokalisierten Lungeninfiltraten) unter Durchleuchtungssicht entnommen werden. Neben den einfachen Fiberglas-Bronchoskopen stehen seit mehreren Jahren Bronchoskope mit Ultraschalltechnik zur Verfügung, die einen großen Fortschritt für die Diagnostik von pulmonalen Prozessen darstellen. Mit Hilfe des sogenannten endobronchialen Ultraschall (EBUS) können gezielt und sicher bronchienahe Tumoren und Lymphknoten punktiert und kann Material gewonnen werden (sogenannte EBUS-TBNA).

Die **starre Bronchoskopie** (Abb. **C-2.4**b) erlaubt eine sicheren Zugang zu den Atemwegen und wird bei komplexeren Situationen eingesetzt. Bei der starren Bronchoskopie wird unter Allgemeinanästhesie ein beleuchtetes, etwa 40 cm langes und 9–13 mm breites Tubusrohr in die Trachea und die Hauptbronchien eingeführt. Über diesen Tubus wird auch beatmet. Die starren Optiken verfügen über verschiedene Ausblickwinkel und kräftige Zangen zur Entnahme von Biopsien.

Indikationen: Die diagnostische Bronchoskopie ist z. B. bei Tumorverdacht, Hustenabklärung oder Hämoptyse indiziert.

Im Rahmen der Bronchoskopie kann je nach Befund bzw. Krankheitsverdacht eine **bronchoalveoläre Lavage** (BAL) durchgeführt werden, um eine zytologische Diagnostik der Zellen aus peripheren Bronchien und Alveolarraum zu ermöglichen. Da-

2.9 Invasive Methoden

2.9.1 Bronchoskopie

Diagnostische Bronchoskopie

Prinzip: Die diagnostische Bronchoskopie wird heute meist mit einem **flexiblen Bronchoskop** in Lokalanästhesie durchgeführt, die **starre Bronchoskopie** erfolgt in Vollnarkose (Abb. **C-2.4**).

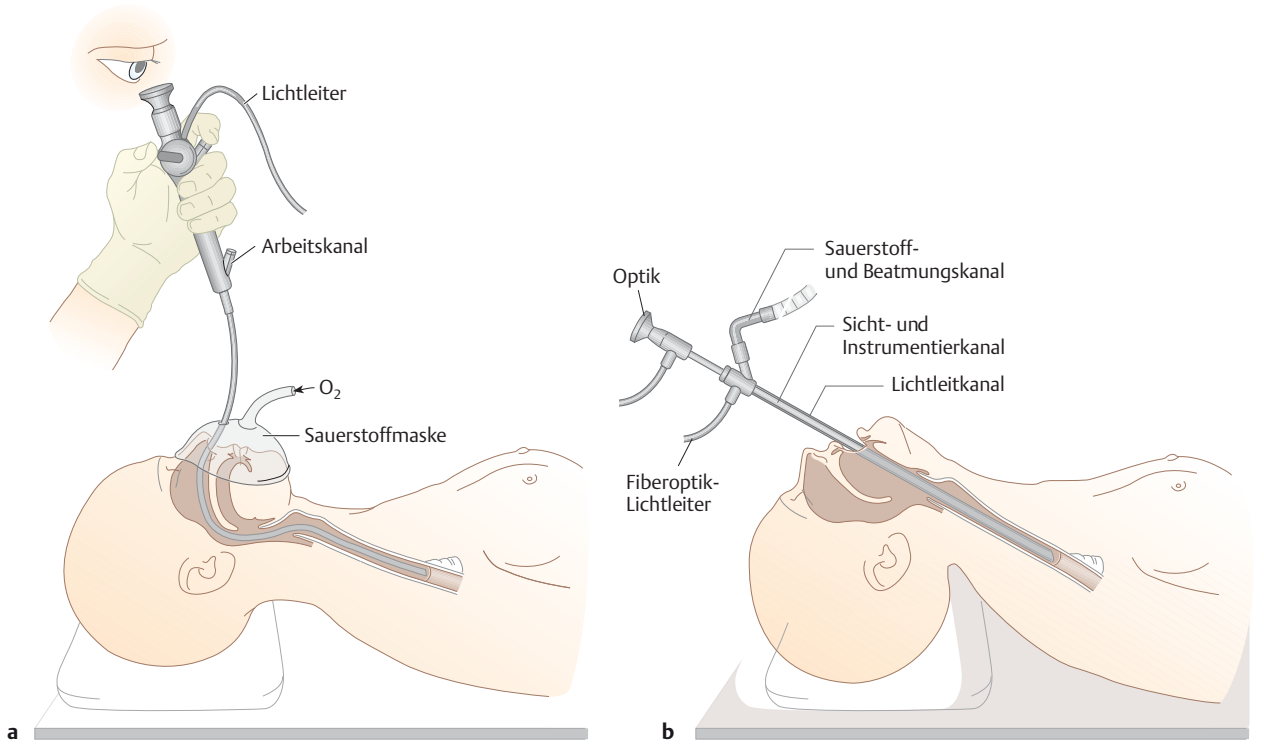
Indikationen: z. B. Tumorverdacht, Hustenabklärung oder Hämoptyse.

Die **bronchoalveoläre Lavage** ist ein Verfahren zur Gewinnung von Zellen aus peripheren Bronchien und Alveolarraum.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-2.4 Flexible und starre Bronchoskopie



bei werden nach Okklusion eines Bronchus durch das Bronchoskop etwa 120–180 ml physiologische Kochsalzlösung in mehreren Portionen in die Peripherie gespült und anschließend wieder schonend abgesaugt. Das Differenzialzellbild aus der BAL-Flüssigkeit ist meist recht unspezifisch, kann allerdings gute Hinweise auf die entzündliche Aktivität einer Erkrankung geben.

Therapeutische Bronchoskopie

Prinzip: Die therapeutische Bronchoskopie wird je nach Indikation mit einem **starren** oder **flexiblen Bronchoskop** durchgeführt.

Indikationen:
- **flexible Bronchoskopie:** z. B. Absaugen von Sekreten auf Intensivstationen, Platzierung einer Afterloading-Sonde für die endobronchiale Strahlentherapie
- **starre Bronchoskopie:** Entfernung eines Fremdkörpers (in Narkose), bronchiale Blutungen, endobronchiale Lasertherapie, Kryodiagnostik und -therapie.

Endobronchiale Stents sind mit starren oder flexiblen Geräten implantierbar.

2.9.2 Transthorakale Lungenbiopsie

Mit der **transthorakalen Lungenbiopsie** können Gewebeproben peripher sitzender Lungenherde, die der Bronchoskopie meist nicht zugänglich sind, gewonnen werden. Die Biopsie verläuft heute **CT-gesteuert,** weil so eine größere Treffsicherheit erreicht werden kann. In etwa 20 % der Punktionen tritt ein Pneumothorax auf (der nur in etwa 2 % d. F. therapiebedürftig ist), deshalb ist eine 24-stündige Nachbeobachtung erforderlich.

2.9.3 Pleurapunktion

Prinzip: Bei allen Pleuraergüssen, die nicht offensichtlich ätiologisch erklärbar sind, wird eine **diagnostische Pleurapunktion** notwendig (Abb. **C-2.5**). Nach thoraxsonografischer Lokalisation setzt man eine Lokalanästhesie und punktiert am Oberrand einer Rippe. **Geschlossene Punktionssysteme** sind wegen der geringeren Pneumothoraxgefahr zu bevorzugen. Für die diagnostische Punktion genügen 10–20 ml. Das Material wird untersucht auf Gesamtprotein, LDH, Glukose, pH-Wert, Mikroorganis-

Therapeutische Bronchoskopie

Prinzip: Sie wird mit einem **starren** oder **flexiblen Bronchoskop** durchgeführt.

Indikationen:
- **flexible Bronchoskopie:** Absaugen von Sekreten, Platzierung einer Afterloading-Sonde
- **starre Bronchoskopie:** Fremdkörperentfernung, bronchiale Blutungen, endobronchiale Lasertherapie.

2.9.2 Transthorakale Lungenbiopsie

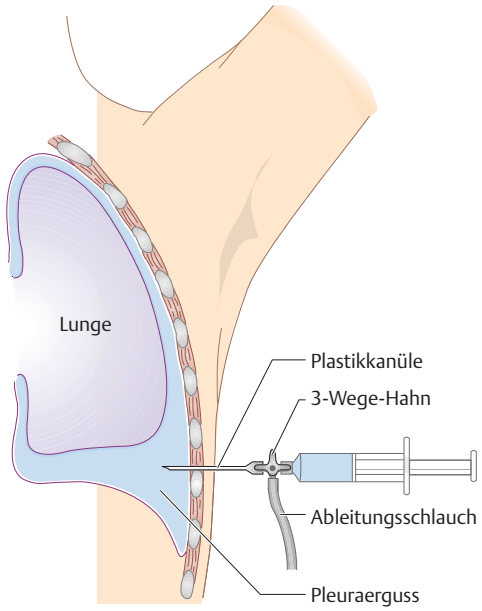
Die CT-gesteuerte **transthorakale Lungenbiopsie** ist bei peripher sitzenden Lungenherden indiziert.

2.9.3 Pleurapunktion

Prinzip: Eine Pleurapunktion (Abb. **C-2.5**) kann sowohl aus **diagnostischen** Gründen als auch zu **therapeutischen** Zwecken angewendet werden. Das Pleurapunktat liefert viele diagnostische Erkenntnisse (Tab. **C-2.6**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-2.5 Pleurapunktion



Zunächst Lokalisation des Pleuraergusses und der optimalen Punktionsstelle mittels Sonografie. Anschließend Lokalanästhesie über dem nächstgelegenen Oberrand einer Rippe (Subkutis bis Pleura parietalis); über diese Punktion kann bereits eine diagnostische Ergussprobe gezogen werden (20 ml). Danach ggf. Punktion mit einer größeren Kanüle und 3-Wege-Hahn zur therapeutischen Entlastung.

C-2.5

men und auf zytologische Auffälligkeiten. Entscheidend für die weitere Diagnostik ist, ob es sich um eine eiweißreiche (**Exsudat**) oder eiweißarme Pleuraflüssigkeit (**Transsudat**) handelt (Tab. **C-2.6**). Aus der Pleuraflüssigkeit kann man viele diagnostische Erkenntnisse gewinnen (Tab. **C-2.6**).
Oft schließt sich eine **therapeutische Pleurapunktion** an, um dem Patienten die Atemnot zu nehmen.

▶ Merke. Nie mehr als **1000 ml** Flüssgkeit in einer Sitzung ablassen, da Gefahr eines Reexpansionsödems der Lunge! Bei großen Ergussmengen ist eine kontinuierliche Thoraxdränage sicherer.

▶ Merke.

C-2.6 Diagnostik des Pleurapunktats

Untersuchung	Befund	Diagnose
Eiweißgehalt	Gesamtprotein im Erguss > 50 % des Serumgesamtproteins	Exsudat
LDH	LDH im Erguss > 60 % der Serum-LDH	Exsudat
Glukose	Glukose im Erguss < 60 mg/dl	Infektion (Empyem, Tbc) parapneumonischer Erguss Kollagenose
pH-Wert	pH > 7,2 pH 7,0–7,2 pH < 7,0	Empyem unwahrscheinlich Empyem möglich Empyem, selten Ösophagusruptur
Hämatokrit	HK im Erguss > 50 % des Blut-HK HK im Erguss < 50 % des Blut-HK	Hämatothorax hämorrhagischer Erguss (z. B. Tumor, Lungenembolie, Tbc)
Zytologie	Neutrophilie Monozytose Lymphozytose Eosinophilie	akute Entzündung chronische Entzündung Tumoren, Tbc selten (Asbestose, Churg-Strauss-Vaskulitis, Z. n. thorakalem Eingriff, Pneumothorax, Medikamente, unkomplizierte parapneumonischen Ergüssen, nach Lungenembolien)
Mikrobiologie	Nachweis von Bakterien	Empyem tuberkulöse Pleuritis
bei milchigem Aspekt	Triglyzeride > 110 mg/dl Cholesterin > 200 mg/dl	Chylothorax Pseudochylothorax

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.9.4 Thorakoskopie

Prinzip: Die **diagnostische Thorakoskopie** ermöglicht über ein starres Endoskop den Einblick in die Pleurahöhle. Mit der videoassistierten Thorakoskopie in Vollnarkose können auch kleine Operationen durchgeführt werden (Abb. **C-2.6**).

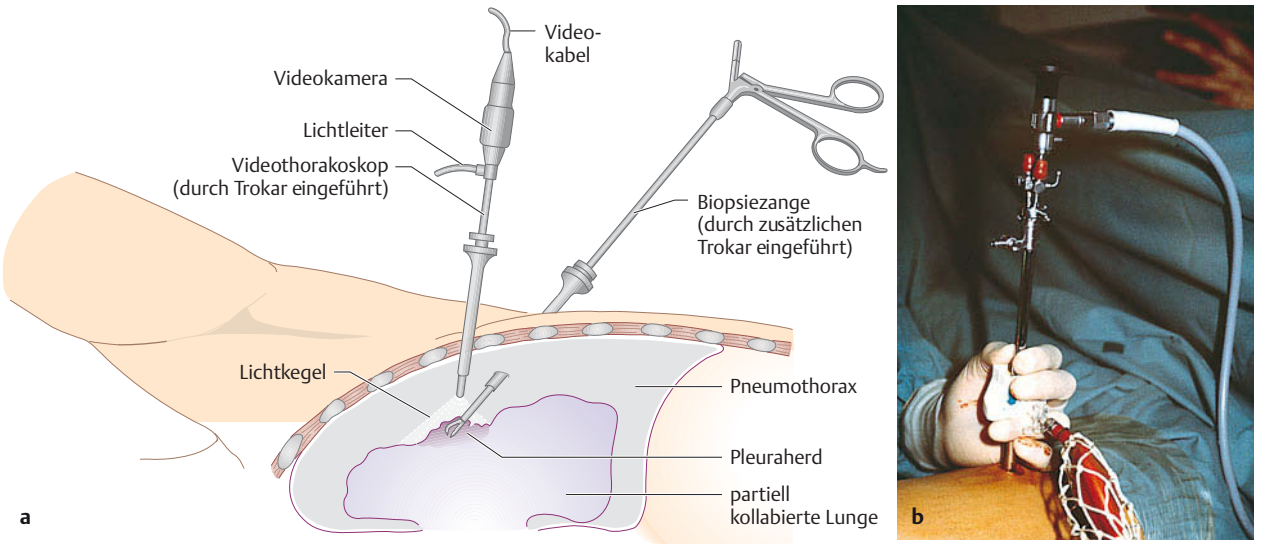
Indikationen: ätiologisch unklare Pleuraprozesse.

2.9.4 Thorakoskopie

Prinzip: Die **diagnostische Thorakoskopie** ermöglicht über ein starres Endoskop den Einblick in die Pleurahöhle. Über einen Zugang in Lokalanästhesie (mit Sedation) kann thorakoskopiert und mit Zangen eine Biopsie entnommen werden. Oft wird im Sinne einer minimalinvasiven Chirurgie die videoassistierte Thorakoskopie über drei Zugänge in Allgemeinnarkose durchgeführt (Abb. **C-2.6**). Diese chirurgische Methode wird zunehmend angewendet und ersetzt inzwischen die klassische Thorakotomie bei vielen thoraxchirurgischen Eingriffen wie Abtragung von Emphysembullae, Lobektomien bis hin zu Pneumoektomien.

Indikationen: Sie ist bei pleuralen Prozessen indiziert, die sich nicht sicher ätiologisch zuordnen lassen.

C-2.6 Thorakoskopie



Über einen ersten Zugang erfolgt die Beleuchtung und Videodarstellung, über einen zweiten Zugang wird die Biopsiezange eingeführt. Meist wird über einen dritten Zugang die Lunge fixiert, ein Koagulationsgerät zur Blutstillung oder das Gerät zur Lungennaht bereitgehalten.

2.10 Allergiediagnostik

Wichtige Bestandteile der Allergiediagnostik sind **Hauttests,** z. B. Prick-Test, Reibtest (Abb. **C-2.7**) und ergänzende **Laborparameter** (Gesamt-IgE und allergenspezifische IgE).

2.10 Allergiediagnostik

Pneumologen führen im Rahmen der Asthmadiagnostik selbst die erforderlichen allergologischen Untersuchungen durch. Mit der Allergieanamnese (S. 349) können die zu untersuchenden Allergene eingeengt werden. Mit Hauttests untersucht man die Reaktivität auf die vermuteten Allergene. Meist kommen modifizierte **Prick-Tests** mit kommerziellen Allergenlösungen zur Anwendung, bei hohem Sensibilisierungsgrad auch **Reibtests** mit Nativmaterial (Abb. **C-2.7**). Ergänzend untersucht man das **Gesamt-IgE** und allergenspezifische IgE im Serum. Diese Untersuchung liefert Hinweise über das Ausmaß einer Sensibilisierung. Ein fehlendes IgE ist allerdings kein Beweis gegen eine Sensibilisierung. Eine inhalative Provokationstestung (S. 353) ist nur selten notwendig.

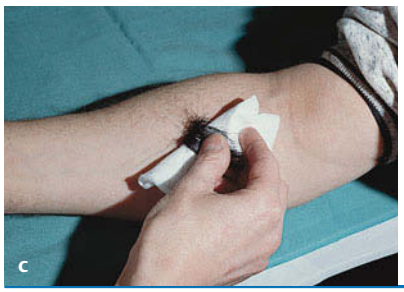
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-2.7 Verschiedene Hauttests der Allergiediagnostik









a **Prick-Test:** Testlösungen, positive Kontrolle (Histamin 1:10 000) und Lösungsmittel (0,9 %ige NaCl-Lösung) werden an der Palmarseite des Unterarms in Tropfen aufgebracht und die Haut mit einer sterilen Lanzette flach durchstochen. Dabei wird die Haut leicht angehoben, sodass die Allergenlösung in den Stichkanal eindringen kann.

b Positive Reaktionen: bewertet wird die urtikarielle Sofortreaktion mit + bis + + + + im Vergleich mit negativer Kontrolle (empty element) und Histaminreaktion (+ + +). Hier bestehen positive Reaktionen auf Gräserpollen (mit pseudopodienartigen Ausläufern der Quaddel) und Roggenpollen.

c **Reibtest:** Mit dem nativen Allergen (hier: Pferdehaare) wird die Haut der Unterarmpalmarseite etwa 10-mal kräftig gerieben. Als Kontrolle dient das Reiben mit einem Mulltupfer.

d Positive Reaktion: deutliche urtikarielle Sofortreaktion

2.11 Kardiologische Techniken in der Pneumologie

Die **Echokardiografie** (S. 54) dient hier hauptsächlich zum Nachweis einer rechtsventrikulären Belastung (Rechtsherzhypertrophie) und zur Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks (Flussdopplerechokardiografie). Weiterhin ist sie sehr nützlich in der Differenzialdiagnose der Dyspnoe durch die Erkennung linksventrikulärer Funktionsstörungen oder Klappendysfunktionen.

Durch eine **Rechtsherzkatheter-Untersuchung** (s. Abb. **A-3.8**.) können der pulmonalarterielle Druck, der pulmonalvenöse Druck (wedge pressure) und der pulmonale Gefäßwiderstand in Ruhe und bei Belastung gemessen werden. Somit kann eine differenzierte hämodynamsiche Diagnostik durchgeführt werden. Damit lässt sich unter anderem die postkapilläre Druckerhöhung (linksventrikulär bedingt) von der präkapillären pulmonalen Druckerhöhung (pulmonal-vaskulär bedingt) abgrenzen.

2.11 Kardiologische Techniken in der Pneumologie

Die **Echokardiografie** dient in der Pneumologie der Beurteilung des rechten Ventrikels und des pulmonalarteriellen Drucks.

Durch **Rechtsherzkatheter** kann man prä- und postkapilläre pulmonale Druckanteile genau differenzieren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© PhotoDisc

3 Leitsymptome

3.1 Allgemeines 362
3.2 Husten 362
3.3 Auswurf 364
3.4 Atemnot 365
3.5 Störungen des Atemrhythmus 367
3.6 Zyanose 368

3.1 Allgemeines

Zu den Leitsymptomen der Pneumologie zählen Husten, Auswurf, Atemnot, Thoraxschmerzen (S. 44), Störungen des Atemrhythmus und Zyanose.

3.2 Husten

► Definition.

► Definition. Husten ist nicht nur ein wichtiger Teil der bronchialen Reinigungsmechanismen, sondern auch gemeinsames Symptom fast aller Erkrankungen der Atemwege wie auch extrapulmonaler Erkrankungen. Nach Dauer des Hustenleidens unterscheidet man **akuten** (< 3 Wochen) und **chronischen** (> 3 Wochen) **Husten.**

Ätiologie: Häufigste Ursache des **akuten** Hustens ist der **virale Infekt**. **Chronischer** Husten findet sich am häufigsten bei Rauchern im Rahmen einer **chronischen Bronchitis** und bei **Asthma bronchiale**. Eine Übersicht weiterer möglicher Differenzialdiagnosen gibt Tab. **C-3.1**.

Diagnostik: Bei **akutem Husten** ist zunächst eine akute **Reizstoffinhalation** (Gase, Rauche, Aerosole) auszuschließen. Anschließend werden mögliche Symptome und Befunde eines **akuten tiefen Atemwegsinfekts** oder einer **Pneumonie** erhoben. Beide Krankheiten gehen mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schwitzen, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit einher. Oft sind auch die oberen Atemwege mit Schnupfen, Halsschmerzen oder Heiserkeit betroffen. Das typische thorakale Symptom eines tiefen Atemwegsinfektes bzw. einer Pneumonie ist ein anfangs trockener Husten, der nach einigen Tagen produktiv werden kann, sowie Atemnot und thorakales Engegefühl. Bei der Auskultation kann man feuchte Rasselgeräusche hören, oft auch Giemen und Brummen. Um zwischen einem akuten tiefen Atemwegsinfekt und einer Pneumonie differenzieren zu können, hilft eine Röntgen-Thorax-Untersuchung. Bei einer Pneumonie zeigt sich eine frische pneumonische Konsolidierung (heute wird bei entsprechenden radiologischen Befunden statt von Infiltration von Konsolidierung [= Verdichtung] gesprochen; der Begriff Infiltration findet allerdings auch heute im klinischen Sprachgebrauch noch häufig Anwendung und wird daher auch in diesem Lehrbuch noch verwendet). Mit dem Röntgen-Thorax kann auch ein **Pneumothorax** erkannt bzw. ausgeschlossen werden.
Eine seltenere Ursache für einen akuten Husten ist die **Pleuritis**; hier überwiegt der atemabhängige verlauf Thoraxschmerz.

► Merke.

► Merke. Jeder Husten, der länger als 3 Wochen andauert, muss abgeklärt werden.

Ein **chronischer, produktiver** Husten hat mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bronchiale Ursache, kann aber auch Ausdruck einer Tumorerkrankung sein. Bei **chronischer Bronchitis** und **COPD** finden sich oft eine langjährige inhalative Noxe (z. B. Zigarettenrauch) sowie häufige Erkältungen in der Anamnese. Die Exazerbation einer chronischen Bronchitis bzw. COPD geht mit der Produktion noch größerer Sputummengen, Verfärbung des Sputums, verstärkter Atemnot und noch häufigerem Husten einher. Auskultatorisch finden sich feuchte Rasselgeräusche mit exspiratorischem Giemen. Die Lungenfunktionsanalyse zeigt eine obstruktive Ventilationsstörung. Besonders große Sputumvolumina sind typisch für eine **Bronchiektasie**. Bei Exazerbation treten hier eine gelb-grüne Verfärbung des Auswurfs, permanenter Husten, Müdigkeit, Schweißausbrüche und Atemnot auf.

Ätiologie: Häufigste Ursache des **akuten** Hustens ist der **virale Infekt**. **Chronischer** Husten findet sich am häufigsten bei Rauchern (Tab. **C-3.1**).

Diagnostik: Bei **akutem Husten** ist zunächst eine **Reizstoffinhalation** auszuschließen. Anschließend wird nach möglichen Symptomen eines **akuten tiefen Atemwegsinfekts** oder einer **Pneumonie** gesucht. Mit dem Röntgen-Thorax kann ein **Pneumothorax** ausgeschlossen werden.
Selten findet sich eine **Pleuritis** als Ursache.

► Merke.

Einem **chronischen, produktiven Husten** liegt häufig eine **chronische Bronchitis** oder **COPD** zugrunde. Er kann aber auch Ausdruck einer Tumorerkrankung sein. Besonders große Sputumvolumina sind typisch für eine **Bronchiektasie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-3.1 Häufige Ursachen des Hustens und wegweisende Untersuchungen

	mögliche Ursachen*	Klinik/Hustenqualität	wegweisende Diagnostik
akuter Husten	akute Bronchitis	Schnupfen, Halsschmerzen, Auswurf, zunächst trockener, später produktiver **Husten**	klinische Diagnose
	Pneumonie	Fieber, schweres Krankheitsgefühl, **trockener** oder **produktiver Husten**	Leukozyten und CRP erhöht, Röntgen-Thorax (frisches Infiltrat)
	Lungenembolie	plötzliche schwere Luftnot mit atemabhängigem Thoraxschmerz, **plötzlicher Reizhusten**	Blutgasanalyse (PaO_2 ↓, $PaCO_2$ ↓), EKG (akute Rechtsherzbelastung), Echokardiografie, thorakale CT
	Pleuritis	**Reizhusten**, atemabhängige Schmerzen bei Pleuraerguss: Verschwinden der Symptomatik und Dyspnoe	Auskultation (Pleurareiben), Röntgen-Thorax/Sonografie (Pleuraverdickung, Pleuraerguss)
	Aspiration/Inhalation von Reizgasen, Stäuben	**trockener Reizhusten**	Anamnese
chronischer Husten	Asthma bronchiale	vorwiegend **trockener Husten** (auch **nachts**), anfallsweise Luftnot, exspiratorisches Giemen	Anamnese, Auskultation (Giemen, Pfeifen, Brummen), Lungenfunktionsanalyse (obstruktive Ventilationsstörung), Allergiediagnostik
	chronische Bronchitis	**produktiver Husten**, häufige Exazerbationen	langjährige Hustenanamnese, Auskultation (feuchte Rasselgeräusche)
	COPD	**produktiver Husten**, Belastungsdyspnoe, häufige Exazerbationen	Auskultation (mittelblasige RG, Pfeifen und Brummen) leises Atemgeräusch bei Emphysem, Lungenfunktionsanalyse (obstruktive Ventilationsstörung)
	interstitielle Lungenkrankheiten	Belastungsdyspnoe, **trockener Husten** (Attacken), Husten bei tiefer Inspiration	Auskultation (Knisterrasseln), Lungenfunktionsprüfung (restriktive Ventilationsstörung), Diffusionsstörung, Belastungsuntersuchungen (verminderte Sauerstoffaufnahme), thorakale HRCT (Milchglastrübung, streifige und noduläre Strukturvermehrung, Honey Combs), serologische Methoden, Lungenbiopsie
	Bronchialkarzinom	**hartnäckiger Husten** (auch Hämoptysen)	Röntgen-Thorax, thorakale CT, Biopsie mit Histologie (Bronchoskopie, transthorakale Punktion, Mediastinoskopie)
	Lungentuberkulose	subfebrile Temperatur, Müdigkeit, Schwitzen, **hartnäckiger Husten (trocken oder produktiv)**, auch Hämoptysen	positive Umgebungsanamnese, positiver Tuberkulinhauttest, Röntgen-Thorax, ggf. thorakale CT, Nachweis von Mycobacterium tuberculosis (Sputum, Magennüchternsekret)
	rezidivierende Lungenembolien	Belastungsdyspnoe, Schwindelgefühl, selten **trockener Husten**	thorakale CT (Ausschluss durch Perfusions-Ventilations-Szintigrafie)
	Linksherzinsuffizienz	**trockener**, insbesondere **nächtlicher Husten** (im Liegen ↑)	Auskultation (feinblasige RG, evtl. Giemen, Brummen), Röntgen-Thorax (Lungenstauung), Echokardiografie
	Bronchiektasen	**produktiver Husten mit großen Auswurfvolumina**, Sputum oft gelb-grünlich verfärbt	„maulvoller" Auswurf (eitrig, fötider Geruch), Hämoptysen, CT
	gastroösophagealer Reflux (30 %)	**trockener Husten**, mit und ohne Sodbrennen, oft beim Hinlegen zunehmend	Ösophagogastroskopie, 24-h-pH-Metrie alternativ: unter Protonenpumpenblockade verschwindet der Husten
	chronische Rhinitis/Sinusitis	meist **trockener Husten**, oft im Liegen zunehmend	HNO-ärztliche Untersuchung (postnasal Drip), Nasennebenhöhlen-CT
	medikamentös bedingt: ACE-Hemmer-Husten	**trockener Husten**, oft in Attacken	Absetzen der Medikamente oder Umsetzen auf andere Antihypertensiva

* Reihenfolge in abnehmender Häufigkeit

Die Diagnostik bei **chronischem, trockenem Husten** ist umfangreicher. Es gibt drei Hauptursachen:

1. **Chronische Rhinitis/Sinusitis:** Das an der Rachenhinterwand abwärts laufende Nasensekret wird von vielen Patienten als kitzelndes Gefühl angegeben. Im Liegen kann dies verstärkt sein (postnasal drip, etwa 20 % aller Fälle). Die Reizung sensibler Nervenendigungen in der Rachenwand führt reflektorisch zu heftigen, trockenen Hustenattacken. Trinken stoppt den Hustenreiz. Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung zeigt sich eine entzündlich veränderte Rachenhinterwand. Oft ist eine CT der Nasennebenhöhlen zur Sicherung der Diagnose einer Sinusitis erforderlich.
2. **Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD):** Der Säurereiz im Ösophagus kann in etwa 30 % der Fälle ursächlich für den chronischen, trockenen Husten sein. Bei

Hauptursachen für einen **chronischen, trockenen Husten** sind:

1. **chronische Rhinitis/Sinusitis** (20 % der Fälle)
2. **gastroösophageale Refluxkrankheit** (30 % der Fälle)
3. **pulmonale Ursachen** (30–40 % der Fälle):
   - Asthma bronchiale
   - interstitielle Lungenkrankheiten
   - Bronchialkarzinom
   - Lungentuberkulose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

einem Teil der Patienten fließt die Magensäure sogar bis zum Kehlkopf hinauf (Laryngitis gastrica, HNO-Diagnose). Anamnestisch muss kein Sodbrennen vorliegen. Bei Vorliegen typischer Symptome und Befunde kann die Diagnose ex juvantibus gestellt werden: Bei 4-wöchiger Gabe eines Protonenpumpenhemmers sollte der trockene Husten verschwinden. Sicherer ist der direkte Nachweis der Refluxkrankheit durch Gastroösophagoskopie und/oder 24-Stunden-ph-Metrie.

3. In etwa 30–40 % liegt eine **pulmonale Ursache** zugrunde.
   - **Asthma bronchiale:** Anamnestisch wird von trockenen Hustenanfällen berichtet. Fast immer lassen sich konkrete Auslöser festmachen. Im Intervall können sämtliche Befunde unauffällig sein. Bei sorgfältiger Untersuchung finden sich Peak-Flow-Schwankungen von > 20 %, eine obstruktive Ventilationsstörung, zumindest der kleinen Atemwege, und ein positiver Test auf bronchiale Hyperreaktivität („cough variant asthma").
   - **Interstitielle Lungenkrankheiten:** Sie entstehen schleichend. Die Dyspnoe entwickelt sich innerhalb von Wochen bis Monaten und geht mit trockenem Husten einher. Typisch ist die Verstärkung des Hustenreizes bei tiefer Einatmung und bei Belastung. In vielen Fällen lässt sich das typische Knisterrasseln auskultieren. Wegweisend sind die Lungenfunktionsuntersuchung (restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung), körperliche Belastungstests (Abfall des PaO_2) und eine thorakale HRCT (Milchglastrübung, streifige oder noduläre interstitielle Strukturvermehrung, Honigwaben).
   - **Bronchialkarzinom:** Auch an ein Bronchialkarzinom ist zu denken, insbesondere, wenn der Patient raucht bzw. geraucht hat. Ein hartnäckiger Husten, der die übliche Raucherbronchitis überlagert, kann erstes Symptom sein.
   - **Lungentuberkulose:** Sie ist heute selten geworden, leider wird sie zu oft verzögert diagnostiziert. Anamnestisch lassen sich Hämoptysen (Bluthusten) finden, sie sind jedoch seltener als der hartnäckige, vorwiegend trockene Husten. Weitere Symptome wie Müdigkeit, subfebrile Temperatur und Schwitzen können wegweisend sein. Entscheidend sind der Tuberkulin-Hauttest und die Röntgen-Thorax-Übersicht.

Seltenere Ursachen sind z. B. eine Linksherzinsuffizienz, rezidivierende Lungenembolien oder der durch ACE-Hemmer induzierte Husten.

3.3 Auswurf

▶ Synonym. Sputum

▶ Definition. Auswurf bezeichnet das beim Husten ausgeworfene, krankhaft vermehrte Sekret der Atemwege (Bronchialsekret). Das normale Bronchialsekret ist farblos-glasig und von sehr geringer Menge (150 ml/d). Es wird nicht ausgehustet, sondern durch Räuspern transportiert und normalerweise verschluckt.

Ätiologie: Reizstoffe und Entzündungen steigern das Sekretvolumen. Gelbes Bronchialsekret entsteht durch Entzündungszellen. Grünverfärbung spricht für bakterielle Infektionen.

Ätiologie: Das Sekretvolumen wird von den mukösen, serösen und seromukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut bestimmt. Akute und chronische Reize der Schleimhaut (z. B. Fremdkörper, Luftverunreinigungen, Infekte, chronische bronchiale Entzündungen) führen zu einer Hypersekretion. Die Sekretomotorik des Flimmerepithels transportiert die Schadstoffe mit dem Bronchialsekret nach außen. Eine **Gelbfärbung** des Sekrets ist durch einen Übertritt von neutrophilen bzw. eosinophilen Granulozyten ins Sekret bedingt. Behinderungen des Sekretabflusses (z. B. bei Bronchiektasen, Narben, Epithelmetaplasien) führen zum Sekretstau und begünstigen eine Besiedelung des Sekrets mit Bakterien (**grüne Verfärbung** des Sekrets).

Blutiges Bronchialsekret (**Hämoptysen**) ist ein Alarmsymptom für Bronchialkarzinom, Tuberkulose, Lungenembolie, Pneumonie.

Hämoptysen bezeichnen einen **blutigen Auswurf** (Bluthusten). Bei größeren Mengen von Blut spricht man von Hämoptoe. Häufige Ursachen sind Bronchitis, Bronchiektasie, Pneumonie, Lungenembolie, Bronchialkarzinom, Lungentuberkulose und Fremdkörperaspiration. Seltenere Ursachen sind z. B. Linksherzinsuffizienz, Gerinnungsstörung oder Antikoagulation, Aspergillom, Lungenabszess, arteriovenöse Fistel, Lungentrauma, Vaskulitiden.

Diagnostik: Zunächst sollten **Menge**, **Farbe** und eventuelle **Blutbeimengungen** beurteilt werden. Bei unklaren Fällen schließen sich **weiterführende Untersuchungen** an (Röntgen, CT, Bronchoskopie mit Zytologie).

Diagnostik: Auswurf ist immer krankhaft und bedarf einer Abklärung. Zunächst sollten **Menge**, **Farbe** und eventuelle **Blutbeimengungen** beurteilt werden. Bei unklaren Fällen schließen sich **weiterführende Untersuchungen** an: Röntgen-Thorax-Übersicht, ggf. thorakale CT, Bronchoskopie mit mikrobiologischer und zytologischer Begutachtung des

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.4 Atemnot

► Synonym. Dyspnoe, Luftnot.

► Definition. Atemnot ist ein häufiges, aber eher unspezifisches Symptom. Während die akute Atemnot innerhalb weniger Minuten bis Stunden auftritt, entwickelt sich die chronische Atemnot über Tage bis Monate hinweg.

Formen: Belastungsdyspnoe ist abhängig vom Grad der körperlichen Belastung (z. B. gemessen in Watt) und der Art der Belastung (z. B. Intervall- oder Dauerbelastung). **Ruhedyspnoe** ist ein Zeichen für fortgeschrittene und schwere Krankheitsbilder.

Ätiologie: Die **akute** Atemnot ist ein typisches Leitsymptom für z. B. Lungenödem, Asthma bronchiale, akute Exazerbation einer COPD, Lungenembolie, Pneumothorax, Hyperventilationssyndrom, Fremdkörperaspiration. Die **chronische** Atemnot findet man vorwiegend bei Linksherzinsuffizienz, COPD, interstitieller Lungenkrankheit. Je nach Lokalisation lassen sich pulmonale und extrathorakale Ursachen unterscheiden (Tab. **C-3.2**, kardiale Ursachen von Dyspnoe s. Tab. **A-2.3**).

Klinik: Atemnot ist ein sehr subjektives Gefühl und nicht immer vollständig objektivierbar. Hinweise sind eine hohe Atemfrequenz (> 20/min), sichtbare Anstrengung bei In- oder Exspiration, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, interkostale Einziehungen, Zyanose oder Sprechdyspnoe.

Diagnostik: Atemnot sollte immer quantifiziert werden. Bei Dyspnoe aus pulmonaler Ursache unterscheidet man 5 **Schweregrade** nach der Dyspnoe-Skala der American Thoracic Society (Tab. **C-3.3**).

- **Anamnese:** Die Anamnese umfasst Beruf, Hobby, Rauchgewohnheiten, Medikamente, Allergien. Die **Dyspnoeform** kann Hinweise auf die Ätiologie geben. Bei Herzinsuffizienz besteht meist eine Belastungsdyspnoe, im Stadium NYHA IV eine Ruhedyspnoe. Die Atemnot kann beim Liegen zunehmen, sodass eine aufrechte Körperhaltung bevorzugt wird (Orthopnoe). Bei COPD findet man eine exspiratorische Belastungsdyspnoe, die im Krankheitsverlauf zunimmt. Bei interstitiellen Lungenkrankheiten geht die in- und exspiratorische Belastungsdyspnoe mit trockenem Husten einher. Atemnotsanfälle mit lautem exspiratorischem Pfeifen, auch nachts, sind typisch für das Asthma bronchiale. Extrapulmonale Atemwegsstenosen (Laryngospasmus, Trachealstenose) sind bei inspiratorischer Dyspnoe mit lautem Stridor zu vermuten.
- **Körperliche Untersuchung:** Sie konzentriert sich auf Atem- und Pulsfrequenz, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Zyanose. Bei der Auskultation erfasst man das Punctum maximum der Nebengeräusche (feuchte und trockene Rasselgeräusche). Die Perkussion zeigt eine Dämpfung (z. B. bei Pleuraerguss oder Lungeninfiltraten) oder einen hypersonoren Klopfschall (z. B. bei Lungenemphysem oder Pneumothorax).
- Folgende **technische Untersuchungen** gehören zur Basisdiagnostik bei Atemnot:
  - **EKG:** Myokardischämie, Rechtsherzbelastung, Rhythmusstörungen?
  - **Röntgen-Thorax-Übersicht:** frische Infiltrate, Lungenstauung, Pleuraerguss, Änderung der Herzkontur, Raumforderungen, Pneumothorax? Gegebenenfalls wird eine thorakale CT-Untersuchung notwendig (z. B. Lungenembolie?)
  - **Echokardiografie:** Störungen der Pumpfunktion, Kontraktionsstörungen, Perikarderguss?
  - **Blutgasanalyse:** Bestimmung von PaO_2 und $PaCO_2$ bei Dyspnoe mit pulmonaler Ursache (die pulsoxymetrische O_2-Sättigung erfasst eine eventuelle Hypo- oder Hyperkapnie nicht!)
  - **Lungenfunktionsanalyse** (S. 351): zur Erfassung obstruktiver oder restriktiver Ventilationsstörungen
  - **Labor: akute Dyspnoe:** Troponin (erhöht bei Herzinfarkt), D-Dimere (erhöht bei Lungenembolie), BNP (erhöht bei Herzinsuffizienz) – **chronische Dyspnoe:** rotes Blutbild (Anämie, Polyglobulie), weißes Blutbild (Leukozytose), CRP, arterieller pH, evtl. α_1-Antitrypsin, pro-BNP, BNP.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Synonym.

► Definition.

Formen: Man unterscheidet **Belastungs-** und **Ruhedyspnoe**. Ruhedyspnoe ist Zeichen für fortgeschrittene und schwere Krankheitsbilder.
Ätiologie: Akute Atemnot findet man v. a. bei Lungenödem, Asthma bronchiale, Lungenembolie, **chronische** Atemnot v. a. bei Linksherzinsuffizienz, COPD, interstitieller Lungenkrankheit (Tab. **C-3.2**).

Klinik: Häufig finden sich eine Atemfrequenz > 20/min, sichtbare Anstrengung bei In- oder Exspiration, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur oder Sprechdyspnoe.

Diagnostik: Bei Dyspnoe aus pulmonaler Ursache unterscheidet man 5 **Schweregrade** (Tab. **C-3.3**).

- **Anamnese:** Wichtig ist eine sorgfältige Anamneseerhebung (Beruf, Hobby, Rauchgewohnheiten, Medikamente, Allergien). Die **Dyspnoeform** kann Hinweise auf die Ätiologie geben.

- **Körperliche Untersuchung:** Hier ist auf Atem- und Pulsfrequenz, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und Zyanose zu achten. Auskultation und Perkussion geben weitere Hinweise.

- Folgende **technische Untersuchungen** gehören zur Basisdiagnostik bei Atemnot:
  - EKG
  - Röntgen-Thorax-Übersicht (ggf. thorakale Spiral-CT)
  - thorakale Spiral-CT
  - Echokardiografie
  - Blutgasanalyse
  - Lungenfunktionsanalyse
  - Labor.

C-3.2 Häufige Ursachen von Dyspnoe

	Erkrankung	Klinik	wegweisende Diagnostik
pulmonal	Asthma bronchiale	anfallsweise exspiratorische Luftnot	Anamnese, Auskultation (Giemen, Pfeifen, Brummen), Lungenfunktionsanalyse (obstruktive Ventilationsstörung), Allergiediagnostik
	COPD	Belastungsdyspnoe	Auskultation (mittel- bis grobblasige RG) leises Atemgeräusch bei Emphysem, Lungenfunktionsanalyse (obstruktive Ventilationsstörung)
	Pneumonie	Ruhedyspnoe, Husten	Leukozyten und CRP erhöht, Röntgen-Thorax (frisches Infiltrat)
	große Atelektasen	Belastungsdyspnoe	Dämpfung bei fehlendem Atemgeräusch, thorakale CT, Bronchoskopie
	interstitielle Lungenkrankheit	Belastungsdyspnoe	Auskultation (Knisterrasseln), Lungenfunktionsprüfung (restriktive Ventilationsstörung), Diffusionsstörung, Belastungsuntersuchungen (verminderte Sauerstoffaufnahme), thorakale CT (Milchglastrübung, streifige und noduläre Strukturvermehrung, Honey Combs), serologische Methoden, Lungenbiopsie
	Lungenembolie	akute Ruhedyspnoe, (oft verbunden mit akutem Thoraxschmerz)	Blutgasanalyse (PaO_2 ↓, $PaCO_2$ ↓), EKG (akute Rechtsherzbelastung), Echokardiografie, thorakale CT
	chronische pulmonale Hypertonie	Belastungsdyspnoe	Echokardiografie
	Pleuritis	Schmerzen, die Schmerzhemmung reduziert die Atemexkursion und führt zur Dyspnoe	Auskultation (Pleurareiben), Röntgen-Thorax/Sonografie (Pleuraverdickung)
	Pleuraerguss	Belastungsdyspnoe	Röntgen-Thorax/Sonografie
	Pneumothorax	Belastungsdyspnoe	Röntgen-Thorax
	Spannungspneumothorax	Ruhedyspnoe, obere Einflussstauung, Schock	körperliche Untersuchung (fehlendes Atemgeräusch, hypersonorer Klopfschall), Röntgen-Thorax
	Zwerchfellhochstand, -lähmung	einseitig: Belastungsdyspnoe (durch Phrenikusparese, Hepatomegalie), oft ohne wesentliche Symptome, beidseitig: schwere Ruhedyspnoe	Thoraxsonografie (Zwerchfellbewegung)
	zentraler endobronchialer Tumor oder Fremdkörper	in- und exspiratorische Belastungsdyspnoe, meist Husten	thorakale CT, Bronchoskopie
obere Atemwege	Trachealstenose, Laryngospasmus, Larynxödem	inspiratorischer Stridor, oft schon bei geringer Belastung	thorakale CT, Endoskopie
kardial	s. Tab. **A-2.3**		
andere	Adipositas	Belastungsdyspnoe	Ergospirometrie (bezogen auf das Körpergewicht [$V'O_2$/kg] normale Leistung)
	metabolische Azidose (z. B. ketoazidotisches diabetisches Koma)	schwere Ruhedyspnoe mit maximaler Hyperventilation	Azidose (pH ↓) trotz Hyperventilation ($PaCO_2$ ↓; PaO_2 ↑), Hyperglykämie
	akutes und chronisches Hyperventilationssyndrom	Ruhedyspnoe mit neurologischen, kardialen und gastroenteralen Symptomen	$PaCO_2$ ↓
	Aufenthalt in großer Höhe	Belastungsdyspnoe, auch bei gut trainierten Bergsteigern, nächtliche Hypoxämien, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Lungenödem, Hirnödem	Zunahme der Belastungsdyspnoe, Abnahme der Leistungsfähigkeit
	Atemnot in der Schwangerschaft (physiologisch)	1. Trimenon: Hyperventilation durch hormonelle Veränderungen 3. Trimenon: Behinderung der Zwerchfellbeweglichkeit	1. Trimenon: $PaCO_2$ ↓ 3. Trimenon: Abnahme der Vitalkapazität
	Kohlenmonoxid-Vergiftung	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Ruhedyspnoe, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Halluzinationen, Apathie	Hb-CO ↑, Cave: SaO_2 ist pulsoxymetrisch normal. Selten: kirschrote Hautfarbe
	Blausäurevergiftung (Blockade der Atmungskette)	bei schwerer Vergiftung Atemlähmung: Atemfrequenz ↓, Atempausen	Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrgeräusche, Bittermandelgeruch (Marzipan) der Atemluft, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit
	Opioidvergiftung	Atemlähmung: Atemfrequenz ↓, Atempausen, Atemstillstand	$PaCO_2$ ↑

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-3.3 Dyspnoe-Skala der American Thoracic Society (ATS)

Grad 0	**keine Dyspnoe**, Atemnot nur bei deutlicher körperlicher Anstrengung
Grad 1	**leichte Belastungsdyspnoe**, Kurzatmigkeit bei raschem Gehen oder leichtem Anstieg
Grad 2	**mäßige Belastungsdyspnoe**, Kurzatmigkeit bei normalem Gehen auf der Ebene, Gehpausen zum Luftholen auch bei eigenem Tempo
Grad 3	**schwere Belastungsdyspnoe**, Pausen beim Gehen nach einigen Minuten oder nach etwa 100 Metern im Schritttempo
Grad 4	**sehr schwere Dyspnoe (Ruhedyspnoe)**; zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen; Luftnot beim Reden und/oder Anziehen

C-3.3

▶ Merke. Um Zeit zu sparen, besteht die **Notfalldiagnostik** bei schwerer Dyspnoe lediglich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Pulsoxymetrie, Peak-Flow-Messung und EKG.

▶ Merke.

Weiterführende Untersuchungen sind z. B. bei V. a. Myokardischämie indiziert (Koronarangiografie). Zeichen einer Rechtsherzbelastung werden durch einen Rechtsherzkatheter verifiziert, bei Folgeuntersuchungen genügt die Schätzung des pulmonalarteriellen Drucks durch echokardiografische Methoden. Der Ausschluss einer Lungenembolie gelingt am sichersten über die Perfusions-Ventilations-Szintigrafie. Alle Formen der Belastungsdyspnoe, die durch Lungenfunktions- und Blutgasanalyse nicht ausreichend erklärbar sind, werden mittels Ergospirometrie weiter differenziert.

Abhängig von der Verdachtsdiagnose schließen sich ggf. **weiterführende Untersuchungen** an (Koronarangiografie, Echokardiografie, Perfusions-Ventilations-Szintigrafie, Ergospirometrie).

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Ursache (s. einzelne Kranheitsbilder). Im **respiratorischen Notfall** sollte der Patient sitzen oder mit erhöhtem Oberkörper liegen (45°). Wenn er unter Beobachtung bleibt, ist Sauerstoffzufuhr über Nasensonde oder Maske (2–4 l/min) ungefährlich. Bei Atemstillstand muss beatmet werden.

Therapie: je nach Grunderkrankung.

3.5 Störungen des Atemrhythmus

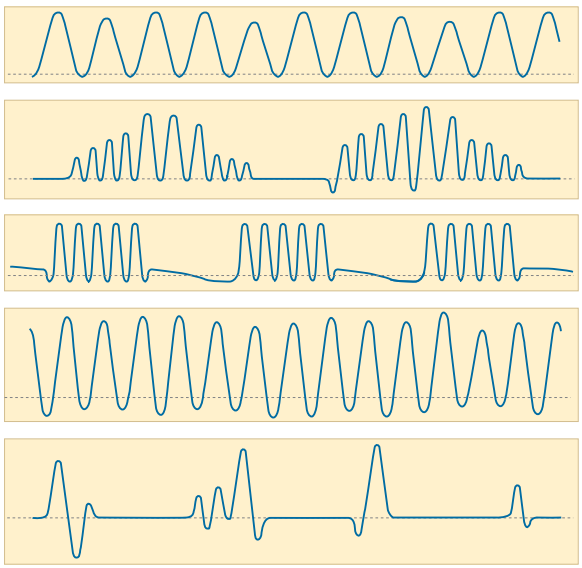
3.5 Störungen des Atemrhythmus

Störungen des Atemrhythmus äußern sich in einer unregelmäßigen oder pausierenden Atmung (Abb. **C-3.1**). Selten werden sie von Patienten bemerkt und angegeben, oft jedoch in der Fremdanamnese gefunden.

- **Cheyne-Stokes-Atmung:** sinusförmige Abwechslung von Hyper- und Hypoventilation (an- und abschwellend) mit Pausen (wahrscheinlich bei Hirndurchblutungsstörungen, z. B. im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz oder bei einer intrazerebralen Einblutung)
- **Biot-Atmung:** gleichmäßig tiefe Atemzüge im Wechsel mit Apnoephasen (z. B. bei Enzephalitis)

Störungen des Atemrhythmus äußern sich in einer unregelmäßigen oder pausierenden Atmung (Abb. **C-3.1**):
- Cheyne-Stokes-Atmung
- Biot-Atmung
- Kußmaul-Atmung
- Obesitas-Hypoventilation
- Schnappatmung
- Schlafapnoe.

C-3.1 Atemtypen



C-3.1

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **Kußmaul-Atmung:** abnorm vertiefte, aber regelmäßige Atmung (maximale Hyperventilation, um über die CO_2-Abatmung den pH-Wert zu normalisieren, z. B. ketoazidotisches diabetisches Koma)
- **Obesitas-Hypoventilation** (früher Pickwick-Syndrom): Hyperventilationen, Hypoventilationen und Apnoephasen im Wechsel, Einschlafneigung tagsüber (Schwäche des Rhythmusgenerators und adipositasbedingte Störung der Atemmechanik).
- **Schnappatmung:** kurze, kräftige Atemzüge zwischen sehr langen Atempausen, häufig während des Sterbeprozesses als Zeichen eines sterbenden Gehirns.
- **Schlafapnoe** (S. 371): Die normale Atmung wird durch Hypoventilationen und Apnoephasen unterbrochen, was über den $PaCO_2$-Anstieg zu einer Weckreaktion führt. Ursachen: Obstruktion der oberen Atemwege (obstruktive Form), Störung des zentralen Atemantriebs (zentrale Form).

3.6 Zyanose

Siehe hierzu Klinik (S. 369).

3.6 Zyanose

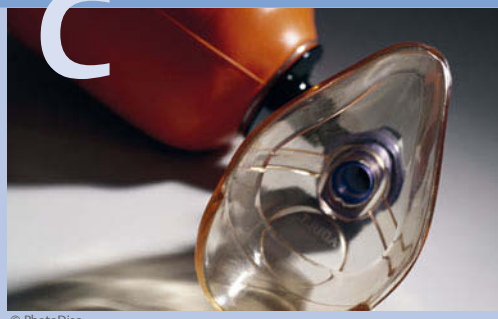
Eine Zyanose stellt ein wichtiges Symptom der respiratorischen Insuffizienz dar, Näheres hierzu s. Klinik (S. 369) und Leitsymptome (S. 40).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4 Störungen der Atmungsregulation

4.1 Respiratorische Insuffizienz 369
4.2 Schlafapnoe-Syndrom 371
4.3 Hyperventilation 374



© PhotoDisc

4.1 Respiratorische Insuffizienz

Das Versagen des respiratorischen Systems nennt man **respiratorische Insuffizienz**. Das respiratorische System besteht aus zwei tragenden Säulen:

1. **Lungenparenchym** (Gasaustausch): Funktionell besteht es aus Alveolarraum und Kapillarnetz. Die wesentlichen Störungen betreffen Behinderungen der Diffusion, Perfusion, ein V'/Q-Mismatch oder (seltene) anatomische Shunts.
2. **Atempumpe** (Ventilation): bestehend aus ZNS (Atemzentrum), peripheren Nerven, Atemmuskulatur und Thoraxskelett. Die häufigsten Störungen sind eine Dämpfung des Atemzentrums oder Ermüdung der Atemmuskulatur.

Beide Säulen können bei Erkrankungen voneinander unabhängig oder zusammen gestört sein.

Je nach Lokalisation der Störung unterscheidet man eine Vielzahl von Ursachen (Tab. **C-4.1**).

C-4.1 Ursachen einer respiratorischen Insuffizienz

Krankheiten des Lungenparenchyms (Gasaustauschstörungen)	▪ Pneumonie ▪ Atelektase ▪ interstitielle Lungenkrankheit ▪ Lungenödem (kardial oder toxisch) ▪ Lungenembolie ▪ akutes Lungenversagen (ARDS)
Störungen der Atempumpe (Ventilationsstörungen)	▪ ZNS: Intoxikationen (Alkohol, Heroin, Sedativa), schlafassoziierte Atmungsstörungen ▪ Nerven: Phrenikusparese, neuromuskuläre Erkrankungen, Relaxation während einer Narkose ▪ Muskulatur: zu große Atemarbeit (bei bronchialer Obstruktion, Stenosen der Trachea) ▪ Thoraxskelett: Rippenserienfrakturen, schwere Kyphoskoliose

4.1.1 Lungen-(parenchym-)versagen

Ätiopathogenese: Es gibt drei unterschiedliche Ätiologien für ein Lungenversagen. Die häufigste Störung ist das **V'/Q-Mismatch** (S. 345). Entzündliche Lungeninfiltrate (z. B. bei Pneumonie) verhindern eine effektive Ventilation bei erhaltener Perfusion. Eine Verlegung der Gefäßbahn (z. B. bei Lungenembolie) verhindert eine homogene Perfusion bei erhaltener Ventilation. In beiden Fällen wird der PaO_2 im arteriellen System in Richtung des gemischtvenösen PvO_2 abfallen, d. h. es resultiert eine **Hypoxämie**. **Diffusionsstörungen** durch Verlängerung der Diffusionsstrecke sind etwas seltener (z. B. bei interstitiellen Lungenkrankheiten). Davon ist immer nur der schlecht diffundierende Sauerstoff betroffen, sodass auch in diesem Fall eine **Hypoxämie** resultiert. Sehr selten sind **arteriovenöse Shunts** in der Lunge (z. B. bei einer angeborenen arteriovenösen Fistel), bei denen ein Teil des Herzzeitvolumens nicht oxygeniert wird. Das Ausmaß der daraus folgenden **Hypoxämie** ist vom Shunt-Volumen abhängig.

4.1 Respiratorische Insuffizienz

Das Versagen des respiratorischen Systems (Lungenparenchym und Atempumpe) nennt man **respiratorische Insuffizienz**. Je nach Lokalisation der Störung unterscheidet man eine Vielzahl von Ursachen (Tab. **C-4.1**).

C-4.1

4.1.1 Lungen-(parenchym-)versagen

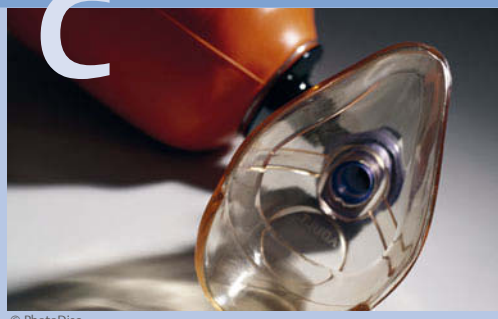
Ätiopathogenese: Durch V'/Q-Mismatches, Diffusionsstörung oder arteriovenöse Shunts entwickelt sich eine **Hypoxämie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4 Störungen der Atmungsregulation

4.1 Respiratorische Insuffizienz 369
4.2 Schlafapnoe-Syndrom 371
4.3 Hyperventilation 374



© PhotoDisc

4.1 Respiratorische Insuffizienz

Das Versagen des respiratorischen Systems nennt man **respiratorische Insuffizienz**. Das respiratorische System besteht aus zwei tragenden Säulen:

1. **Lungenparenchym** (Gasaustausch): Funktionell besteht es aus Alveolarraum und Kapillarnetz. Die wesentlichen Störungen betreffen Behinderungen der Diffusion, Perfusion, ein V'/Q-Mismatch oder (seltene) anatomische Shunts.
2. **Atempumpe** (Ventilation): bestehend aus ZNS (Atemzentrum), peripheren Nerven, Atemmuskulatur und Thoraxskelett. Die häufigsten Störungen sind eine Dämpfung des Atemzentrums oder Ermüdung der Atemmuskulatur.

Beide Säulen können bei Erkrankungen voneinander unabhängig oder zusammen gestört sein.

Je nach Lokalisation der Störung unterscheidet man eine Vielzahl von Ursachen (Tab. **C-4.1**).

C-4.1 Ursachen einer respiratorischen Insuffizienz

Krankheiten des Lungenparenchyms (Gasaustauschstörungen)	▪ Pneumonie ▪ Atelektase ▪ interstitielle Lungenkrankheit ▪ Lungenödem (kardial oder toxisch) ▪ Lungenembolie ▪ akutes Lungenversagen (ARDS)
Störungen der Atempumpe (Ventilationsstörungen)	▪ ZNS: Intoxikationen (Alkohol, Heroin, Sedativa), schlafassoziierte Atmungsstörungen ▪ Nerven: Phrenikusparese, neuromuskuläre Erkrankungen, Relaxation während einer Narkose ▪ Muskulatur: zu große Atemarbeit (bei bronchialer Obstruktion, Stenosen der Trachea) ▪ Thoraxskelett: Rippenserienfrakturen, schwere Kyphoskoliose

4.1.1 Lungen-(parenchym-)versagen

Ätiopathogenese: Es gibt drei unterschiedliche Ätiologien für ein Lungenversagen. Die häufigste Störung ist das **V'/Q-Mismatch** (S. 345). Entzündliche Lungeninfiltrate (z. B. bei Pneumonie) verhindern eine effektive Ventilation bei erhaltener Perfusion. Eine Verlegung der Gefäßbahn (z. B. bei Lungenembolie) verhindert eine homogene Perfusion bei erhaltener Ventilation. In beiden Fällen wird der PaO_2 im arteriellen System in Richtung des gemischtvenösen PvO_2 abfallen, d. h. es resultiert eine **Hypoxämie**. **Diffusionsstörungen** durch Verlängerung der Diffusionsstrecke sind etwas seltener (z. B. bei interstitiellen Lungenkrankheiten). Davon ist immer nur der schlecht diffundierende Sauerstoff betroffen, sodass auch in diesem Fall eine **Hypoxämie** resultiert. Sehr selten sind **arteriovenöse Shunts** in der Lunge (z. B. bei einer angeborenen arteriovenösen Fistel), bei denen ein Teil des Herzzeitvolumens nicht oxygeniert wird. Das Ausmaß der daraus folgenden **Hypoxämie** ist vom Shunt-Volumen abhängig.

4.1 Respiratorische Insuffizienz

Das Versagen des respiratorischen Systems (Lungenparenchym und Atempumpe) nennt man **respiratorische Insuffizienz**. Je nach Lokalisation der Störung unterscheidet man eine Vielzahl von Ursachen (Tab. **C-4.1**).

C-4.1

4.1.1 Lungen-(parenchym-)versagen

Ätiopathogenese: Durch V'/Q-Mismatches, Diffusionsstörung oder arteriovenöse Shunts entwickelt sich eine **Hypoxämie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Die wichtigsten klinischen Zeichen sind **Zyanose** und **Dyspnoe**. Durch die Hypoxie kommt es zu **Ausfällen des ZNS** und **Herzrhythmusstörungen**.

Klinik: Das Hauptmerkmal ist die **zentrale Zyanose**, d. h. eine blaue Verfärbung von Akren, Lippen, Zunge und Mundschleimhaut ist sichtbar. Es besteht eine **Dyspnoe** bei leichter Belastung, später oft schon in Ruhe (WHO/NYHA III–IV, Tab. **A-6.5**). Auch Todesangst kann auftreten. Da die Ursache der schweren Gasaustauschstörung in der Lunge liegt, wird diese Form der Zyanose als zentrale Zyanose beschrieben, im Gegensatz zur peripheren Zyanose, die durch eine gesteigerte Auschöpfung des Sauertsoffs in der Peripherie bedingt ist, als Folge einer kardialen Funktionseinschränkung mit Minderung des Herzzeitvolumens. Als Folge der Hypoxämie kommt es zu **Ausfällen des ZNS** (Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koma), zu **Herzrhythmusstörungen**, Asystolie und Schock.

Diagnostik: Bei der Blutgasanalyse zeigt sich eine **Hypoxämie**, der $PaCO_2$ bleibt zunächst unverändert (= **hypoxämische respiratorische Insuffizienz**).

Diagnostik: Die Diagnose wird durch die arterielle **Blutgasanalyse** gestellt, ggf. auch aus dem arterialisierten Ohrläppchenblut (Cave: Zentralisierung bei Schock!). Das Lungenversagen ist gekennzeichnet durch eine **Hypoxämie**, der $PaCO_2$ bleibt zunächst unverändert. Man spricht von einer hypoxämischen **respiratorischen Insuffizienz.**

▶ Merke.

▶ Merke. **Lungenparenchymversagen:** PaO_2 erniedrigt, $PaCO_2$ normal, erhaltene alveoläre Ventilation.

Die Blutgasanalyse (BGA) unter **O_2-Gabe** und unter **leichter körperlicher Belastung** lässt weitere Differenzierungen der Gasaustauschstörung zu:

- **BGA unter O_2-Gabe:** Besserung der Hypoxämie bei V'/Q-Mismatch und Diffusionsstörungen, keine Besserung bei Shunt
- **BGA unter Belastung:** Besserung der Hypoxämie bei V'/Q-Mismatch, Verschlechterung bei Diffusionsstörungen.

Die Blutgasanalyse (BGA) unter **O_2-Gabe** und unter **leichter körperlicher Belastung** lässt weitere Differenzierungen der Gasaustauschstörung zu:

- **BGA unter O_2-Gabe** (Nasensonde, 4 l/min): Bei V'/Q-Mismatch und bei Diffusionsstörungen lassen sich der PaO_2 und die O_2-Sättigung anheben. Bei arteriovenösen Shunts ist durch O_2-Zufuhr keine Verbesserung der Oxygenierung zu erzielen.
- **BGA unter Belastung** (Gehen in der Ebene, Fahrradergometer 40 Watt): Bei V'/Q-Mismatch steigen PaO_2 und O_2-Sättigung bei Raumluft an. Hingegen werden die Werte bei Diffusionsstörungen abfallen.

Im Anschluss muss die Diagnostik der zugrunde liegenden Lungenerkrankung erfolgen.

Therapie: Die symptomatische Therapie der hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz besteht in **Sauerstoffgabe** über Nasenbrillen, Nasenmasken oder ggf. über CPAP-Masken.

Therapie: Wenn sich die Ursache des Lungenversagens nicht beseitigen lässt, besteht die Therapie (bei intakter Ventilation) in der **O_2-Gabe** über Nasenbrillen, Nasenmasken oder ggf. über CPAP-Masken. Dabei ist vor allem zu Beginn dieser Therapie eine engmaschige Blutgasanalyse unabdingbar: Sauerstoff kann in einer Konzentration von über 50 % (FiO_2 0,5) toxisch für das Atemwegsepithel sein, in höherer Konzentration auch für das Alveolarepithel. Man versucht deshalb, die pulsoxymetrische SaO_2 zwischen 88 und 90 % zu halten (PaO_2 etwa 55–63 mmHg), unter Berücksichtigung eines ausgeglichenen Hämoglobinwertes. Bei Patienten mit geschwächter Atempumpe kann die akute Sauerstoffgabe zu einer Reduktion des Atemantriebs führen. Es resultiert eine Hypoventilation mit Hyperkapnie, die bei $PaCO_2$-Werten über 60–70 mmHg zur Somnolenz (bis hin zum Koma) führen kann.

Akutes Lungenversagen (ARDS)

Siehe ARDS (S. 430).

Akutes Lungenversagen (ARDS)

Siehe ARDS (S. 430).

4.1.2 Atempumpenversagen

4.1.2 Atempumpenversagen

Pathogenese: Störungen der Atempumpe haben eine **ineffektive alveoläre Ventilation** zur Folge: **$PaCO_2$ steigt** an, **PaO_2 fällt** ab.

Pathogenese: Alle Behinderungen der Atempumpe führen zu einer **ineffektiven alveolären Ventilation**. Dabei geht das Diffusionsgefälle für CO_2 verloren, CO_2 akkumuliert und der **$PaCO_2$ steigt** entsprechend an. Da zu wenig O_2 in die Alveolen geliefert wird, **sinkt** auch der **PaO_2** ab.

Klinik: Ein wichtiges Symptom ist der **Einsatz der Atemhilfsmuskulatur** bei Ruheatmung. Weiterhin zeigen sich eine starke **Ruhedyspnoe** und ggf. eine Zyanose.

Klinik: Ein wichtiges Symptom für die Ermüdung der Atempumpe ist der **Einsatz der Atemhilfsmuskulatur** bei Ruheatmung. Der Patient zieht dabei den Schultergürtel nach kranial und stabilisiert ihn durch Abstützen der Ellenbogen oder der Arme. Typisch ist eine starke **Ruhedyspnoe** (WHO/NYHA IV) mit Angst. Eine Zyanose kann sichtbar sein. Zentralnervöse Atmungsregulationsstörungen sind durch einen **gestörten Atemrhythmus** (S. 367) oder durch **Atemstillstände** erkennbar.

Diagnostik: Bei der Blutgasanalyse findet man eine Hypoxämie und Hyperkapnie (= respiratorische Insuffizienz).

Diagnostik: Die Diagnose wird durch die **Blutgasanalyse** gestellt. Man findet eine **Hypoxämie** und **Hyperkapnie**, d. h. eine **respiratorische Insuffizienz**. Die weitere Diagnostik muss die Ursachen des Atempumpenversagens auf den verschiedenen ätiologischen Ebenen klären.

▶ Merke.

▶ Merke. **Versagen der Atempumpe:** PaO_2 erniedrigt, $PaCO_2$ erhöht, eingeschränkte alveoläre Ventilation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Therapie eines Atempumpenversagens kann nie allein durch **O_2-Gabe** erfolgen. Oft führt sie gerade bei diesen Patienten zu einer weiteren gefährlichen Störung der Atmungsregulation. Wenn ein Patient unter einer chronischen Hyperkapnie leidet, toleriert er $PaCO_2$-Werte um 60–75 mmHg ohne zu hyperventilieren. In diesem Fall tritt die CO_2-Regulation der Atmung zurück und die O_2-Regulation in den Vordergrund. Eine unkontrollierte O_2-Gabe schaltet die O_2-Regulation herunter und es resultiert ein erheblicher Anstieg des CO_2 bis zum Koma. Wenn eine ineffektive Ventilation zur Hyperkapnie führt und die Ursache dafür nicht akut behoben werden kann, muss die Ventilation durch **Beatmung** übernommen oder durch **Atemhilfen** zumindest erleichtert werden. Unter Berücksichtigung von Kontraindiaktionen wie Vigilanzstörungen ist die Methode der Wahl zur Unterstützung die nichtinvasive Beatmung über **Nasenmasken** (z. B. zeitgesteuerte **Bilevel-PAP-Beatmung** (**BiPAP** = **Bi**level **P**ositive **A**irway **P**ressure). Eine Beatmung sollte frühzeitig zum Einsatz kommen, bevor die Atemmuskulatur völlig erschöpft ist.

Therapie: Die symptomatische Therapie besteht in der Ventilation durch **Beatmung** oder **Atemhilfen**.

Notfalltherapie bei schwerer respiratorischer Insuffizienz:
Die ersten drei Schritte der Notfalltherapie sind
1. Freihalten der Atemwege,
2. **O_2-Zufuhr** und
3. ggf. **Beatmung**

innerhalb der Ischämiezeit des Gehirns.
Wenn der Patient nicht ansprechbar ist oder Aspirationsgefahr besteht, soll unverzüglich intubiert werden. Erst dann kann sich vor Ort eine einfache Diagnostik anschließen (Auskultation, Blutdruckmessung, pulsoxymetrische SaO_2, Notfall-EKG), die in der Klinik mit adäquaten Techniken fortgeführt wird. Ziel ist die Therapie der Ursachen, sodass man in möglichst kurzer Zeit die Beatmung als überbrückende Maßnahme wieder beenden kann.

Notfalltherapie bei schwerer respiratorischer Insuffizienz:
Die ersten drei Schritte der Notfalltherapie sind
1. Freihalten der Atemwege,
2. **O_2-Zufuhr** und
3. ggf. **Beatmung**

innerhalb der Ischämiezeit des Gehirns.

4.2 Schlafapnoe-Syndrom

4.2 Schlafapnoe-Syndrom

▶ **Definition.** Das Schlafapnoe-Syndrom ist eine schlafbezogene Atemstörung (SBAS, Tab. **C-4.2**). Eine Schlafapnoe liegt vor, wenn im Schlaf eine Atempause > 10 s auftritt und/oder ein Abfall der O_2-Sättigung ≥ 4 % folgt. Der Apnoeindex (AI) beschreibt die Häufigkeit der Apnoen pro Stunde. Ein AI ≥ 8/h ist auffallend, ab > 15/h liegt eine signifikante Störung vor.

▶ **Definition.**

C-4.2 Schlafbezogene Atemstörungen (SBAS)

SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege	▪ obstruktive Schlafapnoe ▪ obstruktives Schnarchen
SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege	▪ zentrale Schlafapnoe ▪ primäre oder sekundäre alveoläre Hypoventilation

C-4.2

Epidemiologie: 2–2 % der Deutschen > 40 Jahre leiden an einer Schlafapnoe. Besonders betroffen sind Männer, Frauen meist erst nach der Menopause.

Epidemiologie: 2–4 % der Deutschen > 40 Jahre leiden an einer Schlafapnoe.

Ätiologie: Die eigentliche Ursache des Schlafapnoe-Syndroms ist meist nicht bekannt. Zu den **Risikofaktoren** zählen Adipositas, Alkoholgenuss, Medikamente (Schlafmittel, Sedativa, β-Rezeptoren-Blocker), mangelnde Schlafhygiene.
Die **obstruktive Schlafapnoe** umfasst **90 %** der Fälle. Begünstigend wirken anatomische Hindernisse der oberen Atemwege, wie z. B. Tonsillenhyperplasie, Nasenpolypen, Makroglossie. Im Schlaf **vermindert** sich der **Tonus der Pharynxmuskulatur** und der Zungengrund sinkt zusätzlich in Rückenlage nach dorsal. Der Atemfluss wird nahezu komplett verhindert und die O_2-Sättigung sinkt. Mit zunehmender **Hyperkapnie** steigt der Atemantrieb und die Atemmuskulatur versucht, mit heftigen (zunächst frustranen) Exkursionen wieder eine Ventilation zu erreichen. Dabei erwacht der Patient (**Arousal**) und der Muskeltonus normalisiert sich vorübergehend. Die Ventilation wird kurzfristig effektiv bis die nächste Okklusion der oberen Atemwege eintritt.

Ätiologie: Die Ursache ist meist unbekannt. **Risikofaktoren** sind Adipositas, Alkohol, Medikamente, mangelnde Schlafhygiene.

Bei **obstruktiver Schlafapnoe** wird der Atemfluss durch einen Tonusverlust der **Pharynxmuskulatur** und durch ein Zurücksinken der Zunge blockiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei der **zentralen Schlafapnoe** liegt eine **Störung des zentralen Atemantriebs** vor. Die Ursachen sind oft nicht bekannt.

Die **zentrale Schlafapnoe** ist auf eine **Störung des zentralen Atemantriebs** zurückzuführen. Sowohl der Atemfluss als auch die Bewegung der Atemmuskulatur sind reduziert oder kommen zum Stillstand. Die Hyperkapnie führt zum Arousal und die Ventilation normalisiert sich daraufhin vorübergehend. Die Ursachen der zentralen Schlafapnoe sind oft nicht bekannt. Die Störung tritt gehäuft bei neurologischen Erkrankungen und nach Schlaganfällen auf. Ebenso führen sedierende Medikamente und Opiate zu zentralen Atemregulationsstörungen. Eine besondere Form der zentralen Ventilationsstörung ist die Cheyne-Stoke-Atmung, die bei kardialer Insuffizienz und bei ZNS-Erkrankungen beobachtet wird.

Häufig sind auch **gemischtförmige Schlafapnoen.**

Alle Formen der Schlafapnoe stören die Schlafarchitektur erheblich und verhindern einen erholsamen Schlaf.

Häufig sind auch **gemischtförmige Schlafapnoen**, bei welchen die Apnoe zentral beginnt und als obstruktive Apnoe mit dem Arousal endet.

Alle Formen der Schlafapnoe stören die Schlafarchitektur erheblich und verhindern einen erholsamen Schlaf. Tagesmüdigkeit, Einschlafneigung und verminderte Leistungsfähigkeit sind die Folge. Durch die nächtlichen Hypoxien entwickelt sich eine Polyglobulie. Weitere Folgen sind pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale, Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie sowie Libido- und Potenzstörungen.

Klinik: Leitsymptom ist die **Tagesmüdigkeit** mit **Einschlafneigung.** Die **Atempausen** im Schlaf werden meist fremdanamnestisch beobachtet.

Klinik: 80 % der Patienten sind adipös und die Angehörigen berichten über Schnarchen in der Nacht. Leitsymptom ist die **Tagesmüdigkeit** mit **Einschlafneigung**, die zu Unfällen am Arbeitsplatz und im Straßenverkehr führen kann. Häufig finden sich morgendliche Kopfschmerzen und eine nachlassende intellektuelle Leistungsfähigkeit. Die **Atempausen** im Schlaf werden meist fremdanamnestisch beobachtet und als langes Aussetzen des Schnarchens beschrieben. Eine morgendliche arterielle Hypertonie kann schlafapnoeassoziiert sein.

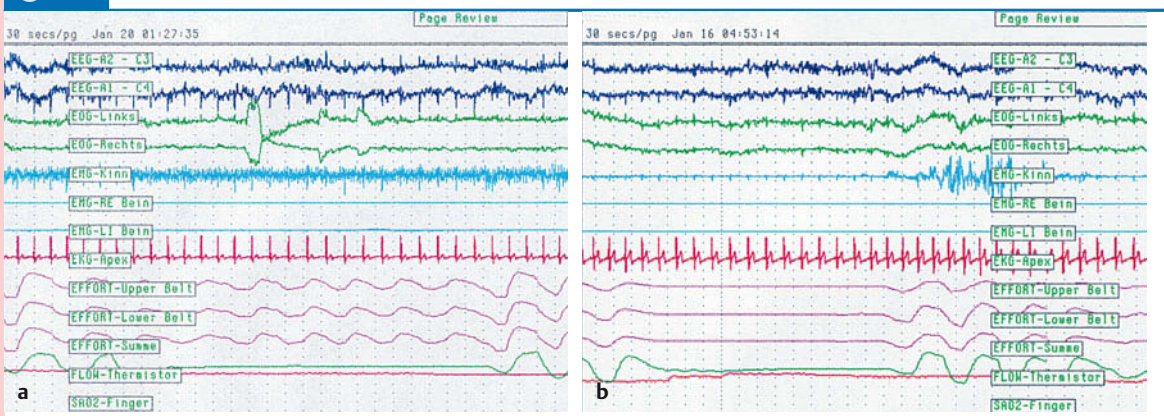
Diagnostik: Mit dem **Apnoe-Screening** werden SaO_2, Herzfrequenz, Mund-/Nasenatmung und evtl. noch Schnarchgeräusche und Körperlage registriert.

Diagnostik: Bei Verdacht auf Schlafapnoe führt man zunächst ein einfaches **Apnoe-Screening** durch. Über eine oder mehrere Nächte werden O_2-Sättigung, Herzfrequenz und Mund-/Nasenatmung sowie evtl. noch Schnarchgeräusche und Körperlage registriert. Ergibt die Auswertung den Hinweis auf einen höhergradigen Apnoeindex, schließt sich die genauere polysomnografische Messung im Schlaflabor an.

Die **Polysomnografie** erfasst folgende Parameter (Abb. **C-4.1**):
- Schlafstadien (EEG, EOG, EMG)
- Atemfluss (Nase und Mund)
- Schnarchgeräusche
- Herzrhythmus
- Atemexkursionen
- Körperlage
- O_2-Sättigung
- Extremitätenbewegungen.

Im Rahmen der **Polysomnografie** werden verschiedene Körperfunktionen während des Schlafes analysiert (Abb. **C-4.1**):
- **Schlafstadien** (2 EEG-Ableitungen, Muskelpotenzialableitungen an Augenmuskeln [EOG] und an peripheren Muskeln [EMG] zur Erfassung der Schlafstadien I–IV und des REM-Schlafs)
- **Atemfluss** an Nase und Mund (Fluss-Sensor)
- **Schnarchgeräusche** (Mikrophon)
- **Herzrhythmus** (EKG)
- **Atemexkursionen** von Thorax und Abdomen (Dehnungsgürtel mit Sensor)

C-4.1 Polysomnografische Registrierbeispiele bei obstruktiver und zentraler Schlafapnoe



Registrierung von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) des Kinns und beider Beine, EKG, Atembewegungen des Thorax und Abdomens (Effort Upper Belt, Lower Belt und Summe), Atemstrom an Mund und Nase (Flow-Thermistor) und pulsoxymetrisch am Finger gemessener Sauerstoffsättigung (SaO_2).

a Obstruktive Schlafapnoe: Der Atemstrom an Mund und Nase sistiert über 20 s, während die Atembewegungen des Thorax und Abdomens mit leicht reduzierter Amplitude weiter zu registrieren sind. Der resultierende Abfall der Sauerstoffsättigung folgt entsprechend der Kreislaufzeit erst nach der Apnoe. Das EOG zeigt schnelle Augenbewegungen als Zeichen des REM-Schlafs.

b Zentrale Schlafapnoe: Der Atemstrom sistiert zusammen mit den thorakalen und abdominellen Atembewegungen über 12 s. Am Ende der Apnoe vermehrte EMG-Aktivität am Kinn als Zeichen einer Aufwachreaktion (Arousal).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Körperlage** (Lagesensor)
- **O_2-Sättigung** (Pulsoxymetrie)
- **Extremitätenbewegungen** (Bein-Elektroden).

Mithilfe dieser Daten können Schlafstörungen differenzialdiagnostisch abgegrenzt und zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe unterschieden werden.

Zum Ausschluss einer sekundären Schlafapnoe im Rahmen anderer Erkrankungen wird stets eine **HNO-ärztliche Untersuchung**, ggf. auch eine neurologische und kieferchirurgische Untersuchung erforderlich. Bei V. a. Hypothyreose ist ein TSH-Test indiziert.

Ein Schlafapnoe-Syndrom besteht, wenn neben der nachgewiesenen Schlafapnoe weitere **Kriterien** erfüllt werden: ausgeprägte Tagesmüdigkeit, lautes und unregelmäßiges Schnarchen, beobachtete Atemstillstände, Nachweis der gestörten Schlafarchitektur (EEG), bestehende Insomnie (Ein- und Durchschlafstörungen).

Zum Ausschluss einer sekundären Schlafapnoe wird stets eine **HNO-ärztliche Untersuchung** durchgeführt.

Kriterien eines Schlafapnoe-Syndroms: Schlafapnoe, Tagesmüdigkeit, Schnarchen, Atemstillstände, gestörte Schlafarchitektur (EEG), Insomnie.

Differenzialdiagnose: Häufige schlafstörende Erkrankungen sind das **Restless-Legs-Syndrom** (5–10 % der Bevölkerung) und das **Periodic-Leg-Movement-Syndrom** (über 30 % der über 60-Jährigen). Wichtig ist auch die Abgrenzung zur **Narkolepsie** (Prävalenz unter 0,005 %). Bei schwerer **Linksherzinsuffizienz** kommt es zur Cheyne-Stokes-Atmung (Wechsel zwischen Hypo- und Hyperventilationen), auch mit Abfall der O_2-Sättigung. Das **Obesitas-Hypoventilation-Syndrom** (früher Pickwick-Syndrom) ist eine Form der Hypoventilation, bei der es auch tagsüber zu einem zwanghaften Einschlafen kommt und die mit einer erheblichen chronischen Hyperkapnie einhergeht. Typischerweise sind die Patienten übergewichtig und leiden häufig unter einem metabolischen Syndrom.

Differenzialdiagnose: Wichtig ist die Abgrenzung zu Restless-Legs-Syndrom, Periodic-Leg-Movement-Syndrom und Narkolepsie.

Therapie: Bei einer **geringgradigen Schlafapnoe** (AI < 20/h) sind oft **allgemeine Therapiemaßnahmen** wirksam, z. B. Gewichtsreduktion, Vermeiden von Alkohol oder sedierenden Stoffen, ausreichende Schlafhygiene (bedeutet u. a. regelmäßiger Tag-Nacht-Rhythmus, möglichst kurze Bettzeiten, kein Mittagsschlaf; keine großen Mahlzeiten am Abend, keine anstrengenden Tätigkeiten, kein Alkohol, Nikotin oder Koffein vor dem Schlafen). Sogenannte Protrusionsschienen können bei der obstruktiven Schlafapnoe den Unterkiefer nach ventral verlagern und so den Rachenraum vergrößern. Sie verhindern das Schnarchen und können bei leichten Formen des Schlaf-Apnoe-Syndroms angewendet werden.

Therapie: Bei **geringgradiger Schlafapnoe** (AI < 20/h) reichen allgemeine Therapiemaßnahmen aus:
- Gewichtsreduktion
- Alkoholkarenz
- Schlafhygiene.

Die **mittelgradige Schlafapnoe** (AI > 20/h) ist mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden (Myokardinfarkt, Schlaganfall) und erfordert daher spezifische Maßnahmen:

- Bei der **obstruktiven Form** wird eine **kontinuierliche** nächtliche **Überdruckbeatmung** (**CPAP** = **C**ontinuous **P**ositive **A**irway **P**ressure) über eine Nasenmaske durchgeführt. Sie bewirkt eine Aufdehnung des Pharynx, wodurch eine Verlegung der Atemwege verhindert wird. Im Rahmen dessen verschwindet auch meist das Schnarchen. Bei der Anpassung auf die CPAP-Atmung im Schlaflabor wird das erforderliche Druckniveau festgelegt (ca. 6–15 mbar).
- Bei der **zentralen Form** kann zunächst eine nächtliche O_2-Gabe versucht werden. Dadurch wird die mittlere SaO_2 angehoben und die apnoebedingten Sauerstoffabfälle werden besser toleriert. Dabei muss allerdings gesichert sein, dass der $PaCO_2$ nicht zu weit ansteigt. Wenn dies nicht genügt, kommen zeitgesteuerte **Bilevel-PAP-Geräte** (**BiPAP** = **Bi**level **P**ositive **A**irway **P**ressure) zum Einsatz. Durch den niedrigen Exspirationsdruck (ca. 5 mbar) und den höheren Inspirationsdruck (ca. 12 mbar) ist eine geregelte In- und Exspiration möglich. Auch die gewünschte Atemfrequenz (als Sicherung bei Apnoe) kann gesteuert werden.

Die **mittelgradige Schlafapnoe** (AI > 20/h) erfordert spezifische Maßnahmen:
- **obstruktive Form:** kontinuierliche nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP) über eine Nasenmaske
- **zentrale Form:** nächtliche O_2-Gabe, ggf. über zeitgesteuerte Bilevel-PAP-Geräte (BiPAP).

Bei der **schweren Schlafapnoe** (AI > 50/h) sind die Patienten vital bedroht. Man umgeht die üblichen langen Wartezeiten und untersucht sofort im Schlaflabor. Die erste Nachthälfte dient der Diagnostik, die zweite der Therapieeinstellung (Split-Night). Es sollte eine schnelle Einstellung auf die nasale **CPAP-** oder **BiPAP-Therapie** erfolgen. Leider gibt es bis heute keine ausreichend erfolgreiche **medikamentöse Therapie**. Versuche mit Theophyllin sind erfolglos geblieben. In Ausnahmefällen greift man auf die **chirurgische Therapie** zurück (z. B. laserchirurgische Korrektur von Obstruktionen im Bereich der Nase oder des weichen Gaumens), wenn anatomische Veränderungen wie Kieferfehlstellungen signifikant vorhanden sind.

Therapie der **schweren** Schlafapnoe:
- sofortige Untersuchung
- schnelle Einstellung auf eine nasale CPAP- oder BiPAP-Therapie.

Die **medikamentöse Therapie** mit Theophyllin ist ineffektiv. In Ausnahmefällen kann eine **chirurgische Therapie** indiziert sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.3 Hyperventilation

▶ Definition. Hyperventilation ist eine unphysiologisch vertiefte oder beschleunigte Atmung, die dem Patienten selbst nicht bewusst ist. Es gibt eine akute und eine chronische Form.

Ätiologie: Neben den meist ursächlichen **psychosomatischen** Faktoren, wie z. B. Angst, Panik (S. 1431), kommen auch **organische Ursachen** in Betracht (z. B. Schwangerschaft, Ketoazidose, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenkrankheiten, Asthma bronchiale oder Erkrankungen des ZNS).

Pathogenese: Bei vertieften Atemzügen und hoher Atemfrequenz wird vermehrt CO_2 abgeatmet. Es kommt zur **Entleerung der CO_2-Speicher** mit Entwicklung einer **respiratorischen Alkalose** und Absinken des freien Ca^{++} im Blut. Durch die Alkalose wird die O_2-Abgabe im Gewebe erschwert (Bohr-Effekt) und wahrscheinlich entsteht ein Ionen-Ungleichgewicht an allen Zellmembranen.
Das Resultat sind funktionelle Störungen an fast allen Organen.

Klinik: Die **akute Hyperventilation** führt zu Parästhesien, Zittern, Krämpfen (Tetanie), Angina-pectoris-ähnlichen Thoraxschmerzen, Durchblutungsstörungen der Extremitäten (Raynaud-Syndrom), Atemnot, Seufzeratmung, Gähnen, Druck am Hals (Kloßgefühl), trockenem Mund, Aerophagie, Meteorismus, Müdigkeit und Wetterfühligkeit.
Die **chronische Hyperventilation** führt zu chronischen Symptomen an ZNS (Zittern, Lähmungen, Krämpfe), Herz (Angina-pectoris-ähnliche Beschwerden), Atmung (Atemnotanfälle, Belastungsdyspnoe). Die geringgradigen objektiven Befunde stehen in starkem Missverhältnis zur subjektiven Schwere des Krankheitsbildes.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch das typische **klinische Bild** und durch die **Blutgasanalyse** gestellt. Bei der akuten Hyperventilation findet man eine **Hyperoxämie**, eine **Hypokapnie** und eine (metabolisch unkompensierte) **Alkalose**. Bei der chronischen Hyperventilation sind der PaO_2 und der $PaCO_2$ diskret verändert, die Alkalose kann metabolisch kompensiert sein.

Therapie: Die akute Hyperventilation kann meist durch **beruhigenden Zuspruch** behoben werden, ggf. können Benzodiazepine helfen. Die Patienten sollten über die Harmlosigkeit der Beschwerden aufgeklärt werden. Die chronische Hyperventilation sollte sowohl einer **Psychotherapie** als auch einer **krankengymnastischen Atemtherapie** (inklusive der „Tütenrückatmung“) zugeführt werden, da es sich um ein schweres psychosomatisches Krankheitsbild handelt.

▶ Definition.

Ätiologie: Es gibt **psychosomatische** (z. B. Angst, Aufregung) und **organische** Ursachen (z. B. Schwangerschaft, Ketoazidose, Herzinsuffizienz).

Pathogenese: Die CO_2-Speicher werden entleert, es entsteht eine **respiratorische Alkalose**. Die O_2-Abgabe im Gewebe wird erschwert und es entstehen Ionen-Ungleichgewichte.

Klinik: akute Hyperventilation: Parästhesien, Zittern, Krämpfe, Angina-pectoris-ähnliche Beschwerden, Raynaud-Syndrom.

Chronische Hyperventilation: Symptome betreffen das ZNS (Lähmung, Krämpfe), Herz („Angina pectoris“) sowie Atembeschwerden.

Diagnostik: Die Diagnose wird **klinisch** und durch die **Blutgasanalyse** gestellt. Bei akuter Hyperventilation findet man eine **Hyperoxämie**, eine **Hypokapnie** und eine **Alkalose**.

Therapie: Die akute Hyperventilation kann durch **beruhigenden Zuspruch** und ggf. Benzodiazepine behoben werden. Die chronische Hyperventilation wird mit **Psychotherapie** und **krankengymnastischer Atemtherapie** behandelt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5 Krankheiten der unteren Atemwege

5.1 Akute Tracheobronchitis 375
5.2 Chronische Bronchitis und COPD 376
5.3 Lungenemphysem 382
5.4 Bronchiektasen (nicht zystische Fibrose assoziiert) 383
5.5 Mukoviszidose 385
5.6 Asthma bronchiale 386



© PhotoDisc

5.1 Akute Tracheobronchitis

► Definition. Die akute Tracheobronchitis ist eine **akute Entzündung der Trachea** und **der Bronchien**. Sie tritt meist im Rahmen einer viralen Infektion der oberen Atemwege („grippaler Infekt“) auf.

► Definition.

Ätiopathogenese: In über 90 % der Fälle führen **Viren** zu einer Entzündung der Trachea und der Bronchien. Bei Erwachsenen sind dies überwiegend Rhino-, Adeno-, Entero-, ECHO-, Coxsackie-, Parainfluenza- und Influenzaviren. In den letzten Jahren werden auch bei Erwachsenen häufiger Infektionen mit RSV (respiratorisches Syncytial-Virus) nachgewiesen, das typischerweise sonst bei Kleinkindern zu akuten schweren Bronchitiden führen kann (im angelsächsichen Sprachraum als „wheezing bronchitis“ bezeichnet). Vor allem bei Vorschädigung der Bronchien (z. B. durch COPD) kann dem Virusinfekt eine **bakterielle Superinfektion** mit Pneumokokken, Haemophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis folgen. Primär **bakterielle** Tracheobronchitiden sind selten (< 10 %) und können durch Chlamydia pneumoniae, Mykoplasma oder Bordetella pertussis ausgelöst werden. Die Keime werden durch Tröpfcheninfektion aufgenommen. Seltene Ursachen sind chemische **Inhalationsnoxen** wie Reizgase (inhalative Unfälle mit z. B. Ammoniak, Chlorgas, Stickoxiden).

Ätiopathogenese: In > 90 % handelt es sich um eine **Virusinfektion**, die bei Vorschädigung der Bronchien bakteriell superinfizieren kann. Primär **bakterielle** Erkrankungen und chemische **Inhalationsnoxen** sind seltene Ursachen.

Klinik und Komplikationen: In vielen Fällen geht dieser Infektionskrankheit eine Rhinitis voraus. Die akute Tracheobronchitis beginnt dann mit trockenem, bellendem **Husten**. Die Trachea kann dabei brennende, krampfartige Schmerzen verursachen. Eine begleitende **Heiserkeit** deutet auf eine Laryngitis hin. Erst nach einigen Tagen setzt die Hypersekretion ein und es kommt zu weißem bis hellgelblichem **Auswurf**, gelegentlich auch zu Hämoptysen. Daneben findet man **Allgemeinsymptome** einer Infektion wie Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl. Bei einer bakteriellen Superinfektion erhöht sich die Sputummenge und die Sputumfarbe wechselt ins Grünliche. Meist steigt auch das Fieber an. Komplikationen können vor allem durch den Übergang in eine Pneumonie oder eine chronische Bronchitis entstehen. Bei vorbestehender COPD wird die Erkrankung zu einer Exazerbation (S. 377) führen.

Klinik und Komplikationen: Leitsymptom ist ein trockener, später produktiver **Husten**. Begleitend finden sich **Heiserkeit**, **Auswurf** und **Allgemeinsymptome** einer Infektion. Komplikationen entstehen durch die Entwicklung einer Pneumonie oder einer chronischen Bronchitis.

Diagnostik: Die Diagnose der akuten Bronchitis ergibt sich meist aus dem **typischen Beschwerdebild**. **Auskultatorisch** kann sich ein etwas verschärftes („raues“) Atemgeräusch finden. Trockene Rasselgeräusche wie Giemen, Pfeifen und Brummen deuten auf eine Atemwegsobstruktion durch Bronchospasmus, Schleimhautödem oder Hypersekretion hin, die eine Lungenfunktionsprüfung erforderlich macht. Bei der **Laboruntersuchung** sind die Leukozyten bei einer bakteriellen Genese meist leicht erhöht (10–15 000/µl), können bei einer viralen Infektion aber auch erniedrigt sein (< 5000/µl). Das CRP liegt weit unter 5 mg/dl. Im **Röntgen-Thorax** finden sich im Unterschied zur Pneumonie keine frischen Lungeninfiltrate.

Diagnostik: Meist führt das typische **klinische Bild** zur Diagnose. Trockene RGs deuten auf eine Obstruktion hin.

Differenzialdiagnose: Obstruktive Atemwegserkrankungen wie **Asthma bronchiale** oder **COPD** manifestieren sich häufig erstmals im Rahmen einer akuten Bronchitis. Alle weiteren Ursachen des Hustens sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden (s. Tab. **C-3.1**).

Differenzialdiagnose: Obstruktive Atemwegserkrankungen (z. B. **Asthma bronchiale**, **COPD**) und alle weiteren Ursachen des Hustens sollten bedacht werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Die Unterscheidung zwischen akutem Infekt und beginnender **Pneumonie** ist nicht immer einfach. Fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche sind erste Zeichen für eine beginnende Pneumonie. In diesem Fall sind weitere Laboruntersuchungen (Leukozyten > 15 000/µl, CRP > 5 mg/dl, BSG) und eine Röntgen-Thorax-Übersicht (S. 355) indiziert.

Therapie: Meist reicht eine **symptomatische** Therapie aus:
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr, inhalative Maßnahmen
- Sekretolytika
- Antitussiva.

Bakterielle Infektionen werden anitbiotisch behandelt.

Therapie: Bei unkompliziertem Verlauf erfolgt die Therapie rein **symptomatisch**. Orale Sekretolytika haben keine gesicherte Wirkung, meist genügt eine reichliche Zufuhr warmer Flüssigkeiten. Unterstützend wirken auch inhalative Maßnahmen (z. B. mit Salzlösungen). Bei schmerzhaftem, trockenem Husten können Antitussiva (z. B. Codeinpräparate) vorübergehend, vorzugsweise nachts, eingesetzt werden, um einen ruhigeren Schlaf zu ermöglichen. Bei Vorliegen einer bakteriellen Infektion wird eine **antibiotische Therapie** durchgeführt. Gemäß der Leitlinien wird die Exazerbation einer nicht obstruktiven Bronchitis primär mit Amoxicillin oral behandelt.

Prognose: Die einfache virale Tracheobronchitis heilt meist von selbst aus.

Prognose: Die einfache virale Tracheobronchitis heilt meist von selbst innerhalb von 8–10 Tagen aus und hat eine gute Prognose. Zurückbleiben kann eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität (S. 353) mit Reizhusten für mehrere Monate.

5.2 Chronische Bronchitis und COPD

► Definition.

► Definition. Eine **chronische Bronchitis** liegt laut WHO dann vor, wenn bei einem Patienten in 2 aufeinanderfolgenden Jahren in mindestens 3 Folgemonaten Husten und Auswurf bestehen.
Eine **einfache chronische Bronchitis** liegt vor, wenn lediglich eine chronisch bronchiale Hypersekretion mit Husten und Auswurf (ohne Luftnot) besteht (Tab. **C-5.1**).
Die **COPD** (chronic obstructive pulmonary disease) ist die Kombination aus einer chronisch-obstruktiven Bronchitis mit einem Lungenemphysem. Weil diese Kombination häufig zusammen vorkommt, ist der Begriff COPD klinisch sinnvoll.

Epidemiologie: Die chronische Bronchitis betrifft etwa 15 % der Männer und 8 % der Frauen, ca. 10 % der Erwachsenen erkranken an einer COPD.

Epidemiologie: Die chronische Bronchitis betrifft etwa 15 % der Männer und 8 % der Frauen. Etwa 10 % der Erwachsenen in Deutschland erkranken an einer COPD. Weltweit ist die COPD gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache, ein weiterer Anstieg ist zu erwarten.

Ätiopathogenese: Hauptursache der chronisch-obstruktiven Bronchitis ist das **Zigarettenrauchen**. Rezidivierende **virale Infekte** können eine bakterielle Exazerbation bewirken.

Ätiopathogenese: Die **chronisch-obstruktive Bronchitis** wird in den meisten Fällen durch inhalatives **Zigarettenrauchen** verursacht. 90 % aller Patienten mit COPD sind aktive oder ehemalige Raucher. Bis zu 50 % aller Raucher entwickeln im Laufe ihres Lebens eine COPD. Auch andere inhalative Noxen wie berufliche Stäube, Schwefeldioxid, Stickoxide, saure Aerosole oder Feinstaub können die Erkrankung auslösen. Weltweit ist noch immer in den nicht industriellen Ländern das Kochen am offenen Feuer die führende Ursache für die Entwicklung einer COPD. Rezidivierende **virale Infekte** mit nachfolgender bakterieller Exazerbation können eine vorbestehende chronische Bronchitis zusätzlich verschlimmern.

Durch die kontinuierliche Noxeneinwirkung kommt es zunächst zu Schädigungen des Bronchialepithels, im weiteren Verlauf zur Funktionsstörung der Zilien (**mukoziliäre Clearance** ↓) und schließlich zu größeren Umbauprozessen (**Metaplasien**), die zu einer letztlich irreversiblen **Obstruktion** der Atemwege und im Lauf der Jahre zu einer progredienten Destruktion des Lungengewebes mit der Entwicklung eines **Lungenemphysems** führen.

Zwei eigenständige Pathogeneseprozesse bestimmen den Krankheitsverlauf, die obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Durch die kontinuierliche Noxeneinwirkung kommt es zunächst zu einer chronischen Entzündung insbesonders in den kleinen Atemwegen mit zunehmender Schädigung des Bornchialepithels. Die zilientragenden Zellen verlieren allmählich ihre Reinigungs- und Transportfunktion (**mukoziliäre Clearance** ↓) und werden schließlich durch ein robusteres mehrschichtiges Plattenepithel ersetzt (**Metaplasie**). Eine Proliferation der schleimbildenden Zellen (Becherzellen und peribronchiale Schleimdrüsen) führen zu einer verstärkten Schleimbildung. Durch die Hypertrophie der glatten Muskelzellen und die Umbauprozesse entwickelt sich eine zunehmende, anfänglich noch teilreversible, später nicht mehr reversible **Obstruktion der Atemwege** und eine im Laufe der Jahre progrediente Destruktion des Lungengewebes mit der Entwicklung eines **Lungenemphysems**.

Das **Lungenemphysem** (S. 382) entsteht ebenfalls durch die Einwirkung inhalativer Noxen. **Proteolytische Faktoren** der Granulozyten und Makrophagen zerstören zunehmend die Alveolarwände. Es bildet sich meist ein **zentroazinäres Lungenemphysem** mit abnehmender Gasaustauschfläche (Abb. **C-5.3**).

Das sich im Rahmen einer COPD entwickelnde **Lungenemphysem** (S. 382) entsteht ebenfalls durch die Einwirkung inhalativer Noxen (v. a. Zigarettenrauch). Im Lungeninterstitium und Alveolarbereich werden vermehrt polymorphkernige Neutrophile und Makrophagen aktiviert, die u. a. **proteolytische Faktoren** (Proteasen) freisetzen. Die physiologisch reichlich vorhandenen Proteaseinhibitoren werden als Schutz insuffizient, weil sie durch die inhalativen Noxen inaktiviert werden. Infolgedessen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

kommt es zu einer Reduktion der extrazellulären Bindegewebematrix der Lunge und einer Rarefizierung der Alveolarsepten. Es bildet sich meist ein **zentroazinäres Lungenemphysem** mit abnehmender Gasaustauschfläche (Abb. **C-5.3**).

Pathophysiologie: Die Folgen der COPD sind:
- Abnahme der elastischen Retraktionskraft der Lunge → **Zunahme des Residualvolumens** mit Verschiebung der Atemruhelage zur Inspiration
- zunehmende Obstruktion der kleinen Atemwege → rrhöhte Atemarbeit mit zunehmender Erschöpfung der Atemmuskulatur und **Hyperkapnie**
- Rarefizierung der Alveolarsepten mit Verlust der Lungenkapillaren und **hypoxämie**bedingte Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) → Zunahme des Pulmonalarterienwiderstandes und damit des pulmonalarteriellen Drucks → **pulmonale Hypertonie** und Hypertrophie des rechten Ventrikels (**Cor pulmonale**).

Pathophysiologie:
- **Zunahme des Residualvolumens** mit Verschiebung der Atemruhelage zur Inspiration
- Erhöhte Atemarbeit mit zunehmender Erschöpfung der Atemmuskulatur und **Hyperkapnie**
- **Hypoxämie** mit **pulmonaler Hypertonie** und **Cor pulmonale**.

Klinik: Typische Beschwerden sind **Husten** und **Auswurf**, vor allem am Morgen und bei Witterungswechsel. Wenn das Sekret abgehustet ist, sind viele Patienten für den Rest des Tages relativ beschwerdearm (morgendliche Bronchialtoilette). Der Auswurf des Nichtrauchers ist am Morgen gelb, wird tagsüber weiß und nimmt an Menge ab. Bei Rauchern dagegen behält der Auswurf eine graue Farbe. Anfangs kommt es nur bei Exazerbationen zur **Belastungsdyspnoe**, eine Ruhedyspnoe ist den schweren Stadien vorbehalten. Die **Zyanose** ist ein Zeichen der Gasaustauschstörung, der **Einsatz der Atemhilfsmuskulatur** in Ruhe spricht für eine überforderte Atemmuskulatur.

Klinik: Leitsymptome sind Husten mit Auswurf und Belastungsdyspnoe.

▶ Merke. Eine anfallsartig auftretende Atemnot ist nicht typisch für die COPD, sondern für ein Asthma bronchiale.

▶ Merke.

Durch Virusinfekte oder inhalative Noxen kommt es immer wieder zu einer Verschlechterung der Symptomatik (**Exazerbation**): Husten und Auswurf nehmen zu, die Sputumfarbe wechselt nach gelb-grün, die Atemnot wird zur Ruhedyspnoe und es besteht ein deutliches Krankheitsgefühl. Viele Patienten leiden gleichzeitig unter koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Ernährungsstörungen, Osteoporose, Anämie oder Depression.

Häufige Virusinfekte oder inhalative Noxen verschlechtern die Symptomatik (**Exazerbation**).

Diagnostik: Ziele der Diagnostik sind, die Atembeschwerden richtig einzuordnen und von anderen möglichen Erkrankungen (v. a. Asthma bronchiale) abzugrenzen sowie den Schweregrad der Erkrankung zu ermitteln.
- **Anamnese:** Zuerst sollte eine sorgfältige Anamnese (S. 348) erhoben werden. Hier sollte gezielt gefragt werden nach: **Art der Beschwerden** (Husten, Auswurf, Belastungs-/Ruhedyspnoe), **Rauchgewohnheiten** (Pack Years), inhalativen Noxen am Arbeitsplatz, Anzahl der akuten Verschlimmerungen pro Jahr (Exazerbationen), Vorerkrankungen, Gewichtsverlust.
- **Körperliche Untersuchung:** Bei der Inspektion fallen bei fortgeschrittener Erkrankung ein **Fassthorax** und eine **Zyanose** auf. Die obstruktive Bronchitis ist als **Giemen, Pfeifen** und **Brummen** auskultierbar. Extrem leise bzw. **abgeschwächte Atemgeräusche** deuten auf ein Lungenemphysem (silent chest) hin. Das Exspirium ist deutlich verlängert und die Zwerchfelle stehen tief und bewegen sich wenig. Oft tastet man in den Supraklavikulärgruben vorgewölbte Lungenanteile (Emphysemkisschen). Halsvenenstauung, vergrößerte Leber und Beinödeme sind Zeichen eines dekompensierten Cor pulmonale (S. 422).
- **Labor:** Die Bestimmung der arteriellen **Blutgase** in Ruhe und unter leichter Belastung (Gehen in der Ebene) ermöglicht die Quantifizierung einer Hypoxämie und/oder Hyperkapnie. Bei Exazerbation ist die Bestimmung des **Blutbildes** (Leukozytose) und des **CRP** sinnvoll. Eher selten finden sich im Blutbild eine Erhöhung von Hb und Hkt als Zeichen einer sekundären/reaktiven Polyglobulie, die bei schwerer Hypoxämie auftreten kann. Häufiger ist eine normochrome Anämie.

Diagnostik: Ziele sind die Abgrenzung von anderen Erkrankungen (v. a. Asthma bronchiale) und die Bestimmung des Schweregrades.
- **Anamnese:** Es sollte gefragt werden nach: **Art der Beschwerden, Rauchgewohnheiten**, inhalativen Noxen am Arbeitsplatz, Exazerbationen pro Jahr, Vorerkrankungen, Gewichtsverlust.
- **Körperliche Untersuchung:** bei fortgeschrittener Erkrankung **Fassthorax** und **Zyanose**. Bei obstruktiver Bronchitis sind Giemen, Pfeifen und Brummen auskultierbar. Bei Emphysem findet sich ein abgeschwächtes Atemgeräusch (silent chest).
- **Labor:** Die **Blutgasanalyse** erfasst eine Hypoxämie und/oder Hyperkapnie. **Blutbild** und **CRP** sind bei Exazerbation sinnvoll. Der **α1-Proteinaseinhibitor-Spiegel** ist bei Verdacht auf einen α1-Proteinaseinhibitor-Mangel indiziert.

▶ Merke. Bei Patienten unter 50 Jahren oder Nichtrauchern mit Zeichen eines Lungenemphysems sollte der **α1-Proteinaseinhibitor-Spiegel** bestimmt werden. Werte unter 90 mg/dl weisen auf einen hereditären α1-Proteinaseinhibitor-Mangel hin, s. Exkurs (S. 382).

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Lungenfunktionsanalyse:** Bei Obstruktion sind **FVC** und **FEV_1 vermindert,** die **Resistance** (Atemwegswiderstand) ist **erhöht.** Typisch ist ein schneller Lungenfunktionsverlust.

- **Lungenfunktionsanalyse:** Sie dient in erster Linie der Quantifizierung der Dyspnoe und der Schweregradeinteilung (Tab. **C-5.1**). Bei Obstruktion sind **FVC** und **FEV_1 vermindert**, die **Resistance** (Atemwegswiderstand) ist dagegen **erhöht**. Typisch für die COPD ist ein schneller Lungenfunktionsverlust.

▶ Merke.

▶ Merke. Auch bei Gesunden reduziert sich die FEV_1 nach dem 25. Lebensjahr um 20 ml (max. 30 ml) pro Jahr. Bei aktiven Rauchern mit COPD-Entwicklung fällt die FEV_1 jedoch um 40–100 ml (max. 200 ml) pro Jahr. Bei einem Ausgangswert von 3 000 ml FEV_1 dauert es also beim Gesunden etwa 100 Jahre, beim rauchenden COPD-Patienten nur 20 Jahre, bis es zu einer schweren Lungenfunktionseinschränkung (FEV_1 < 1000 ml) kommt.

Beim **Akut-Bronchospasmolysetest** spricht eine Änderung der FEV_1 < 15 % eher für eine COPD als für ein Asthma bronchiale.

Mit dem **Akut-Bronchospasmolysetest** (S. 352) wird die Reversibilität der Atemwegsobstruktion geprüft: Wenn sich das FEV_1 dabei kaum ändert (< 15 %), handelt es sich mit höherer Wahrscheinlichkeit um eine COPD und nicht um ein Asthma bronchiale.

Beim Lungenemphysem sind **ITGV** und **RV erhöht.**

Beim Lungenemphysem sind das **ITGV** und das daraus berechnete **RV erhöht**. Im Fluss-Volumen-Diagramm wird oft nach dem PEF ein starker Flussabfall sichtbar, der den Kollaps der kleinen Atemwege bei fehlender Retraktionskraft des Parenchyms zeigt („Emphysemknick“,Abb. **C-2.2**). Bei einem Teil der Patienten findet sich ein positiver Test auf bronchiale Hyperreaktivität.

- **Bildgebende Verfahren:**
  - Röntgen-Thorax-Übersicht
  - HRCT
  - EKG und Echokardiografie (Ausmaß der Rechtsherzbelastung?).
- **Belastungstests:** Sie geben Aufschluss über die körperliche Leistungsfähigkeit. Einfach durchzuführen ist der **6-Minuten-Gehtest**.

- **Bildgebende Verfahren:** Die **Röntgen-Thorax-Übersicht** ist weniger gut geeignet, das Lungenemphysem zu erkennen. Sicherer ist die **thorakale CT**. **EKG** und **Echokardiografie** sind ab Schweregrad III (Tab. **C-5.1**) indiziert, um das Ausmaß der Rechtsherzbelastung abzuschätzen.
- **Belastungstests:** Sie geben Aufschluss darüber, wie stark die COPD die körperliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Außerdem sind sie in der klinischen Praxis ein brauchbarer Erfolgsparameter für die Therapie. Ein einfacher Test ist der **6-Minuten-Gehtest**. Bei diesem Test wird dem Patienten zur Sicherheit ein Pulsoxymeter angelegt. Dann soll er innerhalb von 6 Minuten so weit wie möglich laufen. Fällt die SaO_2 dabei auf unter 85 % ab oder steigt der Puls auf über 130/min, wird der Test abgebrochen. Ein Gesunder erreicht eine Gehstrecke von > 500 m. Ab einem Schweregrad III ist die Gehstrecke deutlich reduziert (um 150–200 m).

Die COPD wird nach der **GOLD-Klassifikation** in **Schweregrade** eingeteilt (Tab. **C-5.1**).

Die **GOLD-Klassifikation** (GOLD = global initiative for obstructive lung disease) teilt die COPD in funktionelle Schweregrade und die Risikogruppen A–D ein (Tab. **C-5.1**, Abb. **C-5.1**). Sie wird heute weltweit angewendet und erleichtert das therapeutische Vorgehen (Abb. **C-5.2**). Die historische Einteilung in „Pink Puffer“ und „Blue Bloater“ hatte keine therapeutische Konsequenz mehr und ist heute verlassen.

C-5.1 Schweregradeinteilung der COPD (modifiziert nach: Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; 2012)

Schweregrad	Kriterien	Klinik
I (leichtgradig)	FEV_1 > 80 % des Sollwerts FEV_1/VC < 70 %	mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe – evtl. bei starker körperlicher Belastung)
II (mittelgradig)	FEV_1 50– < 80 % des Sollwerts FEV_1/VC < 70 %	mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III (schwer)	FEV_1 30– < 50 % des Sollwerts FEV_1/VC < 70 %	mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV (sehr schwer)	FEV_1 < 30 % des Sollwerts oder FEV_1 < 50 % des Sollwerts mit chronischer respiratorischer Insuffizienz FEV_1/VC < 70 %	Patient kaum belastbar, Zeichen eines Cor pulmonale, einer Hypoxämie mit Polyglobulie und meist einer Hyperkapnie

FEV_1: forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität), VC: inspiratorische Vitalkapazität

© ÄZQ (BÄK, KBV, AWMF) Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung Version 1.9, Januar 2012

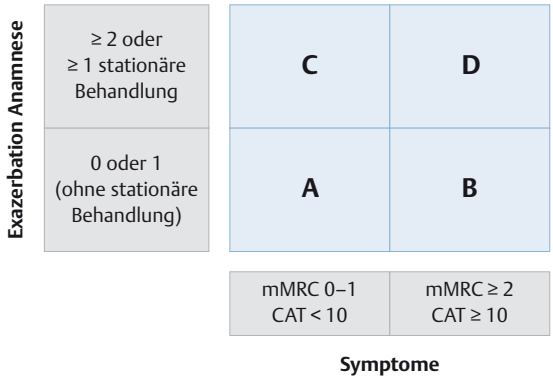
Differenzialdiagnose: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das **Asthma bronchiale** (Tab. **C-5.2**), weiterhin Linksherzinsuffizienz, Bronchiektasen und Bronchialkarzinom.

Differenzialdiagnose: Die Entscheidung zwischen **Asthma bronchiale** und COPD ist aus therapeutischen und prognostischen Gründen wichtig und nicht immer ganz einfach (Tab. **C-5.2**). Weitere wichtige Differenzialdignosen sind die **Linksherzinsuffizienz** (Orthopnoe, gestaute Halsvenen), **Bronchiektasen** („maulvolles“ Sputum, Röntgen-Thorax!) und das **Bronchialkarzinom** (Röntgen-Thorax!).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-5.1 COPD-Risikogruppen



Die Einteilung der COPD nach der Häufigkeit der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten und der Symptomatik in 4 Risikoklassen. Die Symptomatik wird erfasst mit dem sogenannten COPD-Assessment-Test, einem Fragebogen, der die Symptome in einem Score zusammenfasst, oder mittels der modifizierten Medical-Research-Council-Klassifikation (mMRC). Diese Klassifikation erfasst den Schweregrad der Atemnot unter Belastung in 4 Klassen. Die Zuordnung eines Patienten in eine der Risikoklassen ist die Grundlage der Therapieempfehlung.

C-5.2 Unterscheidungsmerkmale von COPD und Asthma bronchiale (nach Deutscher Atemwegsliga 2006)

	COPD	Asthma bronchiale
Alter bei Erstdiagnose	meist zwischen 50. und 60. Lj.	meist in Kindheit oder Jugend
Tabakrauchen	direkter Zusammenhang	keine Kausalität
Atemnot	bei Belastung	anfallsartig
Verlauf	progredient	variabel, episodisch
Allergie	selten	häufig
akute Reversibilität der Obstruktion	nicht oder eingeschränkt reversibel (FEV_1 < 10 %), progredient	gut reversibel
pathologisch-anatomische Unterschiede	strukturelle Veränderung periphere Atemwege betroffen	funktionelle Veränderung zentrale Atemwege betroffen

Therapie: Die COPD ist nicht heilbar. Durch die verschiedenen Behandlungssäulen können aber eine deutliche Linderung der Symptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht sowie die Progredienz der Erkrankung gebremst werden. Je **nach Schweregrad** wird die Therapie der COPD intensiviert (Tab. **C-5.3**).
Prävention: Die effektivste Maßnahme ist der **Verzicht auf Tabakrauchen** (Raucherentwöhnungsprogramme). Bei allen, aber insbesondere bei älteren COPD-Patienten sollte eine Influenza- und Pneumokokken-**Schutzimpfung** durchgeführt werden.

- **Medikamentöse Behandlung** (Abb. **C-5.2**): Bei der chronisch-obstruktiven Bronchitis kommen je nach Schweregrad verschiedene Medikamente zum Einsatz:
  - **Bronchodilatatoren**: schnell wirksame (SAMA) oder lang wirksame inhalative **Anticholinergika** (LAMA) (schnell wirksam z. B. Ipratropium; lang wirksam z. B. Tiotropium) und inhalative **β_2-Sympathomimetika** (kurz wirksam (SABA) z. B. Salbutamol, lang wirksam (LABA) z. B. Sameterol, Formoterol, Indacaterol etc.), auch Kombinationspräparate
  - **Glukokortikoide:** Inhalative Glukokortikosteroide (ICS) reduzieren die Exazerbationsrate, ab Risikogruppe C kann der Einsatz sinnvoll sein. Orale Glukokortikosteroide sollen nur zur Behandlung einer Exazerbation und nicht als Dauertherapie verwendet werden.
  - **Roflumilast** ist ein antientzündlicher Phosphodiesterase-4-Hemmer, der zur Reduktion der Exzerbationshäufigkeit beiträgt.

Therapie: Ziele sind eine Linderung der Symptomatik, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verzögerung der Progredienz. Sie erfolgt schweregradabhängig (Tab. **C-5.3**).
Prävention: Hier stehen der Verzicht auf Tabakrauchen und Schutzimpfungen im Vordergrund.

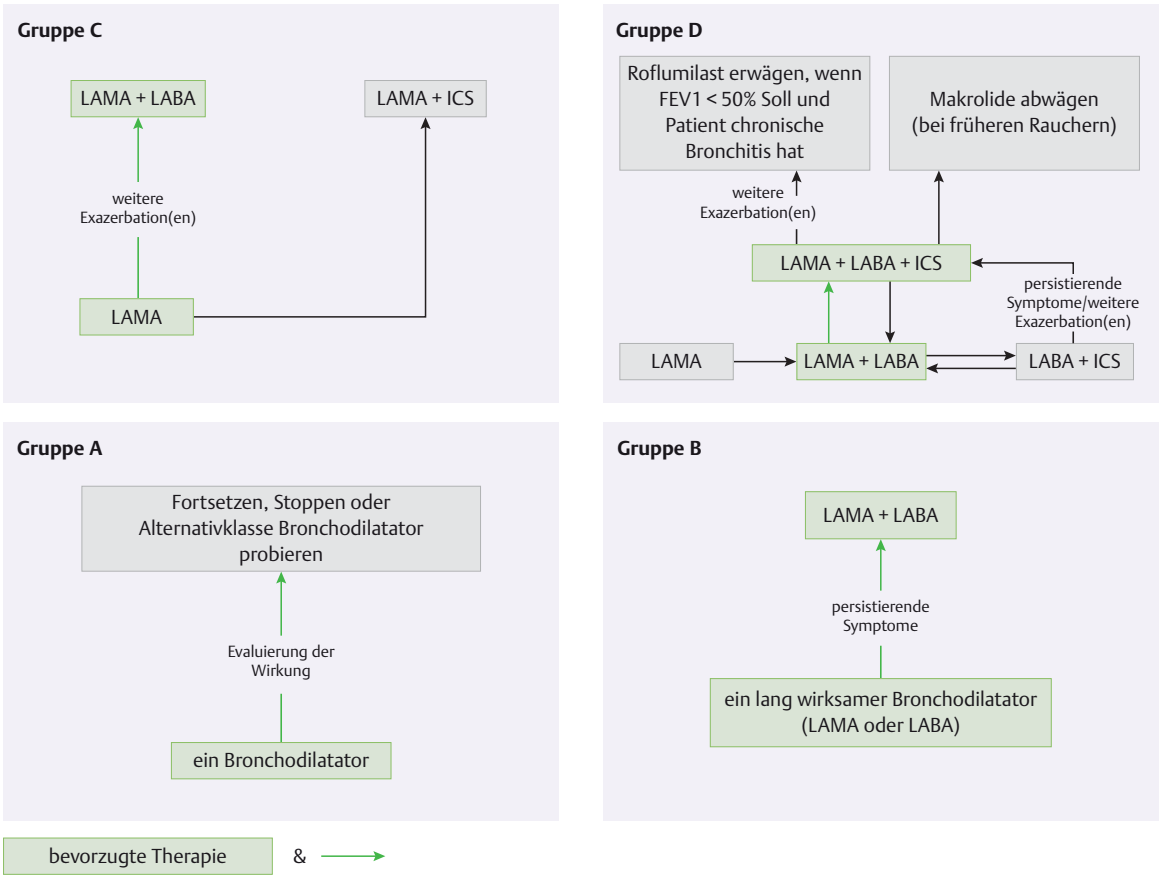
- **Medikamentöse Behandlung:**
  - **Bronchodilatatoren:** schnell wirksame oder lang wirksame inhalative Anticholinergika und β_2-Sympathomimetika
  - **Inhalative Glukokortikoide**
  - **Roflumilast**.

C-5.3 Stufenplan für die Dauertherapie der COPD

Grad	medikamentöse Therapie	nicht medikamentöse Therapie
A	schnell wirksame inhalative Bronchodilatatoren bei Bedarf (einzeln oder in Kombination)	Inhalative Noxen strikt meiden (Raucherentwöhnung) + Schutzimpfungen (Hämophilus influenzae und Pneumokokken) + Rehabilitationsmaßnahmen
B	LAMA + /- LABA (einzeln oder in Kombination)	+ Rehabilitationsmaßnahmen
C	+ LAMA + LABA, oder LABA + inhalative Kortikosteroidet	+ Rehabilitationsmaßnahmen
D	LABA + LABA LAMA + LABA + ICS + Roflumilast (+ evtl Makrolide bei erhöhter Exazerabtionsrate)	+ Rehabilitationsmaßnahmen + O_2-Langzeittherapie + evtl. nichtinvasive Beatmung + evtl. Volmenreduktion (interventionell oder chirurgisch, Lungentransplantation

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-5.2 Therapie Algorithmus nach GOLD



Rehabilitationsmaßnahmen: Sie dienen dem Erhalt der körperlichen Mobilität und beinhalten u. a. körperliches Training (Lungensportgruppe), Atem- und Physiotherapie. Sie sind fester Bestandteil der Therapie.

- **Apparative/operative Behandlung:**
  - **O_2-Langzeittherapie:** zu den Indikationen zählen:
  - PaO_2 in Ruhe < 55 mmHg
  - **PaO_2** in Ruhe **< 60 mmHg** bei Zeichen der pulmonalen Hypertonie
  - **PaO_2** unter Belastung **< 55 mmHg.**

Rehabilitationsmaßnahmen: Die zunehmende Atemnot bei Belastung führt zur körperlichen Inaktivität. Dabei kommt es zur Muskelatrophie, die Belastbarkeit wird geringer und die Inaktivität nimmt bis zur Immobilität zu. Durch geeignetes Training kann diese Spirale durchbrochen werden. Es werden **stationäre** und **ambulante** Rehabilitationsprogramme angeboten, die u. a. körperliches Training (Lungensportgruppe), Atem- und Physiotherapie (z. B. Erlernen der „Lippenbremse“ bei Emphysem) beinhalten. Die physikalische Therapie mit Trainingseinheiten sind ein wesentlicher Bestandteil des heutigen Therapiekonzeptes der COPD, auch und gerade bei fortgeschrittenen Stadien. Dabei muss der Patient immer wieder auf die Bedeutung der Bewegung, wie regelmäßige Spaziergänge, auch im Alltag hingewiesen und motiviert werden.

- **Apparative/operative Behandlung:**
  - **O_2-Langzeittherapie:** Bei Schweregrad IV ist die Überlebenszeit von der Dauer der täglichen O_2-Gabe abhängig. Die Patienten sollen mindestens 18 Stunden am Tag über Nasensonden versorgt werden. Die Indikation zu einer O_2-Behandlung ist gegeben, wenn **in Ruhe** ein **PaO_2 < 55 mmHg** vorliegt. Bei Nachweis einer pulmonalen Hypertonie liegt der Grenzwert bei 60 mmHg. Grundsätzlich sollte die Mobilität des Patienten erhalten bleiben, sodass eine mobile O_2-Versorgung (Flüssigsauerstoff, mobiler Konzentrator) bei den meisten Patienten indiziert ist.
  - Kommt es zu einer Ermüdung der Atempumpe, steigt der $PaCO_2$ an und die körperliche Belastbarkeit nimmt erheblich ab. Kopfschmerzen und Somnolenz sind Hinweise auf eine beginnende CO_2-Intoxikation.

▶ Merke.

▶ Merke. Vor der Verordnung einer O_2-Langzeittherapie muss darauf geachtet werden, dass 1. unter O_2-Gabe der PaO_2 tatsächlich ansteigt (auf über 60 mmHg) und dass 2. der Patient den evtl. ebenfalls ansteigenden $PaCO_2$ ohne Symptome toleriert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Nichtinvasive Beatmung (NIV) zu Hause: Bei Patienten mit persistierender Hyperkapnie ($paCO_2 > 52$ mmHg) trotz optimierter Therapie kann man bei dafür geeigneten Patienten eine ambulante Beatmung zu Hause mit O_2-Gabe durchführen (meist über Nasenmasken). Oft genügt eine intermittierende, meist nächtliche Beatmung, damit sich die Atemmuskulatur regenerieren kann. Durch die höhere Sauerstoff- und niedrigere Kohlendioxidkonzentration im Blut nimmt die geistige und körperliche Leistungsfähigkeit wieder zu. Nichtinvasive Beatmung bei hyperkapnischen Patienten führt zu weniger Krankenhauseinweisung und verbessert das Überleben.

Nichtinvasive Beatmung (NIV) zu Hause: Sie ist bei symptomatischer Hyperkapnie zu erwägen.

Interventionelle und operative Verfahren: Es gibt verschiedene interventionelle und chirurgische Möglichkeiten der Emphysembehandlung, die in Stadium IV der Erkrankung in Erwägung gezogen werden sollten: bronchoskopische Ventil- oder Spiraleninplantation, thermische Verfahren, Bullaresektion, Lungenvolumenreduktionsplastik, Lungentransplantation (letzte Möglichkeit).

- **Therapie der Exazerbation:** Da Exazerbationen bei COPD häufig sind und bei höheren Schweregraden eine schwere Krankheit bedeuten, sollte man diese konsequent behandeln. Neben der intensivierten **antiobstruktiven Therapie** mit inhalativen, lang wirksamen Bronchodilatatoren verabreicht man 7–10 Tage lang orale **Antibiotika**, die auch gramnegative Bakterien abdecken (z. B. Cephalosporine oder Fluorchinolone). Ab Schweregrad III verkürzen orale **Kortikosteroide** (z. B. 40 mg Prednis(ol)on) die Exazerbationsdauer. Die systemischen Steroide sollten nur 5–10 Tage verabreicht werden, eine Kortikosteroid-Dauertherapie sollte vermieden werden, da nach kurzer Zeit die Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen. Treten im Rahmen der Exazerbation Hypoxämien auf, ist eine vorübergehende O_2-Therapie, bei Hyperkapnie die nichtinvasive Beatmung indiziert.
- **Diagnostik und Therapie der Begleiterkrankungen:** Bei jeder Exazerbation müssen mögliche andere, oft prognosebestimmende Ursachen wie akute Lungenembolie, Koronarischämie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Pneumonie differenzialdiagnostisch abgeklärt und ggf. therapiert werden.

- **Interventionelle und operative Behandlung** des Lungenemphysems:
  - interventionelle Lungenvolumenreduktion (Ventile, Spiralen, Thermoreduktion)
  - Bullaresektion
  - Lungentransplantation.
- **Therapie der Exazerbation:** Die COPD-Exazerbation ist eine ernste Erkrankung, die eine konsequente Behandlung erfordert. Diese beinhaltet eine intensivierte antiobstruktive Therapie, Antibiotika, Kortikosteroide und evtl. eine O_2-Therapie.
- **Diagnostik und Therapie der Begleiterkrankungen.**

Prognose: Die langfristige Prognose ist davon abhängig, ob die auslösenden Noxen vermieden werden können. Dies betrifft in erster Linie das Tabakrauchen, aber auch alle anderen inhalativen Noxen (z. B. am Arbeitsplatz). Andernfalls sind Lebensqualität und Lebenserwartung deutlich eingeschränkt.

Prognose: Sie hängt davon ab, ob die inhalativen Noxen (v. a. Tabakrauchen) vermieden werden können.

► Klinischer Fall. Ein 62-jähriger Mann sucht die Sprechstunde auf. Er sei vor 6 Wochen erkältet gewesen. Fieber und Grippegefühl wären inzwischen verschwunden. Geblieben sei die Belastungsdyspnoe: Beim Treppensteigen zu seiner Wohnung im 3. Stockwerk müsse er mindestens einmal stehen bleiben, um Luft zu holen. In den letzten Jahren habe er dies im Rahmen eines Atemwegsinfekts zwar auch hin und wieder gehabt (max. 1–2 mal / Jahr), diesmal werde es aber mit der Luftnot gar nicht mehr besser. Er habe sich jetzt auch ernsthaft überlegt, das Rauchen aufzugeben. Derzeit rauche er 5 Zigaretten pro Tag (früher bis zu 40 Zigaretten täglich). Den Husten habe er früher nur zeitweise als störend empfunden. In den letzten Wochen habe er aber vor allem morgens heftige Hustenattacken mit Auswurf von Schleim. Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich: athletischer Körperbau, 182 cm groß und 79 kg schwer, keine Zyanose, keine Halsvenenstauung, keine Ödeme, keine tastbaren Lymphknoten. Rachenring reizlos, Schilddrüse unauffällig. Tiefstehendes Zwerchfell mit geringer Beweglichkeit beidseits, hypersonorer Klopfschall über allen Abschnitten bei sehr leisem Atemgeräusch. Bei Hyperventilation deutliches endexspiratorisches Giemen in beiden Mittelunterfeldern mit verlängertem Exspirium. Herzaktion rhythmisch, Herztöne leise, rein, Puls 86/min, Blutdruck 135/75 mmHg. Abdominalorgane o. B., neurologisch keine Auffälligkeiten.

Im EKG finden sich: ein Steiltyp, Sinusrhythmus 82/min, normaler Erregungsablauf. Die Röntgen-Thorax-Übersicht zeigt ein tiefstehendes Zwerchfell, erhöhte Strahlentransparenz der Lunge, schlankes, mittelständiges Herz, keine frischen pneumonischen Infiltrate: Hinweise auf ein Lungenemphysem.

Bei der Lungenfunktionsanalyse ergeben sich folgende Werte: VC 86 % d. S., FEV_1 65 % d. S., PEF 81 % d. S., MEF_{50} 44 % d. S.: mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung. Beim Bronchospasmolysetest liegt 15 Minuten nach Inhalation von Salbutamol 200 µg die FEV_1 bei 67 % d. S., die MEF_{50} bei 45 %, d. h. kein Nachweis einer Akutbronchospasmolyse.

Die Laborwerte (Leukozyten, Eosinophile, Gesamt-IgE, IgG, CRP und α1Pi) sind unauffällig.

Die Diagnose lautet: COPD funktionell GOLD Grad II, Risikogruppe B. Die Therapie besteht in Nikotinkarenz und der Gabe eines lang wirkenden Anticholinergikums inhalativ.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.3 Lungenemphysem

▶ Definition. Das Lungenemphysem wird nach morphologischen Gesichtspunkten definiert. Es handelt sich um eine irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen, die durch Destruktion des Lungenparenchyms (Alveolarsepten) hervorgerufen wird.

Epidemiologie: Das Lungenemphysem kommt meist im Rahmen einer COPD vor. Deshalb ist von einer Inzidenz von etwa 10 % in der Bevölkerung auszugehen.

Ätiopathogenese: Die Destruktion der Alveolarsepten ist auf ein Ungleichgewicht der **Proteasen** (v. a. Elastase) und **Proteaseinhibitoren** (v. a. α1-Antitrypsin) im Lungengewebe zurückzuführen. Die Proteasen werden von Neutrophilen zur Erregerabwehr eingesetzt und bei Überschuss von Proteaseinhibitoren (Pi), die in der Leber gebildet werden, neutralisiert. So wird eine Proteolyse des Lungengewebes verhindert. Dieses Gleichgewicht kann durch unterschiedliche Ursachen gestört werden:

- Mangel an Proteinaseninhibitoren aufgrund eines genetischen Defekts: **α1-Proteaseinhibitorenmangel** (= α1-Pi-Mangel, α1-Antitrypsinmangel) (s. Exkurs)
- Inaktivierung der Proteinaseninhibitoren durch Einwirkung von Noxen: meist durch **Tabakrauch** im Rahmen einer **COPD** (häufigste Ursache), auch durch Stäubeexposition (S. 376)
- verstärkte Proteinasenfreisetzung: im Rahmen **chronischer Entzündungsprozesse** der Lunge, z. B. chronische Bronchitis (S. 376)
- Sonderformen: Narbenemphysem, Altersemphysem, Überdehnungsemphysem.

Morphologisch unterscheidet man zwei verschiedene Emphysemformen: **zentrilobuläres** (zentroazinäres) und **panlobuläres** (panazinäres) Lungenemphysem (Abb. **C-5.3**).

▶ Definition.

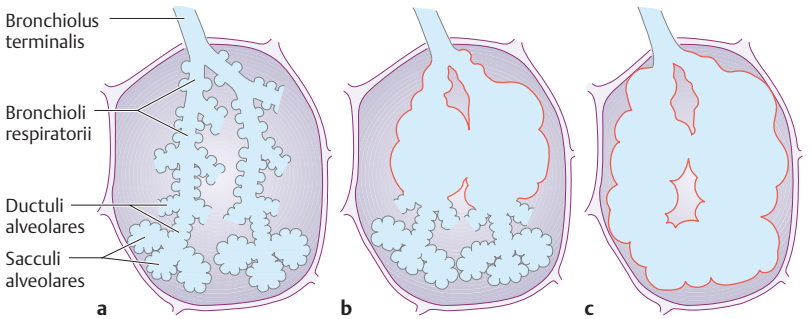
Epidemiologie: Das Lungenemphysem tritt meist im Rahmen einer COPD auf.

Ätiopathogenese: Sie beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseinhibitoren im Lungengewebe und kann folgende Ursachen haben:

- α1-Proteaseinhibitorenmangel (α1-Antitrypsinmangel)
- Tabakrauch (im Rahmen einer COPD)
- chronische Entzündungsprozesse der Lunge.

- Morphologisch unterscheidet man **zentrilobuläres, paraseptales** und **panlobuläres** Emphysem (Abb. **C-5.3**).

C-5.3 Zentrilobuläres und panlobuläres Lungenemphysem



a Azinus der gesunden Lunge.
b Zentrilobuläres (zentroazinäres) Emphysem: Dilatation und Destruktion der proximalen Azinusanteile (respiratorische Bronchiolen), häufig bei Tabakrauchen, Staubexposition oder im Rahmen chronischer Entzündungen der unteren Atemwege (z. B. chronisch-obstruktive Bronchitis); oberlappenbetont.
c Panlobuläres (panazinäres) Emphysem: Dilatation und Destruktion aller Azinusanteile, häufig bei α1-Proteaseinhibitorenmangel; unterlappenbetont.

▶ Exkurs. **α1-Proteaseinhibitorenmangel (α1-Pi-Mangel, α1-Antitrypsinmangel):** Es handelt sich um einen **autosomal-rezessiven** Erbgang mit eingeschränkter Proteaseinhibitoren-Synthese in der Leber. Der α1-Pi-Mangel führt bei jungen Erwachsenen (Altersgipfel 25–40 Jahre) zum Lungenemphysem. Die Wahrscheinlichkeit der Emphysementstehung hängt von den **Phänotypen** und den daraus resultierenden α1-Pi-Serumkonzentrationen ab: Beim Phänotyp **PiSZ** (30–50 % des α1-Pi-Normwertes) wird sich nur bei vorliegenden Noxen (vorwiegend Tabakrauchen) ein Lungenemphysem entwickeln. Die Phänotypen **PiZZ** (10–15 % des Normwertes) und **PiNull** (kein α1-Pi im Serum, extrem selten) führen auch bei Nichtrauchern obligat zum Lungenemphysem. Ein kleiner Teil der Patienten mit dem homozygoten Typ PiZZ entwickeln bereits im Kindesalter eine Lebererkrankung, die zur Zirrhose führen kann. Die Phänotypen **PiMM** (100 % des Normwertes), **PiMZ** (60 % des Normwertes) und **PiSS** (40–60 % des Normwertes) entwickeln kein Lungenemphysem.

▶ Exkurs.

Klinik: Ein Lungenemphysem beginnt schleichend mit **Belastungsdyspnoe**. Dabei kommt es unter Belastung zu einer zunehmenden Überblähung der Lunge (auch als dynamische Überblähung bezeichnet), sodass die Atemmittellage sich in Richtung Inspiration verschiebt und somit das Atemzugvolumen nicht gesteigert werden kann. Die maximale körperliche Leistungsfähigkeit nimmt sehr langsam und anfänglich unmerklich ab. Meist wird die Atemnot erstmals im Rahmen eines Atemwegsinfektes und einer dadurch bedingten Zunahme der Beschwerden bemerkt. Spätsymptome sind Ruhedyspnoe, eingeschränkte körperliche Mobilität, Gewichts-

Klinik: Das Lungenemphysem wird häufig erst im Rahmen eines Atemwegsinfektes symptomatisch. Es kommt zu **Belastungsdyspnoe**, im fortgeschrittenen Stadium zu Ruhedyspnoe, eingeschränkter körperlicher Mobilität und Zeichen einer Rechtsherzbelastung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

verlust (pulmonale Kachexie durch hohe Atemarbeit) und Zyanose. Es folgen Zeichen der Rechtsherzdekompensation infolge der sekundären pulmonalarteriellen Hypertonie: Halsvenenstauung, periphere Ödeme, Ruhetachykardie.

Diagnostik: Die körperliche Untersuchung zeigt ein sehr leises Atemgeräusch, bisweilen (während einer Exazerbation) mit Giemen und Brummen als Nebengeräusche. Mit Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich ein Fassthorax mit tiefstehenden, immobilen Zwerchfellen. Lungenfunktionsanalytisch findet sich eine kleine VC bei hohem RV, die Flüsse MEF_{50} und MEF_{25} sind stark reduziert, die Diffusion ist eingeschränkt. Liegt gleichzeitig eine COPD vor, finden sich zusätzlich Zeichen einer obstruktiven Ventilationsstörung (Reduktion der FEV_1). Bereits bei geringer körperlicher Belastung (etwa 80 Watt auf dem Fahrrad oder Laufband) fällt der PaO_2 ab. Bei der Bildgebung eignet sich insbesondere die thorakale HRCT (bei einer Übersichtsaufnahme des Röntgen-Thorax werden die morphologischen Veränderungen meist unterschätzt). Laborchemisch ist vor allem an einen α1-Pi-Mangel zu denken, wenn das Lungenemphysem bei einem Patienten vor dem 50. Lebensjahr auftritt. Einen Hinweis kann hier die Serumelektrophorese liefern: Es fehlt die α1-Globulin-Zacke. α1-Pi-Konzentrationen unter 90 mg/dl sind suspekt für einen hereditären α1-Pi-Mangel. In diesem Fall sollte eine Phänotypisierung erfolgen. Eine Untersuchung aller Familienmitglieder sollte sich anschließen, gefolgt von einer genetischen Beratung.

Diagnostik: Auskultatorisch findet sich ein leises Atemgeräusch mit Giemen und Brummen. Es entwickelt sich ein Fassthorax. Die Spirometrie und das thorakale CT liefern weitere Hinweise auf ein Lungenemphysem. Laborchemisch ist an einen α1-Pi-Mangel zu denken.

Therapie und Prognose: Entscheidend ist der **Rauchverzicht**, auch alle anderen inhalativen Noxen (z. B. am Arbeitsplatz) sind strikt zu meiden. Die Therapie richtet sich bei vorliegender COPD nach den jeweiligen Schweregraden. Bei schwerem α1-Pi-Mangel (d. h. bei PiSZ, PiZZ und PiNull) erfolgt eine Substitution mit α1-Pi i. v. Wegen der kurzen Halbwertszeit sind wöchentliche Gaben erforderlich. Wird die Diagnose des angeborenen α1-Pi-Mangels bereits im Kindesalter gestellt und eine Substitutionstherapie eingeleitet, ist die Prognose heute gut.

Therapie und Prognose: Entscheidend ist der **Rauchverzicht**. Die Therapie wird nach den Leitlinien der COPD durchgeführt. α1-Pi-Substitution bei schwerem α1-Pi-Mangel. Bei angeborenem α1-Pi-Mangel ist die Prognose bei früher Diagnose und α1-Pi-Substitution gut.

5.4 Bronchiektasen (nicht zystische Fibrose assoziiert)

5.4 Bronchiektasen (nicht zystische Fibrose assoziiert)

► Definition. Bronchiektasen gehören zu den chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Atemwege. Es handelt sich um irreversible zylindrische oder sackförmige Erweiterungen der Bronchialwände. Zur Abgrenzung der zum Teil sehr großen Bronchiektasen bei zystischer Fibrose werden die Bronchiektasen anderer Ursache als Non-CF-Bronchiektasen bezeichnet.

► Definition.

Epidemiologie: Durch Impfungen und frühzeitige gezielte Antibiotikatherapien ist die Bronchiektasie heute eher eine seltene, durch häufige thorakale CT-Untersuchungen aber öfter erkannte Erkrankung.

Epidemiologie: heute eher eine seltene Erkrankung.

Ätiopathogenese: Bronchiektasen gehen auf eine Vielzahl angeborener und erworbener Ursachen zurück (Tab. **C-5.4**). Angeborene Bronchiektasen können infolge einer **alveolären Fehlbildung** bereits bei Geburt vorhanden sein. Meist entstehen Bronchiektasen aber aufgrund einer **Störung der mukoziliären Clearance**. Infolge der gestörten Bronchialreinigung staut sich das Bronchialsekret, was häufige Infektionen, eine bakterielle Besiedlung (häufig spezielles Keimgemisch aus Bakterien und Pilzen: Pseudomonaden + Aspergillen) und chronische bronchiale Entzündungen zur Folge hat. Bei zentralen Bronchiektasen sollte als Ursache an eine exogen-allergische Aspergillose gedacht werden. In den letzten Jahren ist die Bedeutung von Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien zunehmend erkannt worden. Dies führt zu einer Zerstörung der Schleimhaut und im weiteren Verlauf zu Ausbuchtungen der Bronchialwände. Die Erweiterung der Bronchien erschwert zusätzlich die Entleerung des Bronchialsekretes, wodurch wiederum Infektionen begünstigt werden und ein chronisch fortschreitender Krankheitsverlauf entsteht (Circulus vitiosus).

Ätiopathogenese: Angeborene Bronchiektasen sind **alveoläre Fehlbildungen.** Meist entstehen Bronchiektasen durch eine **Störung der mukoziliären Clearance** (Tab. **C-5.4**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-5.4

C-5.4 Ursachen von Bronchiektasen

angeborene Ursachen	■ Mukoviszidose ■ Immundefekte (Antikörpermangelsyndrom) ■ primäre Ziliendyskinesie ■ alveoläre Fehlbildung
erworbene Ursachen	■ rezidivierende Infekte der unteren Atemwege (häufigste Ursache) ■ Bronchusstenosen durch Fremdkörper oder Tumoren ■ Narbenbildungen nach Abheilung von Pneumonien oder Tbc

Klinik und Komplikationen: Typisch sind Husten mit großen Mengen eitrigen Sputums („maulvolle Expektorationen"). Atelektasen, Lungenabszesse, Pleuraempyeme und septische Embolien stellen mögliche Komplikationen dar.

Diagnostik: Bei der Auskultation sind grobblasige RG und Brummen zu hören. Die sichere Diagnose erfolgt durch die **thorakale HRCT** (Abb. **C-5.4**) indiziert. **EKG** und **Echokardiografie** dienen der Diagnostik eines Cor pulmonale.

Bei der **Labordiagnostik** sollte eine Sputumdiagnostik erfolgen und Ursachen wie Immundefekte, Mukoviszidose und primäre Ziliendyskinesie ausgeschlossen werden.

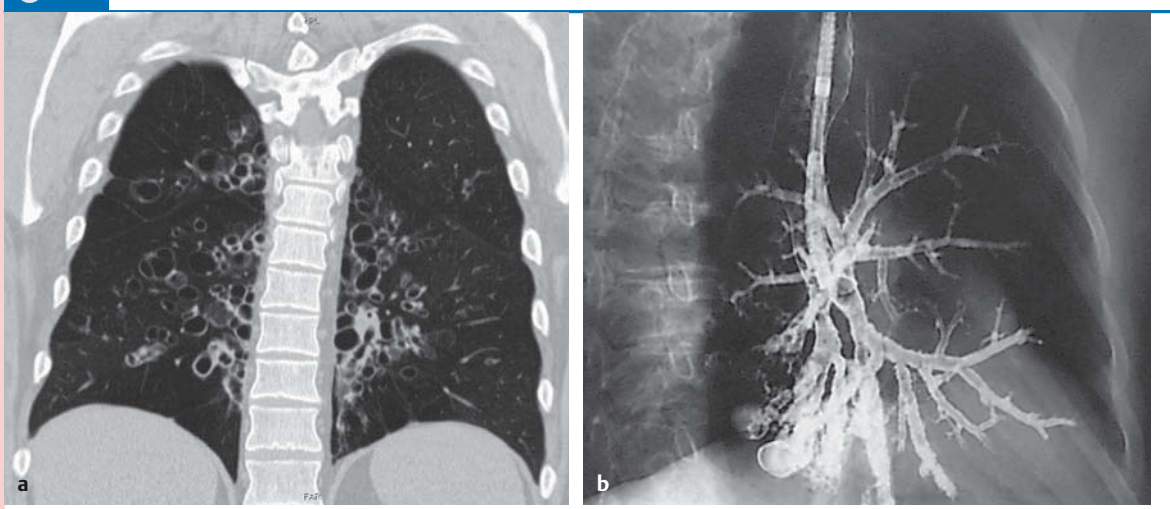
Therapie: Wichtige Maßnahmen sind die **Sekretelimination** und die **Infektvorsorge** bzw. **-behandlung.** Mögliche Grundkrankheiten sollten frühzeitig therapiert werden.

Klinik und Komplikationen: Typisch, aber nicht zwingend vorhanden ist ein massiver **Husten** mit reichlichem **Auswurf** („maulvolle Expektorationen") am Morgen nach dem Aufstehen. Das Sputum ist **eitrig** und hat einen unangenehm **fötiden Geruch**. **Hämoptysen** (blutiger Auswurf) sind keine Seltenheit.
Sekretpfröpfe können zu **Atelektasen** führen. **Lungenabszesse** und **Pleuraempyeme** kommen vor. **Septische Embolien** z. B. ins Gehirn sind eine Seltenheit.

Diagnostik: Das typische klinische Bild (Sputumdiagnostik) und die **körperliche Untersuchung** sind wegweisend. Bei der Auskultation sind grobblasige Rasselgeräusche und Brummen zu hören. Im späteren Krankheitsverlauf sind Zyanose, Einsatz der Atemhilfsmuskeln, Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger als Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz erkennbar (**Blutgasanalyse!**). Ein Röntgen-Thorax unterschätzt das Ausmaß einer Bronchiektasie. Die endgültige Diagnosesicherung erfolgt über die **thorakale HRCT** (Abb. **C-5.4**). Im Längsschnitt sind die verdickten Bronchialwände als parallele Strukturen („Schienenphänomen") erkennbar, im Querschnitt stellen sie sich als Ringstruktur dar, welcher die zugehörige Pulmonalarterie mit kleinerem Durchmesser anliegt („Siegelringphänomen"). Eine **Bronchografie** ist nur in Ausnahmefällen erforderlich. **EKG** und **Echokardiografie** dienen der Diagnostik eines Cor pulmonale.
Im Rahmen der **Labordiagnostik** sollten eine Sputumdiagnostik mit Antibiogramm und eine Abklärung der Ursachen erfolgen. Ausgeschlossen werden sollten Immundefekte (Immunglobulinbestimmung, Lymphozytenpopulationen im Blut), eine Mukoviszidose (S. 385) und eine primäre Ziliendyskinesie (Nasenschleimhautprobe).

Therapie: Die therapeutischen Maßnahmen bestehen in der regelmäßigen **Sekretelimination** und der **Infektvorsorge** bzw. **-behandlung**, um einer Progredienz der Erkrankung entgegenzuwirken. Von Bedeutung ist darüber hinaus die möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie verschiedener Grundkrankheiten, z. B. eines Immunglobulinmangels.

C-5.4 Bronchiektasen



a **Thorakale CT** (koronare Rekonstruktion, dorsale Lungenabschnitte): Vorwiegend zentral liegende zystische Bronchiektasen, die teilweise sekretgefüllt sind.
b **Bronchografie:** Kranial ist das flexible Bronchoskop zu erkennen, über welches das Kontrastmittel selektiv in den Bronchus appliziert wurde. Rechts basal sind normale Bronchien dargestellt, links basal sind vorwiegend zylindrische Bronchiektasen sichtbar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Als primäre Maßnahme muss eine tägliche **„Bronchialtoilette“** (Bronchialpflege) erlernt und durchgeführt werden, um den Sekretabfluss zu erleichtern (kann bis zu 1 h in Anspruch nehmen). Diese beinhaltet die Verflüssigung des Bronchialsekrets durch **Inhalation** (z. B. Bronchodilatatoren, höherprozentige Kochsalzlösung), anschließend die Mobilisierung des Sekrets durch interne Perkussion (z. B. Flutter-Ventil) und schließlich das Abhusten in einer Körperhaltung, die den Sekretabfluss erleichtert (**Dränagelagerung** entsprechend der Schwerkraft je nach Lokalisation der Bronchiektasie). Bestimmte **physiotherapeutische Atemtechniken** können das Abhusten effektiver gestalten und die Thoraxmobilität erhalten. Von besonderer Bedeutung ist das regelmäßige körperliche Training, das zu einer deutlich verbesserten Sekretmobilisation und Clearance der Lunge führt.

Die tägliche **„Bronchialtoilette“** mit Inhalationen und Abhusten in Dränagelagerung, autogene Drainage und regelmäßige körperliche Bewegung ist die Basis der Sekreteliminierung.

Die häufigen bakteriellen Exazerbationen machen eine gezielte **Antibiotikatherapie** nach Antibiogramm notwendig. Als kalkulierte Anfangstherapie empfiehlt sich ein Fluorchinolon über 3 Wochen: Bei bekanntem Pseudomonasbefall Azlocillin + Tobramycin oder Piperacillin + Tobramycin oder Ceftazidim + Tobramycin je nach Resistenzlage. In schweren Fällen führt man prophylaktisch eine intermittierende i. v. Antibiose durch, um die Zahl der Exazerbationen zu reduzieren. Eine andere Möglichkeit ist die tägliche Antibiotika-Inhalation (z. B. Tobramycin, neuere Entwicklungen mit Levofloxacin, Amikacin u. a.) zur Prophylaxe.

Die häufigen bakteriellen Exazerbationen erfordern eine gezielte **Antibiotikatherapie** nach Antibiogramm.

Bei Antikörpermangelsyndrom sollte man durch eine **IgG-Substitution** (i. v.) die Serum-IgG-Konzentration in den Bereich der unteren Sollwertgrenze anheben.

Bei Antikörpermangelsyndrom sollte eine **IgG-Substitution** durchgeführt werden.

Eine **operative Behandlung** (Segmentresektion oder Lobektomie) kommt nur bei komplizierten Fällen infrage und ist beispielsweise bei unstillbarer Hämoptyse oder bei Entwicklung eines Aspergilloms indiziert. In seltenen Fällen, bei schweren Verläufen sollte frühzeitig die Indikation einer Lungentransplantation überprüft werden.

Eine **operative Behandlung** (Segmentresektion oder Lobektomie) kommt nur bei komplizierten Fällen infrage.

Prognose: Durch die heute mögliche effektive Bronchialpflege und Antibiotikatherapie hat sich die Lebenserwartung bedeutend verbessert und ist selten eingeschränkt.

Prognose: Die Lebenserwartung ist selten eingeschränkt.

5.5 Mukoviszidose

5.5 Mukoviszidose

► Synonym. zystische Fibrose (CF).

► Synonym.

► Definition. Die Mukoviszidose ist eine erbliche Funktionsstörung exokriner Drüsen, bei der vor allem die Lunge und die Bauchspeicheldrüse betroffen sind.

► Definition.

Epidemiologie: Mukoviszidose ist die häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit in West- und Mitteleuropa. In Deutschland leben etwa 6000–8000 CF-Kranke.

Epidemiologie: häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit in West- und Mitteleuropa.

Ätiopathogenese: Die Mukoviszidose wird autosomal-rezessiv vererbt. Aufgrund eines **Defekts des CFTR-Gens** (CFTR = cystic fibrosis transmembran conductance regulator) auf Chromosom 7 kommt es zu einer **Störung der Chlorid-Sekrektion** in den exokrinen Drüsen. Es wird ein hoch visköses Sekret produziert, das kaum abtransportiert werden kann und die Sekretgänge der Organe verstopft. Im weiteren Verlauf werden die Organe teils **zystisch**, teils **fibrotisch** umgebaut und verlieren langfristig ihre Funktion. Es können alle Organe betroffen sein, die Schleimhäute aufweisen, z. B. Atmungsorgane, Darm, Pankreas (Tab. **C-5.5**).

Ätiopathogenese: Die Mukoviszidose wird autosomal-rezessiv vererbt (**Defekt des CFTR-Gens**). Es kommt zu einer **Störung des Chlorid-Transports**, die zur Bildung eines hoch viskösen Sekrets führt. Alle Schleimhäute können betroffen sein.

Klinik: Im Vordergrund stehen die Beschwerden durch krankheitsbedingte Veränderungen an Lunge und Pankreas, da diese den Verlauf der Erkrankung bestimmen. In Tab. **C-5.5** sind die typischen klinischen Zeichen der einzelnen Organbereiche dargestellt.

Klinik: Im Vordergrund stehen die Beschwerden der Lunge und des Pankreas (Tab. **C-5.5**).

Diagnostik: Wichtig ist die frühe Diagnose, möglichst im ersten Lebenshalbjahr. Hinweise auf eine Mukoviszidose geben Mekoniumileus, Gedeihstörungen, Fettstühle, Meteorismus, Obstipation, rezidivierende Bronchitiden, Pneumonien, ggf. auch ein auffallender Salzgeschmack der Haut. Die Diagnose wird gesichert durch den **Pilokarpin-Iontophorese-Schweißtest** (Cl^--Konzentration > 70 mmol/l), in Zweifelsfällen auch über eine **transepitheliale Potenzialdifferenz** an der Nasenschleimhaut (Werte bis –80 mV) und über eine **Genanalyse**. Bei jedem neu aufgedeckten Fall muss die Familie untersucht und eine genetische Beratung durchgeführt werden.

Diagnostik: Die Diagnose wird gestellt durch:
- Schweißtest
- transepitheliale Potenzialdifferenz
- Genanalyse.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-5.5 Häufige Organmanifestationen bei Mukoviszidose

Organ	Klinik
Atmungsorgane	▪ chronischer Husten, Auswurf, Dyspnoe, evtl. Zyanose ▪ rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien, Bronchiektasen, Lungenemphysem Atelektasen ▪ Komplikationen: respiratorische Insuffizienz, Cor pulmonale, Pneumothorax (durch die Traktionskräfte) ▪ allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ▪ diffuse Panbronchiolitis ▪ chronische Rhinosinusitis mit/ohne Nasenpolypen
Pankreas (endokrin, exokrin)	▪ chronische Pankreatitis mit Steatorrhö, Maldigestion, Wachstumsretardierung und Gewichtsverlust ▪ Diabetes mellitus im Erwachsenenalter (durch reduzierte Insulinproduktion)
Haut	▪ auffallender Salzgeschmack der Haut (durch erhöhten NaCl-Gehalt im Schweiß)
Darm	▪ Mekoniumileus bei Neugeborenen ▪ DIOS (Distales-Intestinales-Obstruktionssyndrom) des Erwachsenen
Gallenwege	▪ Gallenkoliken (Cholelithiasis) ▪ sklerosierende Cholangitis
Leber	▪ fokal biliäre oder multilobuläre Zirrhose und/oder portaler Hypertension
Samenleiter, Nebenhoden, Tubenepithel	▪ Infertilität (Männer), verminderte Fertilität (Frauen)

Therapie: Die **Bronchialpflege** und die **antibiotische Behandlung** der Infekte sind die entscheidenden Therapiemaßnahmen.

Therapie: Eine Heilung der Mukoviszidose ist derzeit nicht möglich. Dennoch können die Beschwerden stark gemildert werden. Bei pulmonaler Manifestation stehen die regelmäßige **Bronchialpflege** (S. 385) und die **antibiotische Behandlung** der Infekte im Vordergrund. Ein wesentlicher Teil der Therapie ist die Sport- und Trainigstherapie, die zu einer Verbesserung der Sekretmobilisation führt und pulmonale Exazerbationen verhindern kann. Bei Hypoxämie besteht die Indikation zur **O_2-Langzeittherapie**, bei respiratorischer Insuffizienz die nichtinvasive Beatmung. Als letzte Therapiemöglichkeit bleibt die doppelseitige **Lungentransplantation**. Je nach Organmanifestation folgen weitere therapeutische Schritte (z. B. Substitution von Pankreasenzymen bei Pankreasinsuffizienz). Inzwischen stehen einige Medikamente, sogenannte CFTR-Aktivatoren zur Verfügung, die bei bestimmten Mutationen die Funktion des CFTR-Kanals stabilisieren und teilweise wieder herstellen können (z. B. Lumacaftor, Ivacaftor).

Prognose: Die Lebenserwartung liegt heute bei deutlich über 40 Jahren.

Prognose: Die Prognose der Mukoviszidosepatienten hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verbessert, vor allem hinsichtlich der metabolischen Probleme im Kindesalter. Die Lebenserwartung liegt heute bei über 40 Jahren. Die respiratorische Insuffizienz begrenzt aber nach wie vor die Lebenserwartung.

5.6 Asthma bronchiale

5.6 Asthma bronchiale

▶ Definition.

▶ Definition. Asthma ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die meist durch eine bronchiale Hyperreagibilität und/oder eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist und sich klinisch durch respiratorische Symptome (Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten) wechselnder Intensität und Häufigkeit äußern kann.
Dabei ist das Asthma charakterisiert durch das Auftreten von Atemproblemen (Husten, Luftnot) die sowohl in ihrere Stärke wie auch Häufigkeit varieren, besonders nachts und in den frühen Morgenstunden. Die Obstruktion der Atemwege ist in der Regel daher vollständig oder partiell reversibel. Es finden sich meist Hinweise auf eine chronische Entzündung der Atemwege und Umbauprozesse im Bereich der Atemwege, die in der Regel nicht das Lungenparenchym betreffen (im Gegensatz zur COPD).

Epidemiologie: Etwa 5 % der Kinder und Erwachsenen sind in Deutschland erkrankt.

Epidemiologie: In Deutschland beträgt die Prävalenz bei Kindern und Erwachsenen etwa 5 % der Bevölkerung. Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

5.6.1 Asthmaformen und deren Ätiologie

Es werden unterschiedliche, sich teilweise überlappende Phänotypen diskutiert:
- allergisches (extrinsisches) versus nicht allergisches (intrinsisches) Asthma
- „type-2-high“ versus „type-2-low“ Asthma
- eosinophiles versus nicht eosinophiles Asthma
- Cough-variant Asthma ("Husten als Asthma-Äquivalent")
- Sowie sonstige besondere Asthmaformen:
  - Asthma bei Aspirinintoleranz ("aspirin-exacerbated airway disease“ [AERD])
  - Anstrengungsasthma („exercise-induced asthma“)
  - Asthma und Sensibilisierung gegen Pilzantigene (allergische bronchopulmonale Aspergillose [ABPA]).

Klinisch wird, nicht zuletzt wegen der Therapiemöglichkeiten durch Biologika, das „schwere Asthma“ besonders betrachtet.

Häufig, aber nicht immer, lässt sich ein **Trigger einer Asthmasymptomatik benennen**, der allergischer oder nicht allergischer Genese sein kann. Aus der Perspektive der Therapie sind vorallem die Unterscheidung in allergisch – nicht allergisch, eosinophil – nicht eosonophil und schweres und nicht schweres Asthma bronchiale von Bedeutung.

Allergisches Asthma

Das allergische Asthma (auch als extrinsisches, exogenes Asthma bezeichnet) kann bereits ab dem 2.–3. Lebensjahr auftreten und ist oft mit Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma, Enteritis und Dermatitis (**Atopiker**) kombiniert. Die häufigsten Auslöser sind **Inhalationsallergene** wie Pollen frühblühender Bäume (Hasel, Erle, Birke), Gräser- (inkl. Getreide) und Kräuterpollen (z. B. Spitzwegerich), Tierepithelien (v. a. von Katzen), Hausstaubmilbenkot und sehr selten Schimmelpilzsporen. Ferner kann ein Asthmaanfall auch durch **Nahrungsmittelallergene** (z. B. Nüsse) und berufsbedingte Allergene (**Berufsasthma**) wie z. B. Mehle (Bäcker), Holzstaub (Schreiner), Latex (medizinisches Personal), Isozyanate (Industriearbeiter, Maler) auslöst werden.

Das allergische Asthma beruht auf einer **IgE-vermittelten Reaktion**. Die Allergene binden an mastzellständige IgE-Moleküle, wodurch es zur Freisetzung verschiedener Mastzellmediatoren kommt (z. B. Histamin, Leukotriene). Die Folge ist eine sofortige Bronchokonstriktion, die sich klinisch mit den Symptomen eines Asthmaanfalls äußert (IgE-vermittelte **Sofortreaktion**). Bei häufigem Allergenkontakt entwickelt sich eine chronische Entzündung mit T-Lymphozyten und Eosinophilen, die auf den Allergenkontakt erst nach 6–8 Stunden reagieren (IgE-vermittelte **verzögerte Reaktion**). Die Folge ist eine chronische, sich selbst unterhaltende Entzündung (S. 389).

Nicht allergisches Asthma

Das nicht allergische Asthma (intrinsisches, endogenes Asthma) beginnt meist nicht vor dem Erwachsenenalter und wird durch unspezifische Reize ausgelöst, die auch beim allergischen Asthma zu einem Asthmaanfall führen können. Es wird bei entsprechender Disposition eine abnorme Reaktion auf Virusinfekte vermutet. Bei diesem Krankheitsbild kann zusätzlich eine chronische Sinusitis mit Polyposis nasi vorliegen.

Unspezifische Asthmaauslöser sind:
- respiratorische Virusinfektionen
- physikalische Reize wie kalte Luft, Dämpfe, Rauch, Nebel
- körperliche Anstrengung (Anstrengungsasthma)
- Stress, psychische Traumen, akute Hyperventilation
- inhalierte Noxen
- gastroösophagealer Reflux.

Auffällig sind eine Eosinophilie und eine Erhöhung des Gesamt-IgE ohne Allergennachweis.

Mischformen

Häufig liegen auch Mischformen aus beiden Asthmaformen vor. Oft geht ein jugendliches allergisches in ein nicht allergisches Asthma des Erwachsenen über.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.6.1 Asthmaformen und deren Ätiologie

Man unterscheidet folgende Asthmaformen:
- allergisches (extrinsisches) versus nicht allergisches (intrinsisches) Asthma
- „type-2-high“ versus „type-2-low“ Asthma
- eosinophiles versus nicht eosinophiles Asthma
- Cough-variant Asthma ("Husten als Asthma-Äquivalent")
- sowie sonstige besondere Asthmaformen.

Allergische und nicht allergische Trigger können einen Asthmaanfall auslösen.

Allergisches Asthma

Das allergische Asthma wird meist durch **Inhalationsallergene** ausgelöst. Auch **Nahrungsmittelallergene** und **berufsbedingte Allergene** sind seltenere Ursachen.

Es beruht auf einer IgE-vermittelten Sofortreaktion und einer IgE-vermittelten verzögerten Reaktion.

Nicht allergisches Asthma

Das nicht allergische Asthma wird durch unspezifische Reize ausgelöst. Es wird bei entsprechender Disposition eine abnorme Reaktion auf Virusinfekte vermutet.

Zu den **unspezifischen Asthmaauslösern** zählen z. B. respiratorische Virusinfektionen, physikalische Reize, körperliche Anstrengung, Stress, gastroösophagealer Reflux.

Mischformen

Häufig liegen Mischformen aus allergischem und nicht allergischem Asthma vor.

Eosinophiles und nicht eosinophiles Asthma

Abhängig vom Vorhandensein einer **eosinophilen Atemwegsentzündung** kann zwischen eosinophilem und nicht eosinophilem Asthma unterschieden werden. Die Unterscheidung ist vor allem aus **therapeutischen Gründen** wichtig, z. B. reagieren Patienten mit eosinophilem Asthma besser auch Biologika.

Eosinophiles und nicht eosinophiles Asthma

Je nachdem ob sich eine **eosinophile Atemwegsentzündung** nachweisen lässt, kann ein eosinophiles von einem nicht eosinophilen Asthma unterschieden werden. Dabei kann das nicht **eosinophile Asthma** in neutrophile oder pauci-granulozytäre (kein Nachweis einer Granulozytenvermehrung) **Subtypen** eingeteilt werden. Die verschiedenen Typen werden in erster Linie anhand des Nachweises von eosinophilen Granulozyten im Differenzialblutbild und der Untersuchung des Sputums definiert.

Die Einteilung in eosinophiles und nicht eosinophiles Asthma ist vor allem aus **therapeutischen Überlegungen** bedeutsam, da die **inhalativen Steroide** bei eosinophilem Asthma besser wirken und Patienten mit eosinophilen Asthma auf die neuen **Biologika** (wie Omalizumab, Mepolizumab u. a.) besser reagieren.

Schweres Asthma bronchiale

Beim schweren Asthma bronchiale werden **3 Untergruppen** unterschieden:

- **unbehandeltes schweres Asthma** ("untreated severe asthma")
- **schwierig zu behandelndes Asthma** ("difficult-to-treat asthma")
- **therapierefraktäres schweres Asthma** ("treatment-resistant severe asthma").

Schweres Asthma bronchiale

Ob das **sog. schwere Asthma ("severe asthma")**tatsächlich eine eigene Asthmaform ist oder ob es sich um schwere Verlaufsformen einer Asthmaerkrankung (unabhängig von den angesprochen Auslösern und Phänotypen) handelt, wird kontrovers diskutiert. Aus klinischer Sicht ist es jedoch bedeutsam, diesen schweren Verlauf zu erkennen und zu benennen, da sich daraus auch wesentliche therapeutische Konsequenzen ergeben.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet das schwere Asthma in **3 Untergruppen**:

- **unbehandeltes schweres Asthma** ("untreated severe asthma"): bedingt durch fehlende medikamentöse Therapie
- **schwierig zu behandelndes Asthma** ("difficult-to-treat asthma"): bedingt durch Incompliance, inkorrekte Medikamenteneinnahme, Komorbidität oder mangelnde Elimination von Triggern
- **therapierefraktäres schweres Asthma** ("treatment-resistant severe asthma"): fehlende Asthmakontrolle trotz korrekter Einnahme leitliniengerechter Basistherapeutika in höherer Dosis.

Weitere Asthmaphänotypen

Je nach Auslöser, zeitlichem Auftreten oder Symptomatik unterscheidet man weitere Asthmaphänotypen.

Anstrengungsasthma: Es wird durch maximale körperliche Belastung in trockener, kühler Umgebungsluft ausgelöst und tritt immer erst **nach** der Belastung (im cooling down) auf.

Medikamenteninduziertes Asthma:

- **Analgetikaasthma:** Auslöser sind alle NSAR, nicht jedoch Opioide
- **β-Rezeptoren-Blocker-induziertes Asthma:** Auslöser sind β-Rezeptoren-Blocker (i. v., Tabletten, Augentropfen).

Saisonales Asthma und Cough-Variant-Asthma (S. 389).

Weitere Asthmaphänotypen

Je nach Auslöser, zeitlichem Auftreten oder im Vordergrund stehender Symptomatik unterscheidet man weitere Asthmaphänotypen, die im Rahmen einer Asthmaerkrankung auftreten können.

Anstrengungsasthma (exercise-induced asthma, EIA): Es wird durch maximale körperliche Belastung in trockener, kühler Umgebungsluft ausgelöst und tritt immer erst **nach** der Belastung (im cooling down) auf. Dazu müssen länger als 5 Minuten wenigstens 80 % der $V'O_2max$ geleistet werden, d. h. Patienten mit dauerhafter Atemwegsobstruktion sind dazu gar nicht in der Lage. EIA kann durch Intervallbelastung umgangen werden. Unter EIA leiden viele Kinder und junge Erwachsene mit intermittierendem oder leichtem Asthma. Nicht verwechselt werden darf es mit einem Asthma **unter** Belastung, bei dem der Atemwegsfluss schon vorher limitiert war.

Medikamenteninduziertes Asthma: Es gibt 2 wichtige Formen.

- Das **Analgetikaasthma** ist eine Form der Analgetikaintoleranz und tritt fast immer bei Patienten mit endogenem Asthma auf. An der Auslösung sind alle NSAR, aber nicht die zentral wirkenden Analgetika beteiligt. Häufig haben diese Patienten andere nicht allergische Unverträglichkeiten von z. B. Alkoholika, Käse, Schokolade oder Farbstoffen.
- Das **β-Rezeptoren-Blocker-induzierte Asthma** wird nicht nur durch i. v. Applikation oder Tabletten ausgelöst, sondern auch durch β-Rezeptoren-Blocker-Augentropfen. β-Rezeptoren-Blocker haben als übliche Wirkung eine leichte Bronchienverengung, die beim Gesunden gering ausgeprägt ist und keine Symptome verursacht. Bei Patienten mit Asthma führen auch „selektive" β-Rezeptoren-Blocker unter Umständen zu einem schweren Anfall.

Saisonales Asthma und **Cough-Variant-Asthma** (S. 389).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Patienten mit COPD vertragen β-Rezeptoren-Blocker meist gut, für Asthmapatienten sind sie kontraindiziert.

5.6.2 Pathogenese

Von zentraler Bedeutung ist die **chronische Entzündungsreaktion** der Bronchialwand, bei der Mastzellen, Eosinophile und T-Lymphozyten sowie verschiedene Entzündungsmediatoren (z. B. Leukotriene, Histamin, Zytokine) eine wichtige Rolle spielen.

Typisch für ein Asthma ist die **bronchiale Hyperreaktivität** (BHR), die mit einer Überempfindlichkeit gegen zahlreiche unspezifische, nicht allergene Reizstoffe einhergeht. Sie löst über **Mediatoren** der Entzündungszellen oder auf **nervalem Weg** (N. vagus) nicht allergiebedingte Asthmaanfälle aus. Die bronchiale Hyperreaktivität ist wahrscheinlich genetisch bedingt und wird bei entsprechender Disposition durch Entzündung zum Vorschein gebracht und unterhalten.

Die **bronchiale Obstruktion** bzw. die Limitierung des Atemflusses wird durch folgende Mechanismen ausgelöst (klassische Asthmatrias nach Virchow):

- **Bronchospasmus** (akute Bronchokonstriktion)
- **Hypersekretion** (erhöhte Viskosität)
- **Ödem** und **Schwellung** der Schleimhaut.

Nach heutiger Auffassung stehen der **Bronchospasmus** durch Entzündungsmediatoren und die **bronchiale Hyperreaktivität** zusammen mit der entzündlichen **Schleimhautschwellung** ganz im Vordergrund. Eine nennenswerte Hypersekretion tritt nur im Asthmaanfall (nie im Intervall) auf. Typisch ist hier die Produktion eines sehr zähen, glasigen Sekrets, das kaum abgehustet werden kann.

5.6.3 Klinik und Komplikationen

Typisch ist die **anfallsartige Atemnot**, meist mit Husten, exspiratorischem Stridor (Giemen und Pfeifen) und Engegefühl im Thorax. Bei Vorliegen einer Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen (z. B. gegen Pollen) können die asthmatischen Beschwerden auf eine bestimmte Jahreszeit begrenzt sein (**saisonales Asthma**). Eine Gruppe von Patienten klagt ausschließlich über Husten und gibt keine Atemnot an (sog. **Cough-Variant-Asthma**). Aufgrund dessen wird die Diagnose häufig erst spät oder gar nicht gestellt. Im Intervall sind Asthmapatienten meist beschwerdefrei. Bei fortgeschrittenem Asthma kann sich eine persistierende Belastungs- oder Ruhedyspnoe einstellen. Im Rahmen eines Asthmaanfalls kann es zu einer funktionellen Überblähung der Lunge kommen, zu einem **Volumen pulmonum auctum**.

Der **Status asthmaticus** bezeichnet einen schweren, potenziell lebensbedrohlichen Asthmaanfall. Trotz Inhalation bronchodilatatorischer Dosieraerosole nimmt die Bronchokonstriktion innerhalb von Minuten oder Stunden zu. Es kommt zu einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz. Eine schwere respiratorische Insuffizienz, die je nach Schwere lebensbedrohlich ist.

▶ Merke. Viele Patienten haben **nächtliche Asthmaanfälle** nach 3 Uhr morgens. Grund hierfür könnte sein, dass zu diesem Zeitpunkt der Adrenalinspiegel am niedrigsten und der Vagotonus am höchsten ist, was zur Bronchokonstriktion führen kann.

5.6.4 Diagnostik

Allgemeine Diagnostik

Folgende Symptome und auslösende Faktoren sollten bei der **Anamnese** erfragt werden:

- **typische Symptomatik** mit wiederholter anfallsartiger Atemnot (Häufigkeit, Symptome nachts/tagsüber)
- Zusammenhang mit **allergenen** oder **nicht allergenen Auslösern**, jahreszeitliche Variabilität, berufs-, tätigkeits- oder umgebungsbezogene Auslöser
- **positive Familienanamnese** (Allergie, Asthma).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke.

5.6.2 Pathogenese

Von zentraler Bedeutung ist die **chronische Entzündungsreaktion** der Bronchialschleimhaut.

Typisch für ein Asthma ist eine **bronchiale Hyperreaktivität** (BHR) auf unspezifische, nicht allergene Reizstoffe.

Die bronchiale Obstruktion wird ausgelöst durch:
- **Bronchospasmus**
- **Hypersekretion**
- **Ödem** und **Schwellung**.

5.6.3 Klinik und Komplikationen

Typisch sind:
- anfallsartige Luftnot
- Husten
- giemende Atmung
- Engegefühl im Thorax.

Das **Volumen pulmonum auctum** bezeichnet eine funktionelle Überblähung der Lunge im Rahmen eines Asthmaanfalls.

Beim **Status asthmaticus** entwickelt sich in kurzer Zeit eine zunehmende Bronchokonstriktion, die zu einer respiratorischen Insuffizienz führen kann.

▶ Merke.

5.6.4 Diagnostik

Allgemeine Diagnostik

In der **Anamnese** sollte erfragt werden:
- typische Symptomatik
- allergene oder nicht allergene Auslöser
- positive Familienanamnese (Allergie, Asthma).

Die **körperliche Untersuchung** kann **im Intervall** völlig normal sein. **Im Asthmaanfall** zeigen sich ein exspiratorisches Giemen, ein verlängertes Exspirium, Tachypnoe und Tachykardie.

Die **körperliche Untersuchung** zeigt **im Intervall** meist normale Atemgeräusche und oft nur ein leises endexspiratorisches Giemen beidseits. Im **Asthmaanfall** sind ein exspiratorisches Giemen sowie ein Brummen und Pfeifen zu hören. Der Klopfschall ist bei tief stehendem Zwerchfell hypersonor. Das Exspirium ist deutlich verlängert und es bestehen Tachypnoe und Tachykardie. Oft kommt es zum Einsatz der Atemhilfsmuskulatur. Je nach Schwere des Anfalls können auch Zeichen einer Zyanose erkennbar sein.

► Merke.

► Merke. Im **schweren** und **lang dauernden Asthmaanfall** können die trockenen Rasselgeräusche aufgrund maximaler Lungenüberblähung und entsprechender Tachypnoe sehr leise sein oder fehlen (silent chest). Typische Zeichen, auf die geachtet werden muss, sind weiterhin: Sprechdyspnoe, paradoxe thorakale und abdominelle Atembewegungen, Senkung des systolischen Blutdrucks (Bradykardie), paradoxer Puls, Atemfrequenz > 25/min, Herzfrequenz > 120/min (akute Lebensgefahr!).

Diagnostik im Asthmaanfall

Die Diagnose wird mithilfe der **Anamnese** und der **körperlichen Untersuchung** gestellt. Hilfreich sind weiterhin die **Peak-Flow-Messung** und die **Blutgasanalyse**.

Diagnostik im Asthmaanfall

Die Diagnose wird mithilfe der **Anamnese** und der **körperlichen Untersuchung** gestellt (s. o.). Falls vorhanden ist eine **Peak-Flow-Messung** zur Einschätzung des Schweregrades hilfreich. Ein PEF unter 100 l/min weist dabei auf einen schweren Verlauf hin. In der **Blutgasanalyse** findet man häufig eine Hypoxämie und eine Hyperkapnie; vor allem die Hyperkapnie ist ein lebensbedrohliches Zeichen, da es für eine Erschöpfung der Atemmuskulatur spricht. Röntgen-Thorax-Übersicht, EKG und Echokardiografie dienen dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen.

Diagnostik im Intervall

Lungenfunktionsanalyse:
- **Spirometrie, Ganzkörperplethysmografie:** FVC, FEV_1, PEF, MEF_{50} sind erniedrigt, RV und Resistance erhöht
- **Bronchospasmolysetest:** akute Reversibilität mit Anstieg der FEV_1 > 15 %
- **Methacholintest:** Abfall der FEV_1 > 20 %, Anstieg der Resistance > 100 %
- **Peak-Flow-Protokoll:** zirkadiane Schwankungen > 20 % (Abb. **C-5.5**).

Labor: Blutgasanalyse, Eosinophilie.

Allergiediagnostik: spezielle Anamnese, Hauttestung, Serum-IgE, ggf. inhalative Provokationstestung.

Röntgen-Thorax-Übersicht (Abb. **C-5.5b**) und **EKG:** Ausschluss von Differenzialdiagnosen.
Das Asthma bronchiale wird in kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma eingeteilt (Tab. **C-5.6**).

Diagnostik im Intervall

Lungenfunktionsanalyse:
- **Spirometrie, Ganzkörperplethysmografie** (S. 353): Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung sind FVC, FEV_1, PEF und MEF_{50} erniedrigt, Residualvolumen (RV) und Resistance dagegen erhöht.
- **Bronchospasmolysetest** (S. 352): Er wird bei nachgewiesener Obstruktion durchgeführt und zeigt typischerweise eine gute Akut-Bronchospasmolyse (akute Reversibilität), d. h. einen Anstieg der FEV_1 um mehr als 15 % und mindestens um 200 ml.
- **Test auf unspezifische bronchiale Hyperreaktivität (Methacholintest):** Dieser Test ist indiziert, wenn die vorherigen Untersuchungen keine obstruktive Ventilationsstörung erkennen lassen. Typisch für Asthma ist ein Abfall von FEV_1 um wenigstens 20 % und ein Anstieg der Resistance um wenigsten 100 %.
- **Peak-Flow-Protokoll:** Die Messungen sollten am Morgen (meist niedrigste Werte) und am Abend (meist höchste Werte) erfolgen. Zirkadiane Schwankungen im Peak-Flow über 20 % sind typisch für ein (nicht behandeltes) Asthma (Abb. **C-5.5**).

Labor: Eine arterielle **Blutgasanalyse** wird zum Ausschluss einer respiratorischen Insuffizienz durchgeführt. Das Differenzialblutbild (auch wiederholt) ist essenziell um ein **eosinophiles Asthma** (> 300 Eosinophile/µl) zu erkennen.
Allergiediagnostik: spezielle Anamnese (bekannte Allergien/Auslöser), Hauttestung (z. B. Prick-Test), Serum-IgE-Bestimmung (Gesamt-IgE und spezifische IgE erhöht). Eher selten wird eine inhalative Provokationstestung benötigt.

Röntgen-Thorax-Übersicht (Abb. **C-5.5b**) und **EKG** dienen dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen.
Die Ergebnisse der Diagnostik und der Therapie lassen eine **Einteilung** des Asthma bronchiale in kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma zu (Tab. **C-5.6**), die zur Orientierung genutzt wird.

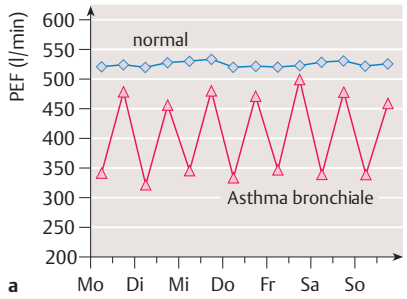
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

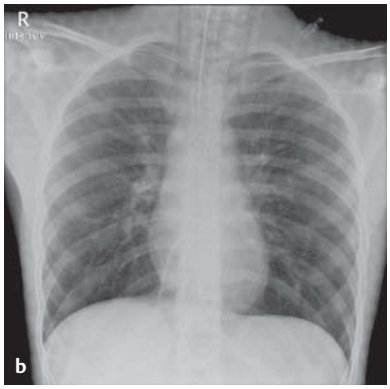
t to terms and conditions of license.

C-5.6 Festlegung der aktuellen Asthmakontrolle (der letzten 4 Wochen) (nach GINA 2016, mod. nach Quelle SII LL Asthma update 2017)

	kontrolliertes Asthma bei Kindern	kontrolliertes Asthma bei Erwachsenen	teilweise kontrolliertes Asthma	unkontrolliertes Asthma
			1 – 2 Kriterien erfüllt	mindestens 3 Kriterien erfüllt
Symptome tagsüber	keine	≤2 mal proWoche	>2 mal pro Woche	
Symptome nachts	keine	keine	jedes Symptom	
Bedarfsmedikation	keine	≤2 mal pro Woche	>2 mal pro Woche	
Aktivitätseinschränkung	keine	keine	jede Einschränkung	
FEV_1	normal	normal	vermindert	
Exazerbation	keine	keine	mindestens 1 mal pro Jahr	in der aktuellen Woche

C-5.5 Typisches Peak-Flow-Protokoll (a) und Röntgen-Thorax-Befund (b) bei Asthma bronchiale





a Peak-Flow-Protokoll eines Gesunden (blaue Kurve) und eines Patienten mit Asthma bronchiale (rote Kurve): Erhebliche PEF-Schwankungen innerhalb eines Tages sind typisch für ein unkontrolliertes Asthma. (aus: Baenkler H. et al.: Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme; 2015)

b Röntgen-Thorax-Übersicht im Asthmaanfall: tief stehende Zwerchfelle, erhöhte Strahlentransparenz, schlankes mittelständiges Herz. Zeichen für ein Volumen pulmonum auctum. (mit freundlicher Genehmigung von T. Nicolai, München)

5.6.5 Differenzialdiagnose

- Die häufigste Differenzialdiagnose ist die **COPD** (s. Tab. **C-5.2**). Bei und nach Belastung kommt es zur Atemnot, erst im Schweregrad 4 besteht eine Ruhedyspnoe.
- Akute Atemnotanfälle können auch durch das **Hyperventilationssyndrom** oder **Panikattacken** verursacht sein. Die Blutgasanalyse weist eine Hyperventilation nach (Hypokapnie).
- Eine Flussbehinderung in den oberen Atemwegen (z. B. bei **Fremdkörperaspiration**) führt ebenfalls zu anfallsartiger Atemnot: Wegweisender Befund ist der inspiratorische Stridor.
- Das Krankheitsbild der **Vocal Cord Dysfunction** führt zu einer in- oder exspiratorischen, anfallsartigen Atemnot, die ganz plötzlich von einem Atemzug auf den nächsten auftritt. Diese Kehlkopfmotilitätsstörungen dauern selten länger als 2–5 Minuten an. Die Patienten verspüren dabei Todesangst. Das Maximum des exspiratorischen Giemens bzw. des inspiratorischen Stridors ist ventral am Hals zu auskultieren, über der Lunge sind diese Nebengeräusche nur leise auskultierbar.
- **Interstitielle Lungenkrankheiten** verursachen eine schwere inspiratorische Belastungsdyspnoe. Atemnotanfälle in Ruhe oder nachts kommen nicht vor.
- Im Rahmen einer **Linksherzinsuffizienz** kommt es zur Belastungsdyspnoe, später Ruhedyspnoe. Mit der Entwicklung eines Lungenödems kann es auch zu Atemnotanfällen in Ruhe kommen, insbesondere im Liegen, s. Kap. Herzinsuffizienz (S. 99).

5.6.6 Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Ziel der Therapie ist es, eine Kontrolle des Asthmas zu erreichen und möglichst andauernd zu erhalten. Bei einem gut kontrollierten Asthma sind die Patienten am Tag und in der Nacht beschwerdefrei. Eine adäquate Therapie erlaubt auch eine normale körperliche Belastung und erfordert nicht den Einsatz von Notfallsprays (schnell wirkende β_2-Adrenergika). Die Lungenfunktionsanalyse ist normal, es kommt nicht zu Exazerbationen.

5.6.5 Differenzialdiagnose

- Die häufigste Differenzialdiagnose ist die **COPD** (s. Tab. **C-5.2**).
Weitere Erkrankungen, die zu Atemnot führen und differenzialdiagnostisch in Betracht kommen, sind:
- Hyperventilationssyndrom oder Panikattacken
- Fremdkörperaspiration
- Vocal Cord Dysfunction
- interstitielle Lungenkrankheiten
- Linksherzinsuffizienz.

5.6.6 Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Ziel der Therapie ist es, eine Kontrolle des Asthmas zu erreichen und möglichst andauernd zu erhalten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

- **Reizabschirmung** (z. B. Allergenkarenz)
- **Hyposensibilisierung**
- **Patientenschulung:** Umgang mit Triggern, Peak-Flow-Messung, Einsatz der Medikamente
- **krankengymnastische Atemtherapie:** Atem- und Hustentechniken
- Lungensportgruppen
- Aufenthalt in einem allergen- und schadstoffarmen Klima.

Medikamentöse Therapie

Zum Einsatz kommen Substanzen der Bedarfstherapie (**Reliever**) und der Dauertherapie (**Controller**).

Reliever-Medikamente

Controller-Medikamente

- inhalative Kortikosteroide
- lang wirksame inhalative β_2-Sympathomimetika
- Kombinationspräparate
- lang wirksame Anticholinergika
- Antileukotriene
- Biologika bei schweren Asthma (Anti-IgE, Anti-IL 5, Anti-IL 13, Anti-IL 4)
- Systemische Steroide

► Merke. Die Therapie des nicht schweren endogenen Asthmas unterscheidet sich im Wesentlichen nur dadurch von der des allergischen Asthmas, dass man keine Allergenkarenz oder Hyposensibilisierung durchführt. Bei schwerem Asthma werden je nach Asthmaform unterschiedliche Biologika eingesetzt.

- **Reizabschirmung** (z. B. Allergenkarenz, Meiden sämtlicher Trigger)
- **Hyposensibilisierung:** Bei jeder Allergieerkrankung der Atemwege, die nicht durch Karenz behoben werden kann, kommt diese spezifische Immuntherapie in Betracht. Ihr Einsatz bei Asthma bronchiale ist jedoch umstritten. Junge Patienten mit kurzer Dauer der Asthmaerkrankung, wenigen Allergenen (v. a. Pollenallergene) und wenigen unspezifischen Triggern weisen die größten Erfolge auf.
- **Patientenschulung:** Der Patient lernt, mit seinen individuellen Triggern umzugehen, die korrekte Peak-Flow-Messung (Deutung der Peak-Flow-Kurve) und die Medikamente richtig einzusetzen.
- **Krankengymnastische Atemtherapie:** Der Patient lernt die besten Atem- und Hustentechniken.
- **Lungensportgruppen:** Durch regelmäßigen Ausdauersport stabilisiert sich das Asthma.
- Der **Aufenthalt** in einem **allergen- und schadstoffarmen Klima** hat bei instabilem Asthma seine Berechtigung, wenn die multiplen Trigger anders nicht beherrschbar sind.

Medikamentöse Therapie

Zum Einsatz kommen Medikamente, deren Wirkung schnell eintritt (sog. **Reliever** → Bedarfstherapie) und Medikamente, die länger und vorbeugend wirken (sog. **Controller** → Dauertherapie).

Reliever-Medikamente

Schnell wirkende β_2-Adrenergika als Dosieraerosol sind die typische Bedarfstherapie (Salbutamol 100 µg, Fenoterol 100 µg, Terbutalin 250 µg).

Controller-Medikamente

Inhalative Kortikosteroide (z. B. 100–200 µg/Hub Beclomethason, 125–500 µg/Hub Fluticason, 200–400 µg/Hub Budesonid): Sie wirken antientzündlich und erzielen hohe Stoffkonzentrationen in den Bronchien bei niedriger systemischer Belastung. Allerdings wird der klinische Wirkeintritt erst nach einigen Tagen, das Optimum nach einigen Wochen erreicht. Daher eignen sie sich nicht für Anfallsbehandlung.
Lang wirksame inhalative β_2-Sympathomimetika (z. B. 25–50 µg/Hub Salmeterol, 6–12 µg/Hub Formoterol): Sie dürfen wegen der Gefahr einer Tachyphylaxie nur zusammen mit inhalativen Kortikosteroiden gegeben werden.
Kombinationspräparate: inhalative Kortikosteroide + lang wirksame inhalative β_2-Sympathomimetika (z. B. Formoterol + Budesonid; Salmeterol + Fluticason). Neue Medikamente aus diesen Substanzklassen mit längerer Wirkdauer werden in Kürze zugelassen.
Lang wirksame Anticholinergika: bei nicht kontrolliertem Asthma werden in Stufe 4 und 5 der Asthmatherapie lang wirksame Anticholinergika empfohlen (aktuell Tiotropium 2,5–5 µg).
Antileukotriene = Leukotrienantagonisten (z. B. Montelukast oral 10 mg; neue Medikamente aus diesen Substanzklassen werden in Kürze zugelassen): Sie sind schwach antientzündlich und bronchodilatatorisch wirksam. Sie können eine Asthmaerkrankung zusätzlich zur inhalativen Kortikosteroidtherapie stabilisieren.
Anti-IgE-Therapie: Der rekombinante humane IgE-Antikörper Omalizumab kommt als Zusatzbehandlung bei schwerem allergischem Asthma Asthma mit häufigen Exazerbationen zum Einsatz. Er kann die Erkrankung stabilisieren und eine Reduktion der oralen Kortikosteroidtherapie ermöglichen.
Anti-IL 5, Anti-IL 13, Anti-IL 4: Die neueren Biologika wie Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab zeigen beim schweren eosinophilen Asthma (allergisch und nicht allergisch) eine signifikante Reduktion der Exazerbationen, ermöglichen eine Reduktion bzw das Absetzten von systemischen Steroiden und verbessern die Lungenfunktion. Sie stellen eine effektive Erweiterung der Therapiemöglichkeiten beim Asthma bronch

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Theophyllin (Retardpräparat, 200–500 mg): Theophyllin besitzt praktisch keinen Stellenwert mehr in der Therapie des Asthma bronchiale. Es wirkt als schwacher Bronchodilatator (additiv zu β_2-Sympathomimetika) und verbessert die mukoziliare Clearance. Eine Indikation besteht lediglich bei Patienten, die die inhalative Therapie nicht durchführen können oder wollen. Theophyllin hat den Vorteil, dass es in der Situation der fehlenden inhalativen Therapie in retadierter Form über mehrere Stunden wirkt und daher auch die nächtlichen Beschwerden lindern kann. Eine Serumkonzentration (Talspiegel vor der nächsten Einnahme) von etwa 10 mg/l (± 5; ≙ 55,5 µmol/l) ist anzustreben. Wegen individuell unterschiedlicher Clearance und häufigen Nebenwirkungen, muss der Theophyllinspiegel überwacht werden.

Medikamentöse Asthmakontrolle

Grundsätzlich werden beim Erwachsene zwei Therapie Konzepte verfolgt: die "step down" und „step up"-Therapie. Diese Konzepte orientieren sich an den klinischen Beschwerden, um eine schnelle und sichere Kontrolle zu erhalten und dann die Therapie entsprechend anzupassen. Um die medikamentöse Therapie an das sehr variable Krankheitsbild anzupassen, beginnt man mit einer mittleren Therapiestufe (im Kontrollplan z. B. Stufe 2), d. h. mit einem niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroid und einem schnell wirksamen β_2-Sympathomimetikum. Im Verlauf einer Woche sollte eine deutliche Besserung eintreten. Bei jedem Patientenkontakt wird die Behandlung so angepasst, dass eine optimale Asthmakontrolle erreicht wird. Man orientiert sich an den folgenden 5 Stufen (Abb. **C-5.6**).
Falls man mit Therapiestufe 4 keine Asthmakontrolle erreicht, spricht man von schwer behandelbarem Asthma (difficult to treat asthma = Therapiestufe 5).

Medikamentöse Asthmakontrolle

Die Asthmatherapie wird fortlaufend angepasst, um eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (Abb. **C-5.6**).

▶ Merke. Ziel der Therapie ist es, eine optimale Asthmakontrolle zu erhalten. ▶ Merke.

C-5.6 Asthmatherapie (nach Asthma-Leitlinien, 2017)

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
1. Wahl		ICS (niedrige Dosis)	ICS/LABA (niedrige Dosis)	ICS/LABA (mittlere bis hohe Dosis)	additiv: • Tiotropium • Anti-IgE oder Anti-IL5
andere Option	niedrige ICS-Dosis erwägen	Leukotrien-antagonisten (LTRA)	• mittlere bis hohe ICS-Dosis • ICS + LTRA	• + Tiotropium • hohe ICS-Dosis ± LABA/LTRA	niedrigste effektive Dosis oraler Kortikoide
Bedarf	kurz wirksamer β-2-Antagonist		kurz wirksamer β-2-Antagonist oder ICS/Formenterol		

je nach Asthmakontrolle Intensivierung oder Reduktion der Therapie

ICS = inhalatives Kortikosteroid, LABA = lang wirksamer β-2-Antagonist, LTRA = Leukotrienantagonist, SABA = kurz wirksamer β-2-Antagonist

Therapie des schweren Asthmaanfalls (Status asthmaticus)

Der **Patient** kann folgende Maßnahmen ergreifen:
- mehrfache **Inhalation schnellwirksamer β_2-Sympathomimetika** (100–200 µg), am besten über eine Inhalierhilfe (Spacer), ggf. auch über einen Pressluftvernebler
- **orale Kortikosteroide** (ca. 50 mg Prednisolonäquivalent)
- atemerleichternde Körperhaltung (sitzend)
- **oral Theophyllintropfen** (ca. 200 mg) nur in Ausnahmefällen (Cave: kardiale Nebenwirkung).

Therapie des schweren Asthmaanfalls (Status asthmaticus)

Der **Patient** sollte β_2- Sympathomimetika inhalieren sowie oral Theophyllintropfen und Kortikosteroide einnehmen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Der **Notarzt** behandelt mit Sauerstoff, Kortikosteroiden i. v., β_2-Sympathomimetika s. c. oder langsam i. v. und Theophyllin i. v.

Wenn sich der Zustand im Laufe 1 Stunde nicht bessert, sollte ein **Notarzt** gerufen oder eine Notfallambulanz aufgesucht werden:

- 2–4 l/min **Sauerstoff** über eine Nasensonde
- **Kortikosteroide i. v.** (ca. 100 mg – Wiederholung nach 30 min, wenn keine Besserung)
- **β_2-Sympathomimetika** (250–500 µg) **s. c.** oder verdünnt langsam **i. v.** (auch über Pressluftvernebler)
- Ausreichend parenterale **Flüssigkeitszufuhr**, falls wegen der Atemnot nicht ausreichend getrunken werden kann (etwa 3 l warme Flüssigkeit am Tag).

Die Aufnahme auf einer **Intensivstation** ist erforderlich, wenn die Atemmuskulatur überstrapaziert wurde und die Hyperkapnie eine Beatmung erforderlich macht. Bei lebensbedrohlichen Asthmaanfall („near fatal asthma“) ist bei fehlender Beherrschbarkeit der Obstruktion mit Versagen der mechanischen Beatmung die Indikation für eine extrakorporale Decarboxlierung und Oxygenierung (ECMO-Therapie) gegeben.

Therapiekontrolle

Bei jeder Neueinstellung und auch bei jeder Verschlimmerung sollte ein **Peak-Flow-Protokoll** erstellt werden und der Therapieerfolg durch den Arzt regelmäßig kontrolliert werden.

Therapiekontrolle

Bei jeder Neueinstellung und auch bei jeder Verschlimmerung sollte über ein Vierteljahr hinweg ein **Peak-Flow-Protokoll** erstellt werden. Arzt und Patient können so den Therapieerfolg oder -misserfolg gut erkennen. Anfangs sollte der Patient einmal monatlich den Arzt aufsuchen, später reichen größere Abstände. Anamnese, körperliche Untersuchung und Lungenfunktionsanalyse werden erhoben und die jeweils notwendige Therapiemodifikation (Fünf-Stufen-Anpassung) festgelegt.

5.6.7 Prognose

Die Prognose des Asthma bronchiale ist sehr gut. Die Lebensqualität ist kaum eingeschränkt.

5.6.7 Prognose

Durch die Einführung der inhalativen Kortikosteroide und lang wirksamen β_2-Sympathomimetika ist das Asthma bronchiale heute eine sehr gut beherrschbare Erkrankung. Die Lebensqualität ist beim kooperativen Patienten kaum eingeschränkt. Die Lebenserwartung ist normal, Todesfälle sind sehr selten.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 22-jährige Patientin kommt gegen 4 Uhr morgens in die Notaufnahme. Sie leide schon seit 2 Tagen an zunehmender Luftnot beim Treppensteigen und auch vor allem nachts. Sie müsse so stark husten, dass sie keine Luft mehr bekomme. Seit 1 Woche sei sie erkältet und nehme ein Antibiotikum. Als Kind habe sie zwischen dem 5. und 13. Lebensjahr ein allergisches Asthma bronchiale gehabt, seither sei sie diesbezüglich beschwerdefrei gewesen.

Die Patientin fixiert den Schultergürtel und verwendet bei Ruheatmung die Atemhilfsmuskulatur. Es besteht eine Lippen- und Akrenzyanose. Das Exspirium ist verlängert. Die Auskultation ergibt ein bronchiales Atemgeräusch mit Giemen und Pfeifen als Nebengeräusche über allen Lungenabschnitten. Die Zwerchfelle stehen tief und sind wenig atemverschieblich. Atemfrequenz 22/min, Pulsfrequenz 112/min, Blutdruck normal.

Die Blutgasanalyse ergibt: PaO_2 58 mmHg, $PaCO_2$ 32 mmHg, pH 7,47. Pulsoxymetrie: SaO_2 89 %. Die Röntgen-Thorax-Übersicht zeigt ein Volumen pulmonum auctum, keine frischen pneumonischen Infiltrate. Im EKG findet sich eine Sinustachykardie 120/min, normaler Lagetyp, unauffällige Erregungsausbreitung und -rückbildung. Das Notfalllabor ist unauffällig, Peak Flow: 251 l/min (normal über 450).

Diagnose und Notfalltherapie: Exazerbation eines Asthma bronchiale durch einen Atemwegsinfekt. Wahrscheinlich Übergang von einem allergischen in ein endogenes Asthma. Monitoring auf der Überwachungsstation. Dort 100 mg Prednison i. v. alle 3 Stunden, Inhalation von 500 µg Salbutamol in 0,9 % NaCl alle 3 Stunden, Infusion von 3000 ml 0,9 % NaCl/24 h, Sauerstoff (3 l/min) über eine Nasensonde.

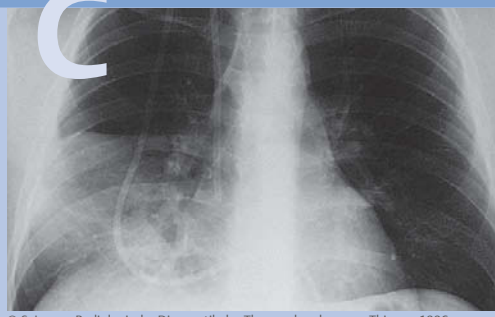
Verlauf: Nach 3 Stunden deutliche Besserung der Atemnot, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur nicht mehr erforderlich, pulsoxymetrisch SaO_2 (unter O_2-Zufuhr) 95 %. Am Mittag Verlegung auf Normalstation. Einleitung einer Dauertherapie mit einem schnell wirksamen β_2-Adrenergikum bei Bedarf sowie einem lang wirksamen β_2-Adrenergikum und inhalativen Kortikosteroid 2-mal täglich. Am 3. Tag Entlassung in beschwerdefreiem Zustand mit normaler Lungenfunktion und normalen Blutgasen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6 Erkrankungen des Lungenparenchyms

6.1 Allgemeines 395
6.2 Infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms 395
6.3 Nicht infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms (= interstitielle Lungenerkrankungen, ILD = diffuse Parenychmerkrankungen der Lunge, DPLD) 411



© S. Lange: Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen, Thieme; 1996

6.1 Allgemeines

6.1 Allgemeines

Das **Lungenparenchym** ist eine komplexe Struktur aus Gefäßendothelien, verschiedenen Arten von Bindegewebe und Alveolarepithel. Seine Aufgabe ist der Gasaustausch. Noxen können dort akute oder chronische Entzündungen verursachen, die nicht immer folgenlos abheilen, sondern durch Fehlreparatur zur Narbenbildung führen. Beides führt zur Gasaustauschstörung. Die Lungenparenchymerkrankungen lassen sich in **infektiöse** (z. B. Pneumonie) und **nicht infektiöse** Erkrankungen (interstitielle Lungenkrankheiten) einteilen.

6.2 Infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms

6.2 Infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms

6.2.1 Pneumonien

6.2.1 Pneumonien

▶ Definition. Pneumonien sind akute oder chronische Infektionskrankheiten der Lunge, die durch Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen oder Parasiten verursacht werden.

▶ Definition.

Einteilung: Frühere Einteilungen nach Erregern, radiologischem Befund oder Vorerkrankungen (Tab. **C-6.1**) bieten nicht genügend Sicherheit für die Therapieentscheidung in der Akutsituation. Deshalb hat sich die klinische Einteilung in **ambulant erworbene** Pneumonien (**CAP** = community-acquired pneumonia) und **nosokomiale** Pneumonien (**HAP** = hospital-acquired pneumonia) zusammen mit einer **Risikobeurteilung** zur Einteilung der Pneumonien durchgesetzt. In der S 3-Leitlinie zur Pneumonie (2016) wird noch zusätzlich die unter Immunsuppression erworbene Pneumonie als eigene Gruppe geführt.

Einteilung: Klinisch hilfreich ist die Unterscheidung in **ambulant erworbene (CAP)** und **nosokomiale (HAP)** Pneumonien mit einer zusätzlichen **Risikobeurteilung**.

▶ Merke. **CAP** sind Pneumonien, die **außerhalb des Krankenhauses** erworben werden. Als **HAP** dagegen werden Pneumonien bezeichnet, die **48 Stunden nach Krankenhausaufnahme** auftreten.

▶ Merke.

Eine Sonderform der HAP ist die Pneumonie des beatmeten Patienten (**VAP** = ventilator-associated pneumonia).

Eine Sonderform der HAP ist die Pneumonie des beatmeten Patienten (**VAP**).

C-6.1 Einteilungen der Pneumonien

Prinzip	Einteilung	klinische Bedeutung
Erreger	▪ bakterielle Pneumonie ▪ virale Pneumonie ▪ andere Erreger	für die akute Therapieentscheidung kommt der Erregernachweis meist zu spät
Röntgenbefund	▪ Lobärpneumonie ▪ Bronchopneumonie ▪ interstitielle Pneumonie ▪ Pleuropneumonie ▪ beidseitige Infiltrate ▪ Lungenabszess, Kaverne	wichtig für die Primärdiagnose und für Hinweise auf zusätzliche Risiken
Vorerkrankungen	▪ ohne Vorerkrankung: primäre Pneumonie ▪ mit Vorerkrankung: sekundäre Pneumonie	durch Risikoabschätzung ersetzt
Aufenthaltsort während der Infektion	▪ im Alltagsleben: ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ▪ im Krankenhaus: nosokomiale Pneumonie (HAP)	heute die sinnvollste klinische Einteilung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: In Deutschland liegt die Inzidenz der CAP bei ca. 300 000/Jahr. Die HAP entwickelt sich bei bis zu 1 % aller Patienten im Krankenhaus.

Epidemiologie: Die CAP ist die weltweit häufigste Infektionskrankheit. In Deutschland wird ihre Inzidenz auf über 400 000–500 000/Jahr geschätzt, etwa 200 000 Patienten pro Jahr werden in Krankenhäusern behandelt. Bis zu 1 % aller Patienten im Krankenhaus entwickeln eine HAP. Mit der Dauer des Aufenthaltes nimmt die Inzidenz zu.

Ätiologie: Die wichtigsten Erreger der **CAP** sind: **Streptococcus pneumoniae**, Hämophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionellen, Chlamydia pneumoniae und respiratorische Viren.

Ätiologie: Etwa 70 % der **CAP** werden durch **Streptococcus pneumoniae** (Pneumokokken) verursacht. Weitere Erreger sind Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionellen, seltener Chlamydia pneumoniae und respiratorische Viren (Influenza-, Parainfluenza-, Adenoviren). Bei schweren Begleiterkrankungen oder in höherem Alter findet man auch Staphylokokken, Escherichia coli, Klebsiellen und Pseudomonas aeruginosa. Nur bei Immuninkompetenten trifft man auf ungewöhnliche Erreger wie Pilze (Aspergillen, Pneumocystis jirovecii), atypische Mykobakterien oder seltene Viren (z. B. Zytomegalievirus).

Die häufigsten Erreger der **HAP** sind Staphylokokken, Pseudomonaden, Klebsiellen, Acinetobacter, Enterobacter, Legionellen.

Patienten sind der besonderen Keimselektion des Krankenhauses ausgesetzt. Die häufigsten Erreger der **HAP** sind Staphylokokken, Pseudomonaden, Klebsiellen, Acinetobacter, Enterobacter, Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien. Darunter sind auch therapieresistente Krankenhauskeime, z. B. MRSA.

Erreger **interstitieller Pneumonien** sind Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Viren. Erreger von **SARS** ist das SARS-assoziierte Coronavirus.

Interstitielle Pneumonien werden durch Infektion mit Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen oder Viren verursacht. Nicht selten sind Influenza-Virus-Pneumonien. Als **SARS** (severe acute respiratory syndrome) wird eine erstmals 2002 in China beobachtete Lungenkrankheit bezeichnet, die als interstitielle Pneumonie verläuft, hervorgerufen durch das SARS-assoziierte Coronavirus.

Hauptrisikofaktor für eine CAP sind chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, für eine HAP die maschinelle Beatmung.Tab. **C-6.2** zeigt Risikofaktoren für schwere Pneumonieverläufe.

Allgemein **prädisponierende Faktoren** für eine CAP sind Zigarettenrauchen, Z. n. Splenektomie, ein viraler Infekt der Atemwege sowie ein Alter > 60 Jahre. Hauptrisikofaktor sind chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen. Bei der HAP gelten ein Alter > 60 Jahre, Antazidagabe, eine nasogastrale Sonde sowie Bewusstseinstrübung als prädisponierende Faktoren. Hauptrisikofaktor ist die maschinelle Beatmung.

Risikofaktoren für einen schweren Pneumonieverlauf sind in Tab. **C-6.2** dargestellt.

C-6.2 Risikofaktoren für schwere Pneumonieverläufe

ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	nosokomiale Pneumonie (HAP)
▪ Alter > 65 Jahre	▪ Alter > 60 Jahre
▪ schwere Begleiterkrankung: Tumoren, Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen (mit Harnstofferhöhung)	▪ schwere Grundkrankheit
▪ ZNS-Symptome: Verwirrtheit, Stupor, Koma	▪ chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (S. 376)
▪ Zeichen der respiratorischen Insuffizienz: Tachypnoe ≥ 30/min	▪ Beatmung
▪ Zeichen des Kreislaufversagens: systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Puls ≥ 125/min	▪ Z. n. neuro-, Herz-Thorax- oder abdominalchirurgischem Eingriff
▪ Körpertemperatur < 35 °C oder > 40 °C	▪ immunsuppressive Therapie

Pathogenese: Die Pneumokokkenpneumonie verläuft in Phasen:
- Anschoppung
- rote Hepatisation
- graue Hepatisation
- Lyse.

Pathogenese: Die Pneumokokkenpneumonie zeigt einen phasenhaften Verlauf. Wenn die Körperabwehr durch die Masse der Erreger überwunden wurde, entsteht zunächst eine Hyperämie mit alveolärem Exsudat (**Anschoppung**), in welches innerhalb von Stunden Fibrin und Erythrozyten, später Leukozyten einwandern (**rote Hepatisation**). Nach 3–4 Tagen bereinigt eine massive Infiltration aus polymorphkernigen Neutrophilen und Makrophagen die Situation (**graue Hepatisation**). Abschließend kommt es ab dem 8. Tag zum Abbau des Fibrins und zur Wiederherstellung der ursprünglichen Alveolarstruktur (**Lyse**).

Bei **interstitiellen Pneumonien** entstehen großflächige Konsolidierungen der Alveolarsepten und des peribronchiolären Bindegewebes.

Bei **interstitiellen Pneumonien** entstehen großflächige Konsolidierungen (Infiltrationen) der Alveolarsepten und des peribronchiolären Bindegewebes, die häufig narbig abheilen.

Die CAP wird meist durch eine **Tröpfcheninfektion,** die HAP häufig durch **Mikroaspiration** verursacht. **Hämatogene Infektionen** sind selten.

Die **CAP** wird fast immer durch eine **Tröpfcheninfektion** verursacht. Wichtige Infektionswege der **HAP** sind die **Mikroaspiration** aus dem Mund-Rachen-Raum in die Atemwege. Oro- und nasotracheale Tuben wirken dabei als Infektionsschiene. Bei nasaler Intubation oder nasogastraler Sonde besteht durch den erschwerten Abfluss des Nasensekrets zusätzlich das Risiko von Sinusitiden als Keimquelle. Im Rahmen einer Antazidatherapie können Darmkeime durch den Verlust der Säurebarriere des Magens in Pharynx und Mundhöhle aufsteigen und so ebenfalls aspiriert werden. **Hämatogene Infektionen** kommen selten vor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Bei **bakteriellen Pneumonien** (z. B. Pneumokokkenpneumonie) ist ein **plötzlicher** Beginn der Erkrankung typisch. Innerhalb weniger Stunden steigt das Fieber auf 40 °C, verbunden mit Schüttelfrost und schwerem Krankheitsgefühl. Ein zunächst trockener Husten setzt ein, der am 2.–3. Tag mit gelbem bis rostbraunem Sputum produktiv wird. Der Patient leidet an Ruhedyspnoe, Tachypnoe und Tachykardie. Darüber hinaus kann er verwirrt sein oder eintrüben. Bei einer Begleitpleuritis können atemabhängige Schmerzen auftreten.

Bei **interstitiellen Pneumonien** ist der Beginn oft **schleichend** mit leichtem Fieber, geringem Husten und langsam zunehmender Atemnot, die klinisch im Vordergrund steht. Erregerbedingt treten Allgemeinsymptome wie Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen und ein schweres Krankheitsgefühl auf.

Der Beginn einer **HAP** ist oft **schwer erkennbar**, da bei den Patienten meist eine schwere Grunderkrankung vorbesteht; dies ist insbesondere bei beatmeten Patienten, die sich nicht äußern können, der Fall. Frühe Zeichen können ein neu aufgetretenes Fieber, ansteigende Entzündungsparameter (Akute-Phase-Proteine, CRP, Leukozyten) und zunehmende Atemnot bei fallender arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2) sein.

Verlauf und Komplikationen: Bei einer **unkomplizierten CAP** normalisieren sich unter Therapie nach etwa 3 Tagen die klinischen Infektionszeichen, bis zum 7. Tag ist meist klinische Stabilität erreicht. Bei **persistierender Herpes-simplex-Infektion** (HSV-1) kann mit Beginn der Pneumonie ein Herpes labialis als Zeichen für die vorübergehende Immunschwäche auftreten. Ein **schwerer Pneumonieverlauf** (Risikofaktoren s. Tab. **C-6.2**) ist insbesondere bei einer Verschlimmerung der Grunderkrankung zu befürchten. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist z. B. die Kreislaufbelastung durch Fieber und Toxine eine häufige Todesursache. Bei COPD Grad IV (s. Tab. **C-5.1**) oder bei interstitieller Lungenkrankheit kann sich eine **respiratorische Insuffizienz** entwickeln oder verschlimmern. Bei geschwächter Immunität kann eine **Sepsis** mit Kreislaufversagen entstehen.

Abhängig von Erreger und Immunstatus heilt eine Pneumonie nicht immer komplett ab: **Lungenabszesse** können sich nach größeren Gewebezerstörungen bilden. Chronische Verläufe enden oft in einer **karnifizierenden Pneumonie**. Bei chronischen Verläufen muss man an ungewöhnliche Erreger (z. B. an Mykobakterien), eine Infarktpneumonie oder eine poststenotische Pneumonie denken. Etwa 40 % aller Pneumonien haben eine Pleurabeteiligung, die sich als **parapneumonischer Erguss** darstellt. Dieser Pleuraerguss kann persistieren und in etwa 5 % aller Pneumonien in ein **Pleuraempyem** (S. 447) übergehen, das durch Thoraxdränage behandelt werden muss.

Diagnostik: Die Diagnose CAP ist mit ausreichender Sicherheit gestellt, wenn das **Hauptkriterium** (apparativer Befund) und **2 Nebenkriterien** (klinischer Befund) nachgewiesen werden können:

- **apparativer Befund:** (neues) Infiltrat in der Röntgen-Thorax-Übersicht (Abb. **C-6.1**)
- **klinischer Befund:** Fieber, Husten (trocken oder produktiv), blutig tingierter Auswurf, typischer Auskultationsbefund (fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche, Knackgeräusche, Bronchophonie)
- **Erregernachweis:** Bei einer ambulant erworbenen „typischen" Pneumonie ohne Risiken muss vor Therapiebeginn kein Erregernachweis durchgeführt werden, da die üblichen Erreger bekannt sind und die im ambulanten Bereich einsetzbaren Antibiotika diese gut erreichen. Nur bei schweren Verläufen und bei Therapieversagen sollte eine Erregerisolierung angestrebt werden. Sie kann aus **Sputum**, **bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit**, **Pleurapunktat** oder **Blutkulturen** versucht werden. Bei interstitiellen Pneumonien ist es sinnvoll, durch **Antigennachweise** (inkl. DNA-Analytik) in Bronchialsekret, Urin oder Serum den Erreger zu suchen. Antigennachweis und DNA-Analytik erlauben eine wesentlich schnellere Identifizierung des Erregers mit nachfolgend gezieltem Einsatz von Antibiotika bzw. Virostatika.
  Die üblichen serologischen Tests (Antikörpernachweise) können im Nachhinein die Diagnose sichern, sie sind aber für die akute Therapieentscheidung nicht relevant.
- **Risikostratifikation:** Die schnelle Abschätzung der **Erkrankungsschwere** (und damit der Prognose) ist bei der Erstuntersuchung eine wichtige Entscheidungshilfe hinsichtlich einer ambulanten oder stationären Behandlung. Eine einfache Risikoabschätzung erlaubt der sog. **CRB-65-oder CURB-Score** (Tab. **C-6.3**): Für jede erfüllte klinische Variable kann 1 Punkt vergeben werden. Bei einem Score > 0 ist eine stationäre Behandlung indiziert, da eine erhöhte Mortalität zu erwarten ist.

Klinik: Bei **bakteriellen Pneumonien** ist ein **plötzlicher** Beginn typisch. Klassische Symptome sind hohes Fieber, Schüttelfrost, schweres Krankheitsgefühl, trockener Husten.

Bei **interstitiellen** Pneumonien ist der Beginn oft **schleichend.** Klinisch zeigen sich leichtes Fieber, geringer Husten und langsam zunehmende Atemnot.

Bei einer **HAP** ist der Beginn oft **schwer erkennbar.** Frühe Zeichen können ein neu aufgetretenes Fieber, ansteigende Entzündungsparameter und eine zunehmende Atemnot (SaO_2 ↓) sein.

Verlauf und Komplikationen: Bei einer **unkomplizierten CAP** bessert sich der klinische Befund unter Therapie nach etwa 3 Tagen. Bei **persistierender HSV-1-Infektion** kann mit Beginn der Pneumonie ein Herpes labialis auftreten. Ein **schwerer Pneumonieverlauf** (Risikofaktoren s. Tab. **C-6.2**) ist bei einer Verschlimmerung der Grunderkrankung zu befürchten. Es kann zu **respiratorischer Insuffizienz** und **Sepsis** kommen.

Typische **Komplikationen** sind:
- Lungenabszess
- karnifizierende Pneumonie
- parapneumonischer Erguss
- Pleuraempyem.

Diagnostik: Die Diagnose einer **CAP** ist gesichert, wenn der Patient das **Hauptkriterium** (apparativer Befund, Abb. **C-6.1**) und **2 Nebenkriterien** (klinischer Befund) aufweist.

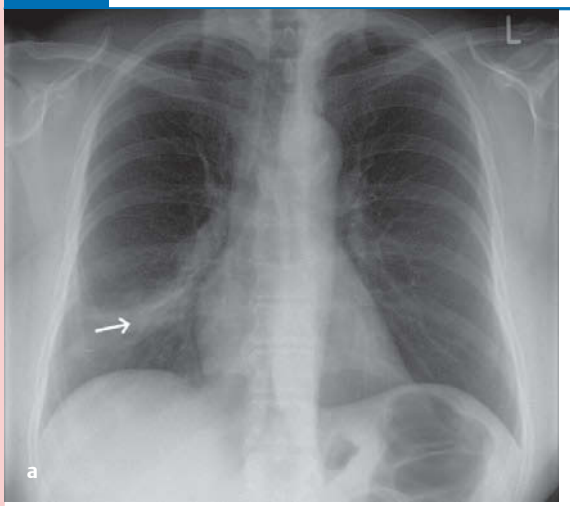
- **Erregernachweis:** Er sollte nur bei schweren Verläufen und bei Therapieversagen versucht werden, z. B. aus **Sputum**, **bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit**, **Pleurapunktat** oder **Blutkulturen**. Bei interstitiellen Pneumonien ist ein **Antigennachweis** in Bronchialsekret, Urin oder Serum sinnvoll.

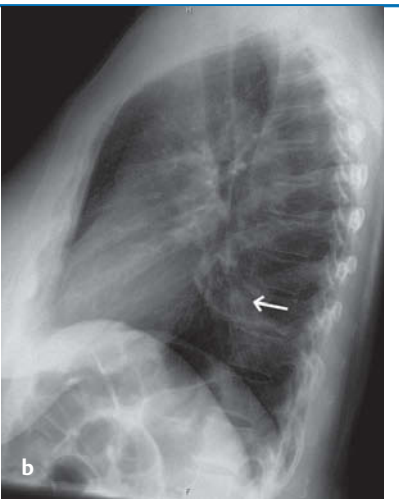
- **Risikostratifikation:** Eine einfache Risikoabschätzung zur Erfassung der **Erkrankungsschwere** erlaubt der **CRB-65- oder CURB-Score** (Tab. **C-6.3**).

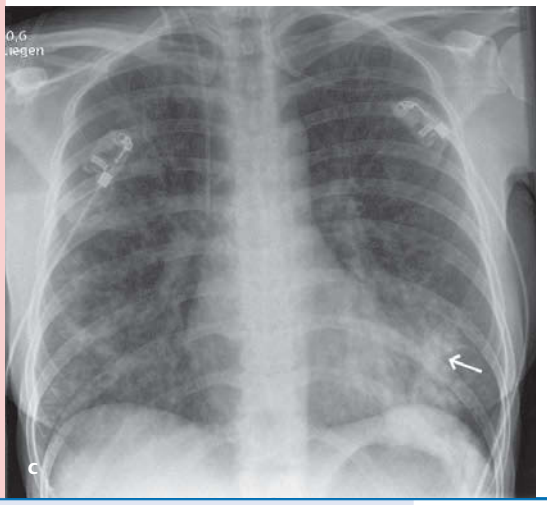
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-6.1 Röntgen-Thorax-Befunde bei Pneumonien







a Streifig-fleckiges Infiltrat im Mittel-Unterfeld rechts lateral.
b Die seitliche Aufnahme zeigt das Infiltrat dorsal (Pfeile). Pneumonie im Unterlappensegment 8.
c Schwere **interstitielle Pneumonie** mit respiratorischer Partialinsuffizienz. Röntgen-Thorax-Übersicht im Liegen. Flächenhafte Trübung mit feinfleckigen Einlagerungen disseminiert in allen Abschnitten. Dichteres, konfluierendes Infiltrat im linken Unterfeld (Pfeil). Fremdmaterial: zwei EKG-Elektroden, Venenkatheter in V. jugularis und V. cava rechts, Sauerstoffschlauch zur nasalen Sonde von links.

C-6.3

C-6.3 Risikokriterien des CRB-65- bzw. CURB-Scores

	CRB-65	CURB
C (Confusion, Bewusstseinstrübung)	1	1
U (Urea, Serumharnstoff ≥ 7 mmol/l)	–	1
R (respiratory rate, Atemfrequenz ≥ 30/min)	1	1
B (blood pressure, systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg; diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg	1	1
65 (Alter ≥ 65 Jahre)*	1	–

*Ein Alter über 65 Jahre ergibt nur dann einen Score-Punkt, wenn wenigstens ein weiterer Punkt vergeben wurde.

Für **Risikopatienten** einer **HAP** (Tab. **C-6.2**) gilt: regelmäßige Auskultation, Beobachtung von CRP und Leukozyten, mikrobiologische Untersuchung von Trachealsekreten und Katheterspitzen.

Bei Verdacht auf eine HAP sind eine **Röntgen-Thorax-Übersicht** und ein **Erregernachweis** indiziert.

Zur **Verlaufskontrolle** werden **CRP** und **Leukozyten** bestimmt, ggf. auch eine **Blutgasanalyse**.

Risikopatienten einer HAP (Tab. **C-6.2**) sollten regelmäßig **auskultiert** werden. Wichtig ist außerdem eine Verlaufsbeobachtung des **CRP** und der **Leukozyten** im Blut. Bei beatmeten Patienten (**VAP**) können serielle Trachealsekrete eine auffällige Kolonisierung entdecken. Auch alle Katheterspitzen sollten routinemäßig **mikrobiologisch** untersucht werden.

Bei Verdacht auf eine HAP sollten eine **Röntgen-Thorax-Übersicht** angefertigt und stets ein **Erregernachweis** (s. o.) versucht werden, da dieser für eine erfolgreiche Therapie essenziell ist.

Für die **Verlaufskontrolle** einer Pneumonie sind Bestimmungen des **CRP** und der **Leukozyten** im Blut sehr hilfreich. Bei hoher Atemfrequenz und schweren Verläufen sind **Blutgasanalysen** sinnvoll, um eine respiratorische Insuffizienz rechtzeitig zu erkennen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Es ist nicht ganz einfach, einen **schweren Infekt der Atemwege** anhand klinischer Kriterien von einer Pneumonie zu unterscheiden. Deshalb sollte man sich nie allein auf Anamnese, körperliche Befunde und Labor beschränken, sondern **immer** eine **Röntgen-Thorax-Übersicht** anfertigen.

▶ Merke.

Differenzialdiagnose: Die wichtigste Differenzialdiagnosen sind **akute Infektionen der tiefen Atemwege**, z. B. akute Bronchitis oder akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (ähnliche Symptomatik, aber **kein** pneumonisches Infiltrat in der Röntgen-Thorax-Übersicht), s. Klinik (S. 377). Bei Persistenz des Infiltrats trotz Antibiotikatherapie sollten auch immer ein Bronchialkarzinom und eine Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnose: Wichtig ist die Abgrenzung zu akuten Infektionen der tiefen Atemwege (kein Infiltrat!).

Therapie: Eine Therapie mit **Antibiotika** ist bei Diagnosestellung einer Pneumonie immer erforderlich. Der Therapiebeginn sollte möglichst rasch erfolgen und nicht durch diagnostische Maßnahmen verzögert werden.

- **Antibiotikatherapie der CAP:** Das Risikoprofil des Patienten und der Behandlungsort (ambulant/stationär) sind entscheidend für die Primärtherapie.

Ambulante CAP-Patienten werden in der Regel mit **oralen** Antibiotika behandelt. Mittel der Wahl bei V. a. eine Pneumokokkenpneumonie ist **Amoxillin** (ein Aminopenicillin) als hochdosierte Monotherapie. Aktuelle Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften sind in Tab. **C-6.4** dargestellt. Bei Mykoplasmenpneumonie sind Tetrazykline wirksam, bei Chlamydienpneumonie zusätzlich Makrolide oder das Fluorchinolon Moxifloxacin.

Die initiale Therapie richtet sich nach dem dreiklassigen Schweregrad, der wie folgt definiert ist (S 3 Leitlinie der Fachgesellschaften 2016):

- leichte Pneumonie (CRB-65 = 0, normale oder kompensierte Oxygenierung (O_2-Sättigung minimal 90 %, keine dekompensierte Komorbidität)
- mittelschwere Pneumonie (weder leicht noch schwer)
- schwere Pneumonie (akute respiratorische Insuffizienz und/oder schwere Sepsis bzw. septischer Schock und/oder dekompensierteKomorbidität).

Therapie: Eine **Antibiotikatherapie** ist immer erforderlich.

- **Antibiotikatherapie der CAP:** Risikoprofil des Patienten und der Behandlungsort sind entscheidend.

Ambulante CAP-Patienten werden mit **oralen** Antibiotika behandelt (Tab. **C-6.4**). Bei Mykoplasmenpneumonie: Tetrazykline, bei Chlamydienpneumonie zusätzlich Makrolide.

C-6.4 Antibiotikatherapie bei ambulanten CAP-Patienten (Therapieempfehlung der Fachgesellschaften 2016)

Schweregrad	Primärtherapie		Alternativtherapie
leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin		Moxifloxacin, Levofloxacin Clarithromycin, Azithromycin Doxycyclin
leichte Pneumonie mit Komorbidität (orale Therapie) ▪ chronische Herzinsuffizienz ▪ ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen ▪ schwere COPD, Bronchiektasen ▪ Bettlägerigkeit, PEG	Amoxicillin/Clavulansäure		Moxifloxacin, Levofloxacin
mittelschwere Pneumonie (in der Regel Sequenztherapie)	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin /Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	+ /− Makrolid für 3 Tage + /− Makrolid für 3 Tage + /− Makrolid für 3 Tage + /− Makrolid für 3 Tage + /− Makrolid für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin
schwere Pneumonie (Beginn immer i. v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

▶ Merke. Das Aminopenicillin **Amoxicillin** ist das am besten geeignete Oralpenicillin gegen **Pneumokokken**.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hospitalisierte CAP-Patienten erhalten eine **intravenöse** Antibiose (Tab. **C-6.5**).

Hospitalisierte CAP-Patienten erhalten eine **intravenöse** Antibiose. Die Therapie richtet sich nach dem Risiko einer Pseudomonasinfektion (Tab. **C-6.5**). Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonien durch Pseudomonas aeruginosa sind zusätzliche pulmonale Erkrankungen (COPD, Bronchiektasie), kürzlicher Krankenhausaufenthalt, kürzliche Breitspektrumantibiotika-Therapie, orale Kortisontherapie, Aspiration. Dabei wird insbesondere auch das Risiko einer Infektion mit einem multiresistenten Erreger beachtet.

C-6.5

C-6.5 Antibiotikatherapie bei hospitalisierten CAP-Patienten (Therapieempfehlung der Fachgesellschaften 2012)

Risiko einer Multiresitenz	Therapie
gering	Cephalosporine der Gruppe 3a, **Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor**, Er- **tapenem** oder pneumokokkenwirksame **Fluorchinolone** zu den empfohlenen Therapieoptionen. Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden.
erhöhtes Risiko	**Piperacillin/Tazobactam** oder pseudomonaswirksame **Carbapeneme** bzw. **Cephalosporine**, initial in Kombination mit einem **Aminoglykosid** oder einem pseudomonaswirksamen **Fluorchinolon** zu den empfohlenen Therapieoptionen. Ceftazidim soll nur in Kombination eingesetzt werden. Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden.

- **Antibiotikatherapie der HAP:** Sie hängt vom Risikoprofil des Patienten und vom Aufenthaltsort im Krankenhaus ab (Tab. **C-6.6**).

- **Antibiotikatherapie der HAP:** Noch bevor die mikrobiologischen Ergebnisse inkl. Resistenzbestimmung vorliegen, wird eine kalkulierte Anfangstherapie gestartet. Sie hängt vom Risikoprofil des Patienten und vom Aufenthaltsort im Krankenhaus ab. Dabei gibt es allerdings erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Krankenhäusern und Stationen (z. B. Intensivstationen). Die folgende Empfehlung ist deshalb nur ein Anhaltspunkt (Tab. **C-6.6**).

C-6.6

C-6.6 Antibiotikatherapie bei HAP-Patienten (Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft)

Risiken und Kriterien	Therapie
ohne besondere Risiken	▪ Acylaminopenicillin + Betalactamaseinhibitor (BLI) ▪ Cephalosporin ▪ Fluorchinolon + Clindamycin
Schluckstörung, Eingriffe im Oropharynx, Bewusstseinsstörung	▪ Acylaminopenicillin + BLI ▪ Carbapenem ▪ Cephalosporin + Clindamycin ▪ Fluorchinolon + Clindamycin
Kopftrauma, nach neurochirurgischem Eingriff, Nierenversagen, Diabetes mellitus	▪ Acylaminopenicillin + BLI ▪ Cephalosporin ▪ Fluorchinolon + Clindamycin jeweils + Glykopeptid bei MRSA
lange antibiotische Vorbehandlung, bekannte Atemwegs- und Lungenkrankheit, langer Aufenthalt auf der Intensivstation	▪ Cephalosporin ▪ Acylaminopenicillin + BLI ▪ Carbapenem jeweils + Aminoglykosid oder Fluorchinolon
hämatologische Systemerkrankung, Kortikosteroidtherapie	▪ Cephalosporin ▪ Acylaminopenicillin + BLI ▪ Carbapenem ▪ Fluorchinolon + Clindamycin jeweils + Makrolid + /– Rifampicin
schwerster Verlauf, auch bei Beatmung	▪ Cephalosporin ▪ Acylaminopenicillin + BLI ▪ Carbapenem jeweils + Fluorchinolon oder Aminoglykosid

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sequenztherapie: Bei gutem Ansprechen auf die Behandlung (Herzfrequenz ≤ 100/min, Atemfrequenz ≤ 24/min, systolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, Körpertemperatur ≤ 37,8 °C, Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme, normaler Bewusstseinszustand, keine Hypoxämie, sichere orale Medikamenteneinnahme) kann man i. v. Antibiotika auf entsprechende **orale** Präparate umstellen. Der Patient ist so besser mobilisierbar und eine orale Antibiose ist zudem kostengünstiger.

Sequenztherapie: Die i. v. Antibiose sollte möglichst früh auf eine **orale** Gabe umgestellt werden.

Supportive Maßnahmen: Neben der Antibiose sind supportive Maßnahmen zur Unterstützung der Genesung durchzuführen:

- Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung bis 38,5 °C
- Antitussiva bei trockenem Husten erwägen
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr (1500 ml + 500 ml pro Grad Fieber)
- ggf. Sauerstoffzufuhr
- Physiotherapie (Erleichterung des Abhustens, Erhalt der Muskulatur).

Supportive Maßnahmen:

- Antipyretika
- Antitussiva, Sekretolytika
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- Physiotherapie.

Therapiekontrolle: Eine erfolgreiche Antibiotikatherapie bei bakterieller Pneumonie erkennt man am Fieberabfall, an der klinischen Besserung, an der Abnahme des CRP (sensitiver: Procalcitonin) und an der Normalisierung der Leukozytenzahl bis zum 3. Tag. Der Röntgenbefund bessert sich erst verzögert im Laufe weiterer Tage (s. o. Verlaufskontrolle).

Therapiekontrolle: Eine erfolgreiche Therapie erkennt man an Fieberabfall, klinischer Besserung, Abnahme von CRP und Leukozytenzahl.

Prognose: Die **unkomplizierte CAP** eines Patienten mit geringen Risiken hat unter adäquater Antibiose eine sehr geringe Letalität. Sie heilt in der Regel komplett aus. **Schwere CAP**, die auf Intensivstationen behandelt werden müssen, und **HAP** weisen eine Letalität bis zu 20 % auf. Meist werden die beginnende respiratorische Insuffizienz oder die beginnende Sepsis nicht rechtzeitig erkannt.

Prognose: Die **unkomplizierte CAP** ohne Risiken heilt meist komplett aus. Bei **schwerer CAP** oder **HAP** sterben bis zu 20 % der Patienten.

Prävention: Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) von 2017 soll **1-malig** eine **Pneumokokkenschutzimpfung** mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) bei Personen über 60 Jahre durchgeführt werden. Gegebenenfalls soll eine Wiederholungsimpfung mit PPSV23 im Abstand von mindestens 6 Jahren nach individueller Indikationsstellung erfolgen.

Impfung auch bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten bzw. Immunsuppression, wie z. B.

- T-Zell-Defizienz bzw. gestörte T-Zell-Funktion
- B-Zell- oder Antikörperdefizienz (z. B. Hypogammaglobulinämie)
- Defizienz oder Funktionsstörung von myeloischen Zellen (z. B. Neutropenie, chronische Granulomatose, Leukozytenadhäsionsdefekte, Signaltransduktionsdefekte)
- Komplement- oder Properdindefizienz
- funktioneller Hyposplenismus (z. B. bei Sichelzellanämie), Splenektomie* oder anatomische Asplenie
- neoplastische Krankheiten
- HIV-Infektion
- nach Knochenmarktransplantation
- immunsuppressive Therapie* (z. B. wegen Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung)
- Immundefizienz bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz (sequenzielle Impfung mit dem 13-valenten Konjugat-Impfstoff [PCV13] gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten, wobei PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren gegeben werden soll).

Außerdem Impfung bei:

- chronischen Erkrankungen wie chronische Erkrankungen des Herzens oder der Atmungsorgane (z. B. Asthma, Lungenemphysem, COPD)
- Stoffwechselkrankheiten, z. B. mit oralen Medikamenten oder Insulin behandeltem Diabetes mellitus
- neurologischen Krankheiten, z. B. Zerebralparesen oder Anfallsleiden. Personen ab dem Alter von 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPSV23. Personen im Alter von 2–15 Jahren werden sequenziell geimpft, mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten.

Die STIKO empfiehlt zudem eine jährliche **Grippeschutzimpfung** bei o. g. Risikopatienten und darüber hinaus bei Personen, die einer erhöhten Ansteckungsgefahr ausgesetzt sind (z. B. medizinisches Personal, Publikumsverkehr, Lehrer).

Prävention: Eine **Pneumokokkenschutzimpfung** sowie **Grippeschutzimpfung** wird nach STIKO (2016) bei folgenden Personen **1-malig** empfohlen: Lebensalter > 60 Jahre, Immundefekte, chronische Krankheiten wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krankheiten der Atmungsorgane, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten sowie bei chronischen Nierenkrankheiten/nephrotischem Syndrom und neurologischen Krankheiten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Klinischer Fall.

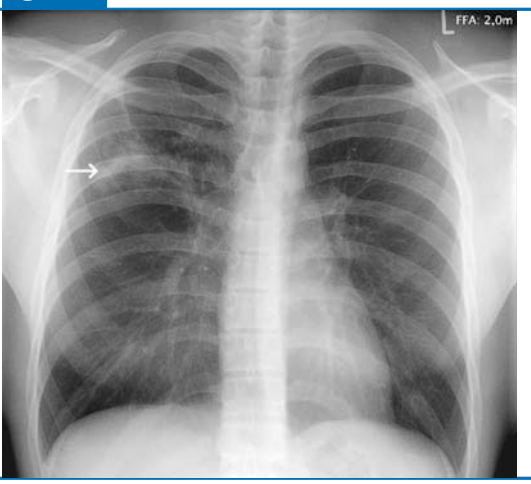
► Klinischer Fall. Ein 23-jähriger Mann leidet seit 2 Tagen an Schnupfen und starkem Husten. Als nun auch Nachtschweiß hinzukommt und er am Morgen ein schweres Krankheitsgefühl empfindet, sucht er gegen 6:30 Uhr die Notaufnahme der Klinik auf.

Der diensthabende Arzt erhebt bei der körperlichen Untersuchung folgende Befunde: feuchte Haut bei erhöhter Körpertemperatur (38,9 °C), einen leicht geröteten Rachenring, feinblasige Rasselgeräusche links dorsobasal mit leisen Knackgeräuschen. Blutdruck 95/65 mmHg, Puls 110/min, Atemfrequenz 22/min. Die Röntgen-Thorax-Übersicht zeigt ein flächiges Infiltrat eines Oberlappensubsegementes rechts (Abb. **C-6.2**). Laborwerte: Leukozyten 18 500/µl (Normwert: 4400–11 300/µl), CRP 6,7 mg/dl (< 0,5 mg/dl), Natrium mit 133 mmol/l (135–145 mmol/l) leicht erniedrigt, Serum-Harnstoff normal.

Der diensthabende Arzt stellt die Diagnose „Lobärpneumonie". Er nimmt den Patienten wegen eines CRB-65- und CURB-Scores von 0 nicht stationär auf, sondern leitet eine ambulante Antibiotikatherapie mit 1000 mg Amoxicillin 3-mal tägl. für 7 Tage ein. Der Patient erhält eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung und wird weiter an den Hausarzt verwiesen. 10 Tage später berichtet der Hausarzt bei telefonischer Rücksprache über eine gute Rekonvaleszenz des Patienten. Bis auf einen leichten Husten ist der Patient symptomfrei und körperlich bereits wieder belastbar. Die Laborwerte haben sich normalisiert. In 1 Woche wird er wieder arbeiten können.

⊙ C-6.2

⊙ C-6.2 **Röntgen-Thorax-Übersicht bei Lobärpneumonie**



Flächiges Infiltrat in einem Oberlappensegment rechts (Pfeil).

Besonderheiten spezieller Pneumoniearten

Pneumonien bei Immunschwäche

Bei Patienten mit **herabgesetztem Immunstatus** (z. B. Therapie mit Immunsuppressiva oder Zytostatika, maligne Lymphome, Leukämien, HIV-Infektion, Alkoholkrankheit mit schlechtem Ernährungszustand) kann eine Pneumonie zusätzlich durch sog. **opportunistische Erreger** ausgelöst werden. Darunter versteht man Erreger, die bei normalem Immunstatus keine Erkrankung verursachen, aber bei Abwehrschwäche die „Gelegenheit" (lat. opportunitas) nutzen, sich zu verbreiten.

- **Viren:** Zytomegalievirus, Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus
- **Bakterien:** nicht tuberkulöse Mykobakterien
- **Pilze:** Aspergillen, Candida, Pneumocystis jirovecii (früher P. carinii).

Für eine erfolgreiche Therapie ist bei diesen Patienten eine korrekte **Diagnose** mit sicherem **Keimnachweis** sehr wichtig. Diese gelingt nur durch eine invasive Diagnostik (bronchoalveoläre Lavage, Lungenbiopsie).

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PCP): Sie ist die häufigste opportunistische Infektion bei **Aids-Patienten** (und oft die Erstmanifestation) und wird zunehmend häufig bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie gefunden. Typisch ist eine **interstitielle Pneumonie** mit plasmazellulären Infiltraten. Der Beginn ist schleichend, der Verlauf meist sehr langsam. Die Patienten leiden unter zunehmender Dyspnoe, Tachypnoe, trockenem Husten und Fieber. Die Auskultation ist meist unauffällig. Die Röntgen-Thorax-Übersicht (besser thorakale CT) zeigt beidseits interstitielle Infiltrate. Die Diagnose wird durch den Erregernachweis in der bronchoalveolären Lavage oder transbronchialen Lungenbiopsie mittels PCR gestellt. Die Therapie besteht in der Gabe von hochdosiertem **Cotrimoxazol** i. v. Da der Erreger bei den meisten Patienten in der Lunge persistiert, benötigt man eine Rezidivprophylaxe, z. B. Cotrimoxazol (Tab. **J-1.4**) oral in

Besonderheiten spezieller Pneumoniearten

Pneumonien bei Immunschwäche

Bei herabgesetztem Immunstatus können sog. **opportunistische Erreger** eine Pneumonie verursachen:

- **Viren:** Zytomegalievirus, Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus
- **Bakterien:** atypische Mykobakterien
- **Pilze:** Aspergillen, Candida, Pneumocystis jirovecii (früher P. carinii).

Für eine erfolgreiche Therapie ist eine korrekte **Diagnose** mit sicherem **Keimnachweis** (bronchoalveoläre Lavage, Lungenbiopsie) sehr wichtig.

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PCP): Sie kommt bei **Aids-Patienten** und Patienten mit Immunsuppression vor. Typisch ist eine **interstitielle Pneumonie** mit plasmazellulären Infiltraten. Die Behandlung erfolgt durch **Cotrimoxazol** (s. Tab. **J-1.4**, und Therapie (S. 1032)).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Infarktpneumonie

In etwa 10 % aller **Lungenembolien** kommt es zum hämorrhagischen Lungeninfarkt. Die anfangs sterilen Lungeninfarkte können innerhalb weniger Tage bakteriell besiedelt werden. Es entwickelt sich eine **chronisch** verlaufende Pneumonie mit narbiger Abheilung, gelegentlich auch mit Nekrosen. Typische Lungeninfarkte liegen pleuranah und stellen sich in der Röntgen-Thorax-Übersicht als keilförmige Infiltrate dar. Diagnoseführend ist der Nachweis von Lungenembolien (thorakale CT).

Poststenotische Pneumonie

Wenn **Fremdkörper** oder **bronchiale Tumoren** den Sekretfluss behindern, kann das verhaltene Sekret durch Bakterien besiedelt werden und sich eine poststenotische Pneumonie entwickeln (obstruktive Pneumonie, Retentionspneumonie). Die Therapie besteht nicht nur in einer **Antibiotikagabe**, sondern vor allem in der Beseitigung des endobronchialen Hindernisses. Zur **Rekanalisierung** kommen Laser, Stents sowie transkutane und endobronchiale Bestrahlungen (S. 358) in Betracht.

Aspirationspneumonie

Aspiration ist definiert als das Einatmen bzw. Eindringen von körpereigenen (z. B. Magensaft) oder körperfremden Substanzen (z. B. Nahrung) in die Atemwege. **Risikofaktoren** für eine Aspiration sind:

- **Bewusstseinsstörungen:** Alkoholkrankheit, Bewusstlosigkeit, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Narkose, Medikamente
- **neurologische Erkrankungen:** Morbus Parkinson, Myasthenie, neuromuskuläre Erkrankungen
- **Dysphagie:** Ösophaguskarzinom, Ösophagusdivertikel, Achalasie, gastroösophagealer Reflux, ösophagotracheale Fistel
- **medizinische Eingriffe:** z. B. Bronchoskopie, Gastroskopie, Intubation, nasogastrale Sonde.

In Abhängigkeit vom aspirierten Material können verschiedene Krankheitsbilder entstehen, die unterschiedlich behandelt werden müssen:

- **festes Material** (z. B. Nahrung, Tabletten): Es entsteht eine poststenotische Pneumonie. Die Therapie besteht aus der bronchoskopischen Fremdkörperentfernung und einer Antibiose
- **Wässrige Flüssigkeit** (z. B. Getränke): Es kann sich eine Bronchitis, eine Pneumonie, bei großen Mengen auch ein Lungenödem entwickeln (Beatmung erforderlich).
- **Oropharyngeales Sekret oder Mageninhalt (inkl. Bakterien):** Es entsteht eine Pneumonie mit gramnegativen und anaeroben Bakterien. Der Krankheitsverlauf ist langwierig; es entwickeln sich häufig Lungenabszesse und Pleuraempyeme.
- **Vorwiegend Magensäure** (z. B. bei Notfallintubation): Innerhalb eines Tages entsteht ein sehr schweres Krankheitsbild (**Mendelson-Syndrom**), das sich bis zum akuten Lungenversagen (ARDS) entwickeln kann. Es sollte bei jedem Verdacht ein Absaugen über ein flexibles Bronchoskop erfolgen und eine Antibiose (z. B. Carbapenem oder Cephalosporin + Clindamycin) eingeleitet werden.

Pilzpneumonie

Pilzpneumonien sind selten und betreffen vorwiegend immungeschwächte Patienten. In Europa kommen als Erreger **Candida**, **Aspergillen** und **Kryptokokken** in Betracht, außerhalb Europas auch Histoplasma, Kokzidien und Blastomyces (Reiseanamnese!). Candida und Aspergillus sind opportunistische Erreger, d. h. sie infizieren nur Menschen mit einem Immundefizit.

Candida-Pneumonie: Sie ist extrem selten und kommt bei **systemischer Candidiasis** (Candida-Sepsis) vor. Sie wird durch eine transbronchiale Lungenbiopsie gesichert. Mittel der Wahl ist eine Therapie mit **Amphothericin B**, evtl. zusammen mit Fluconazol (alternativ: Monotherapie mit Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin). Die Candida-Pneumonie ist ein lebensgefährliches Krankheitsbild mit sehr **schlechter Prognose.** Weitere Informationen zur Candidiasis (S. 1124).

Infarktpneumonie

In etwa 10 % aller **Lungenembolien** kommt es zu einem hämorrhagischen Lungeninfarkt, der sekundär infizieren und zu einer **chronisch** verlaufenden Pneumonie führen kann.

Poststenotische Pneumonie

Die poststenotische Pneumonie kann durch **Fremdkörper** oder **Tumoren** ausgelöst werden. Neben der **Antibiotikagabe** muss vor allem die Stenose beseitigt werden (**Rekanalisierung** durch Laser, Stents, Bestrahlung).

Aspirationspneumonie

Risikofaktoren für eine Aspiration sind:

- Bewusstseinsstörungen
- neurologische Erkrankungen
- Dysphagie
- medizinische Eingriffe.

In Abhängigkeit vom aspirierten Material können verschiedene Krankheitsbilder entstehen:

- **festes Material:** poststenotische Pneumonie
- **wässrige Flüssigkeit:** Bronchitis, Pneumonie, bei großen Mengen auch Lungenödem
- **oropharyngeales Sekret oder Mageninhalt:** Pneumonie mit gramnegativen und anaeroben Bakterien (langwieriger Verlauf)
- **Magensäure:** sehr schweres Krankheitsbild (**Mendelson-Syndrom**), ggf. akutes Lungenversagen (ARDS).

Pilzpneumonie

In Europa kommen als Erreger **Candida**, **Aspergillen** und **Kryptokokken** in Betracht, außerhalb Europas auch Histoplasma, Kokzidien und Blastomyces.

Candida-Pneumonie: Sie kommt bei systemischer Candidiasis (Candida-Sepsis) vor. Eine Lungenbiopsie sichert die Diagnose. Mittel der Wahl ist Amphothericin B.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Aspergillus-Pneumonie (invasive pulmonale Aspergillose): Sie tritt nur bei lang dauerndem Immundefekt auf. Die Diagnose wird durch Lungenbiopsie und Antigennachweis in Verbindung mit dem radiologsichen Befund im HR-CT gestellt. Mittel der Wahl ist Amphothericin B.

Aspergillus-Pneumonie (invasive pulmonale Aspergillose): Aspergillen verursachen sehr verschiedene Erkrankungen an Atemwegen und Lunge, die unter dem Sammelbegriff Aspergillose (S. 1123) zusammengefasst werden. Eine Aspergillus-Pneumonie tritt nur bei **lang dauerndem Immundefekt** auf, z. B. bei Leukämien unter Chemotherapie, bei Immunsuppression nach Organtransplantation, bei HIV-Infektion im Stadium Aids. Die Diagnose soltle über eine Lungenbiopsie gestellt werden, ein Antigennachweis in Sekret, Blut oder BAL erhärtet den Verdacht, Antikörpertests sind bei immunsupprimierten Patienten unzuverlässig. Wichtig ist auch der Befund im HR-CT, wenn typische Muster vorhanden sind. Als Therapie kommen **Amphotericin B** (Mittel der Wahl), Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol oder Caspofungin zur Anwendung.

6.2.2 Lungenabszess

6.2.2 Lungenabszess

▶ Definition.

▶ Definition. Ein Lungenabszess ist eine nekrotische Gewebedestruktion mit Anhäufung von neutrophilen Granulozyten.

Ätiologie: Häufig im Rahmen einer **Aspirationspneumonie** durch anaerobe Bakterien. Multiple Lungenabszesse sprechen für eine **hämatogene Infektion**.
Klinik: Die Pneumonie klingt nicht ab, Entzündungsparameter sinken nicht, Husten und eitriger Auswurf persistieren.

Ätiologie: Häufig entwickelt er sich im Rahmen einer **Aspirationspneumonie**, die durch anaerobe Bakterien ausgelöst wurde. Multiple Lungenabszesse sprechen für eine **hämatogene Infektion** (z. B. bei i. v. Dogenabusus).

Klinik: Klinische Hinweise sind, dass die Pneumonie nicht wie erwartet abklingt, die Entzündungsparameter nicht sinken sowie Husten und eitriger Auswurf persistieren. Der Auswurf kann fötide riechen, auch Hämoptysen kommen vor.

Diagnostik: Röntgen-Thorax-Übersicht mit Höhlenbildung und Flüssigkeitsspiegel. **Bronchoskopie** zur differenzialdiagnostischen Abklärung und zum Erregernachweis. **Blutkulturen** bei Fieber.

Diagnostik: Die **Röntgen-Thorax-Übersicht** zeigt eine Höhlenbildung mit Flüssigkeitsspiegel. Wegen der Differenzialdiagnose „poststenotische Pneumonie“ und zum Erregernachweis ist eine diagnostische **Bronchoskopie** sinnvoll. Sputum enthält ein verunreinigtes Keimgemisch und trifft selten den relevanten Erreger. Bei Fieber sind **Blutkulturen** abzunehmen.

Therapie: Es ist eine sofortige **Antibiotikatherapie** indiziert. Ggf. sind eine **transthorakale Abszessdränage** oder eine **thoraxchirurgische Entfernung** der Abszesshöhle nötig.

Therapie: Es ist eine sofortige **Antibiotikatherapie** indiziert (Cephalosporin + Clindamycin oder Fluorchinolon + Clindamycin oder Carbapenem + Metronidazol). Nach Eintreffen der bakteriologischen Ergebnisse muss die Antibiose ggf. gezielt umgestellt werden. Die Ausheilung kann mehrere Wochen dauern und erfolgt meist unter Narbenbildung. Falls der Lungenabszess nicht abklingt, ist eine **transthorakale Abszessdränage** indiziert. Eine persistierende Abszesshöhle sollte **thoraxchirurgisch entfernt** werden.

Komplikationen: Pleuraempyeme oder Rupturen mit resultierender bronchopleuraler Fistel und Seropneumothorax.

Komplikationen: Häufige Komplikationen sind Pleuraempyeme oder Rupturen mit resultierender bronchopleuraler Fistel und Seropneumothorax, die dräniert werden müssen.

6.2.3 Lungentuberkulose

6.2.3 Lungentuberkulose

▶ Synonym.

▶ Synonym. Morbus Koch, Tbc, früher „Schwindsucht“.

▶ Definition.

▶ Definition. Die Tuberkulose ist eine chronische Infektionskrankheit eines oder mehrerer Organe, die durch Mykobakterien verursacht wird.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt in Deutschland bei etwa 5,4/100 000 Einwohner/Jahr.

Epidemiologie: In Deutschland beträgt die Inzidenz durchschnittlich ca. 5/100 000 Einwohner/Jahr (2015). Bei den in Deutschland lebenden Ausländern dagegen liegt ist sie höher (etwa 21/100 000/Jahr). Weltweit gibt die Tuberkulose-Epidemie Anlass zur Sorge; die WHO berichtet von 8 Mio. Neuerkrankungen und 3 Mio. Todesfällen pro Jahr. Durch die Migrationsbewegung ist die Zahl der neudiagnostizierten Fälle wieder leicht angestiegen. Näheres s. auch www.rki.de.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Lungentuberkulose ist in Deutschland eine seltenere Krankheit geworden. Dies beinhaltet das Risiko, dass sie verzögert diagnostiziert wird.

Ätiologie: Die **Mykobakterien** M. tuberculosis und selten M. bovis oder M. africanum infizieren über eine **Tröpfcheninfektion** die Lunge.

Ätiologie: Die **Mykobakterien** M. tuberculosis und selten M. bovis oder M. africanum (Mycobacterium-tuberculosis-Komplex) infizieren über eine **Tröpfcheninfektion** von Mensch zu Mensch die Lunge. In Mitteleuropa ist die enterale Infektion (Milchprodukte) eliminiert und

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Pathogenese: Beim Verlauf der Lungentuberkulose können drei Stadien unterschieden werden: Primärinfektion, primäre Tuberkulose und postprimäre Tuberkulose.

- **Primärinfektion:** Alveolarmakrophagen nehmen die Erreger auf und lösen im Laufe von 2–3 Wochen eine zelluläre **verzögerte Immunreaktion** aus. 6 Wochen nach Infektion bildet sich der sog. **Primäraffekt:** Ein epitheloidzelliges Granulom aus Makrophagen, Langerhans-Riesenzellen und Lymphozyten, das die Mykobakterien abkapselt und zunächst für den Körper unschädlich macht. Greift die Infektion zusätzlich auf die erste hiläre Lymphknotenstation über, spricht man von **Primärkomplex**. Zum gleichen Zeitpunkt wird der **Tuberkulin-Test positiv**. Das Granulom wird dann durch Fibroblasten, Bindegewebe und später Kalkeinlagerung stabilisiert. Das Zentrum des Granuloms kann einschmelzen (Verkäsung), wo die Mykobakterien viele Jahre virulent überleben können. Bei einer ausreichenden Immunitätslage ist die Infektion damit beendet, es entsteht keine Tuberkulose-Erkrankung.

Pathogenese: Es können drei Stadien unterschieden werden.

- **Primärinfektion:** 6 Wochen nach der Infektion entwickelt sich ein epitheloidzelliges Granulom (**Primäraffekt**); zusätzlich können auch die hilären Lymphknoten beteiligt sein (**Primärkomplex**). Zum gleichen Zeitpunkt wird der **Tuberkulin-Test positiv**.

► Merke. Bei Erwachsenen mit intaktem Immunsystem entsteht aus dem Primäraffekt keine Tuberkulosekrankheit. Als Zeichen der erworbenen Immunität bleibt der Tuberkulin-Test positiv (**latente Tuberkulose**).

► Merke.

- **Primäre Tuberkulose:** Sie ist bei Erwachsenen selten. Primär gefährdet sind Säuglinge und Kleinkinder sowie Patienten mit schwerer **Immunschwäche** (z. B. Alkoholismus, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Tumorkrankheit, Mangelernährung und Kachexie, immunsuppressive Therapie, HIV-Infektion). Folgende Verläufe sind möglich:
  Das Lungeninfiltrat kann sich **lokal** ausbreiten (**tuberkulöse Pneumonie**). Bei **lymphogener** Ausbreitung entwickelt sich eine **Lymphknotentuberkulose** (Hilus, Mediastinum, Hals) oder eine **Pleuritis tuberculosa**. Durch eine **hämatogene** Streuung kann es schließlich zur Erkrankung extrapulmonaler Organe (**Organtuberkulose**) kommen. Bei massiver hämatogener Streuung finden sich in vielen Organen Tuberkel, man spricht von **Miliartuberkulose**.
- **Postprimäre Tuberkulose:** Sie tritt typischerweise bei Erwachsenen auf. Ein abgeheilter Primärinfekt wird bei gestörter Immunität reaktiviert und die ruhenden Mykobakterien beginnen sich wieder zu teilen (**Reaktivierung**). Wenn Lymphknoten in Bronchien einbrechen, können durch Abhusten der Verkäsung neue tuberkulöse Herde in der Lunge gesetzt werden (**bronchogene Streuung**). In großen Granulomen entstehen ausgedehnte Verkäsungen, aus denen sich **Kavernen** entwickeln, wenn sie Anschluss an einen Bronchus gewinnen. Durch **lymphogene** und **hämatogene** Streuungen kann sich auch hier eine Organtuberkulose bilden (z. B. Pleuritis, Skelett-, Nieren-, Genitaltuberkulose).

- **Primäre Tuberkulose:** Primär gefährdet sind Säuglinge und Kleinkinder sowie Patienten mit schwerer **Immunschwäche**. Eine tuberkulöse Pneumonie, eine Lymphknotentuberkulose, eine Pleuritis tuberculosa, eine Organ- oder Miliartuberkulose kann entstehen.

- **Postprimäre Tuberkulose:** Sie tritt typischerweise bei Erwachsenen durch eine **Reaktivierung** abgeheilter Primärinfekte auf. Es kann zu einer bronchogenen (Kavernen), lymphogenen oder hämatogenen Streuung kommen.

Nach Erstinfektion besteht eine spezifische Immunität und ein erneuter Kontakt mit M. tuberculosis führt bei ausreichender Körperabwehr in der Regel zu keinem erneuten Primäraffekt. Nur bei schlechter Abwehrlage können sich neue Mykobakterienstämme ausbreiten (**Superinfektion**). Wenn allerdings durch Therapie alle Mykobakterien eliminiert wurden, kann nach Verlust der spezifischen Immunität wieder eine neue Infektion erfolgen (**Reinfektion**).

Bei schlechter Abwehrlage können sich zusätzliche Mykobakterienstämme ausbreiten (**Superinfektion**). Wenn durch Therapie alle Mykobakterien eliminiert wurden, kann wieder eine neue Infektion erfolgen (**Reinfektion**).

Klinik: Die **Primärinfektion** verläuft meist **asymptomatisch**, ggf. unter dem Bild eines Atemwegsinfekts mit trockenem Husten und leichtem Fieber. Es kann sich ein Erythema nodosum ausbilden.

Klinik: Die Primärinfektion verläuft meist asymptomatisch.

Die **primäre Tuberkulose** äußert sich meist als therapierefraktäre **Pneumonie** mit Fieber, Husten und Auswurf oder als **Pleuritis** mit Atemnot und Thoraxschmerzen. Die Lymphknotentuberkulose entsteht erst nach Wochen, ebenso die Organmanifestationen durch frühe Generalisierung.

Die **primäre Tuberkulose** äußert sich meist als therapierefraktäre **Pneumonie** oder als **Pleuritis**.

Bei der **postprimären Tuberkulose** entwickeln sich die Symptome schleichend.

- **Allgemeinsymptome:** subfebrile Temperatur, Nachtschweiß, Müdigkeit, Schwäche, Antriebslosigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust („Schwindsucht")
- **Lungentuberkulose:** anfangs trockener, später produktiver Husten mit gelblichem Auswurf, Hämoptysen (bei Kavernenbildung). Ausgedehnte Befunde führen zu Atemnot und respiratorischer Insuffizienz.
- **Pleuritis tuberculosa:** atemabhängige Thoraxschmerzen, später zunehmende Atemnot und Thoraxenge

Bei der **postprimären Tuberkulose** entwickeln sich die Symptome schleichend.

- **Allgemeinsymptome:** subfebrile Temperatur, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- **Lungentuberkulose:** trockener Husten

- **Pleuritis tuberculosa:** atemabhängiger Thoraxschmerz

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Lymphknotentuberkulose:** Lymphknotenschwellungen am Hals
- **Skeletttuberkulose:** Rückenschmerzen
- **Urogenitaltuberkulose:** chronische Pyelonephritis
- **Meningitis tuberculosa:** schleichend entstehender Meningismus
- **Miliartuberkulose:** schweres, lebensbedrohliches Krankheitsbild.

- **Lymphknotentuberkulose:** Nicht schmerzhafte Lymphknotenschwellungen am Hals mit Rötung, Erwärmung, Fistelbildung. Bei Mediastinal- und Hiluslymphknoten-Befall kann durch Komprimierung der Bronchien („Mittellappensyndrom“) eine poststenotische Pneumonie entstehen.
- **Skeletttuberkulose:** Leitsymptom sind Rückenschmerzen bei **Spondylodiscitis tuberculosa**. Entlang der Faszien können sich paravertebrale Senkungsabszesse entwickeln.
- **Urogenitaltuberkulose:** Krankheitsbild einer chronischen Pyelonephritis mit „steriler“ Leukozyturie. Die Nebenhodentuberkulose und die Tubentuberkulose führen zu Sterilität.
- **Meningitis tuberculosa:** Schleichend entwickeln sich die Symptome einer Meningitis (Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Hirnnervenausfälle).
- **Miliartuberkulose:** schleichender Beginn mit Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, schwerem Krankheitsgefühl, Fieber bis zu 40 °C. Man findet eine Hepatosplenomegalie, oft Zeichen einer Meningitis (s. o.) und einer Peritonitis. In der Retina kann man die Tuberkuloseherde durch Augenspiegelung erkennen. Die Extremform ist die **Tuberkulosepsis** (**Landouzy**) mit einer Letalität von 25 %.

Diagnostik: Die **Anamnese** kann Hinweise auf Infektionsquellen oder Immunschwäche geben.

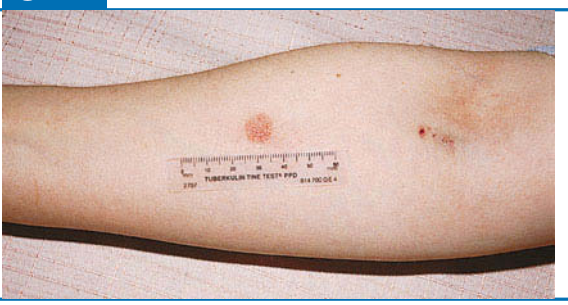
Der **Tuberkulin-Test** nach Mendel-Mantoux ist positiv, wenn die Induration **größer als 5 mm** ausfällt (Abb. **C-6.3**). Falsch negative Tuberkulin-Hauttests kommen vor bei medikamentöser Immunsuppression, schwerer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion) oder konsumierender Erkrankung.

Diagnostik: Die **Anamnese** kann Hinweise auf eine Tuberkuloseerkrankung in der Umgebung des Patienten geben. Außerdem sollte man gezielt nach einer geschwächten Immunität (S. 1345) fragen.

Im nächsten Schritt sollte eine **Tuberkulin-Testung** durchgeführt werden. Üblich ist der **Intrakutan-Test** nach Mendel-Mantoux, bei dem 2 Tuberkulin-Units einer standardisierten Antigenmischung (purified protein derivate, PPD) an der Beugeseite des Unterarms intrakutan injiziert werden. Nach 48–72 Stunden wird der Befund (die tastbare derbe Schwellung = Induration, nicht die Rötung!) abgelesen: Er ist **positiv,** wenn die Induration **größer als 5 mm** ausfällt (Abb. **C-6.3**). Falsch negative Tuberkulin-Hauttests kommen vor bei medikamentöser Immunsuppression, schwerer Immunschwäche (HIV-Infektion) oder konsumierender Erkrankung (schwere Tbc, Tumorkrankheiten, auch Sarkoidose).

C-6.3

C-6.3 Tuberkulin-Testung



Positiver Ausfall eines **Intrakutan-Tests** nach Mendel-Mantoux mit 2 Tuberkulin-Units: tastbare Induration mit einem Durchmesser > 5 mm.

▶ Merke.

▶ Merke. Ein **positiver** Tuberkulin-Test spricht für eine zelluläre Immunität (entweder durch Infektion oder durch BCG-Impfung), beweist aber noch keine Tuberkuloseerkrankung. Ein **negatives** Testergebnis spricht i. d. R. gegen eine Tuberkuloseerkrankung, schließt diese aber auch nicht sicher aus.

In Zweifelsfällen kann ein **Ex-vivo-Tuberkulosetest** hilfreich sein.

Heute wird zunehmend der **Ex-vivo-Tuberkulosetest** verwendet, der den klassischen Tuberkulintest schon in vielen Bereichen ersetzt. Die Anwendung ist im Alltag einfacher (einmalige Blutabnahme) und mindestens so sensitiv und spezifisch wie der klassische Hauttest. Dabei wird im Patientenblut die Lymphozytenreaktion auf spezifische Mykobakterienantigene untersucht (Interferon-Gamma-Release-Assay, IGRA).

Die **Röntgen-Thorax-Übersicht** ist für die Darstellung der Tuberkuloseausdehnung wichtig (Abb. **C-6.4**). Bei Miliartuberkulose findet man die typischen, disseminierten feinstfleckigen Lungenherde. In Zweifelsfällen wird eine **thorakale CT** angefertigt.

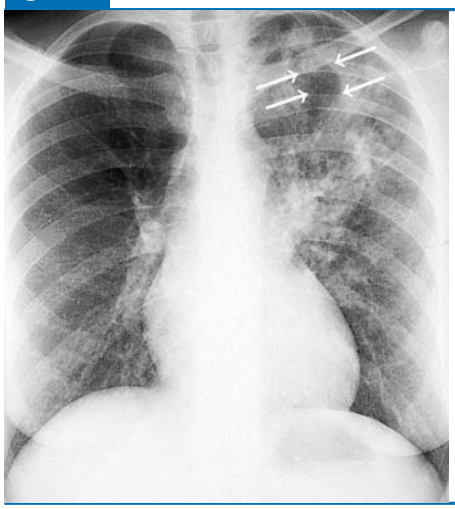
Unbedingt erforderlich ist eine **Röntgen-Thorax-Übersicht** in zwei Ebenen zur Darstellung der Ausdehnung der Tuberkulose.

Die **Röntgenmorphologie** der Lungentuberkulose ist sehr **vielgestaltig**. Es finden sich u. a. fleckig-konfluierende Infiltrate, Aufhellungen mit Ringschatten (Kavernen) (Abb. **C-6.4**), peribronchiale Infiltrate sowie Hilus- und Mediastinal-Lymphknotenvergrößerungen. Pleuraergüsse und Pleuraschwielen können hinzukommen. Im weiteren Verlauf entwickeln sich narbige Verziehungen, Kalkeinlagerungen sowie Schrumpfungen größerer Lungenabschnitte. Bei Miliartuberkulose findet man die typischen, disseminierten feinstfleckigen (miliare) Lungenherde. In Zweifelsfällen wird eine **thorakale CT** a

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-6.4 Schwere Lungentuberkulose mit großer Kaverne links



Röntgen-Thorax-übersicht p.–a.: Es kommt ein großflächiges, **fleckig-konfluierendes Infiltrat** des linken Lungenoberfeldes zur Darstellung (Pfeile). Zudem findet sich in diesem Bereich eine rundliche Aufhellung **(Kaverne)**.

C-6.4

Der endgültige Beweis einer Tuberkuloseerkrankung gelingt nur durch den **Nachweis von M. tuberculosis** in ausreichendem Probenmaterial:

- **Lungentuberkulose:** Sputum an drei aufeinander folgenden Tagen, bronchoalveoläre Lavage, Bürstenbiopsie oder transbronchialer Lungenbiopsie; Pleuraflüssigkeit oder besser Pleurabiopsie
- **bei bestehendem Verdacht:** Lymphknotenbiopsie (Lymphknoten-Tbc), Punktionspräparate (Skelett-Tbc), Urin (Nieren-Tbc), Menstrualblut und Sperma (Genital-Tbc), Liquorpunktat (Meningitis tuberculosa), Biopsie eines befallenen Organs (Miliartuberkulose).

Nachweis von M. tuberculosis in ausreichendem Probenmaterial:

- **Lungentuberkulose:** Sputum, bronchoalveoläre Lavage, Lungenbiopsie, Pleuraflüssigkeit/-biopsie
- **bei bestehendem Verdacht:** Lymphknotenbiopsie, Punktionspräparat, Urin, Menstrualblut, Liquorpunktat, Biopsie eines befallenen Organs.

Bei der **mikrobiologischen Diagnostik** sucht man zunächst im Ausstrichpräparat **mikroskopisch** nach Mykobakterien, z. B. mittels Auraminfärbung im Polarisationsmikroskop (positiv ab 1000 Mykobakterien/ml). Sehr sensitiv ist der Nachweis von **Mykobakterien-DNA** mittels PCR (positiv ab 6 Erregern pro Probe). Dieser Test unterscheidet jedoch nicht zwischen lebenden und abgestorbenen Mykobakterien. Der Nachweis lebensfähiger Erreger und damit einer aperten Lungentuberkulose gelingt nur über **kulturelle Verfahren**. Die angezüchteten Mykobakterien werden für eine **Resistenztestung** aller gebräuchlichen Antituberkulotika weiterverwendet.

Die wichtigsten **mikrobiologischen Nachweismethoden** sind Mikroskopie (Ausstrichpräparat), DNA-Analysen und Kulturverfahren.

▶ Merke. Sind Mykobakterien in Sputum, Urin oder anderen Körpermaterialen, die auf „natürlichem" Weg nach außen gelangen, nachweisbar, spricht man von einer **offenen** (**aperten**) Tuberkulose, die potenziell infektiös ist! Bei einer **geschlossenen Tuberkulose** dagegen besteht keine Ansteckungsgefahr. Als **aktive** Tuberkulose bezeichnet man eine offene oder geschlossene Tuberkulose, die mit klinischen und radiologischen Zeichen einer floriden Erkrankung einhergeht.

▶ Merke.

Tab. **C-6.7** zeigt zusammenfassend ein Schema zur Diagnostik der Tuberkulose.

Differenzialdiagnose: Die Allgemeinsymptome sind nicht für Tuberkulose spezifisch und können auch bei malignen Lymphomen, anderen Tumoren, Vaskulitiden und anderen Infektionskrankheiten vorkommen. Die Differenzialdiagnosen einer Kaverne im Röntgenbefund sind sehr umfangreich (Tab. **C-6.8**).

Differenzialdiagnose: malignes Lymphom, Tumoren, Vaskulitiden, andere Infektionskrankheiten. DD Kaverne im Röntgenbefund s. Tab. **C-6.8**.

Therapie: Jede aktive Tuberkulose muss behandelt werden (offene Tuberkulosen unter Isolierung), auch wenn der Erregernachweis noch aussteht. Ziel der Behandlung ist die vollständige Eliminierung der Mykobakterien und die Sanierung der entstandenen Defekte. Aufgrund der drohenden Resistenzbildung müssen immer mehrere **Antituberkulotika** (Tab. **C-6.9**) miteinander kombiniert werden. Dabei wird nach Medikamenten der Standardtherapie (Tab. **C-6.9**) und Medikamenten der Nicht-Standardtherapie (ehemals Zweitlinienmedikamente wie die Fluorchinolone, Capreomycin u. a.) unterschieden. Die Standardtherapie der Tuberkulose gliedert sich in eine Initial- und Erhaltungstherapie:

Therapie: Jede aktive Tuberkulose muss mit **Antituberkulotika** (Tab. **C-6.9**) behandelt werden (offene Tuberkulosen unter Isolierung).

- **Initialtherapie:** Zunächst gibt man über wenigstens 2 Monate (oder bis zur deutlichen radiologischen und klinischen Besserung) eine **Vierfachtherapie** aus Isoniazid (INH), Rifampizin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol

- **Initialtherapie:** Isoniazid + Rifampizin + Pyrazinamid + Ethambutol für ≥ 2 Monate.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

nischem Ansprechen auf die Therapie sind nach 3–4 Wochen die Mykobakterien nicht mehr infektiös und der Patient kann ambulant weiterbehandelt werden.

- **Erhaltungstherapie:** Isoniazid + Rifampizin für ≥ 4 Monate.
- **Erhaltungstherapie:** Mit einer **Zweifachtherapie** aus Isoniazid und Rifampizin wird wenigstens 4 Monate (oder bis zum bestmöglichen Ergebnis) weiterbehandelt.

C-6.7

C-6.7 Diagnostik der Tuberkulose

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- klinisches Labor: Blutsenkung, Blutbild, Urinstatus
- Rö-Thorax, evtl. thorakale CT
- Tuberkulin-Test (ggf. IGRA)
- Sputum-Untersuchung auf Mykobakterien (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mikroskopisch und kulturell), evtl. Magensaftuntersuchung
- evtl. Bronchoskopie mit Untersuchung des Bronchialsekrets und transbronchialer Biopsie
- evtl. perkutane Lungenbiopsie

bei Verdacht auf Pleuraerguss:

- Thoraxsonografie
- Pleurapunktion mit Untersuchung des Pleurapunktats auf:
  - Gesamteiweiß
  - LDH
  - Glukose
  - Zytologie
  - Mykobakterien (mikroskopisch und kulturell, evtl. PCR)
- Pleurabiopsie thorakoskopisch

bei Verdacht auf Hals- oder Mediastinal-Lymphknotentuberkulose:

- CT
- Lymphknotenbiopsie oder -punktion mit histologischer und bakteriologischer Untersuchung

bei Verdacht auf Urogenitaltuberkulose:

- Computertomografie
- kulturelle Untersuchung des Urins auf Mykobakterien
- evtl. kulturelle Untersuchung des Menstrualblutes
- evtl. operative Diagnostik mit histologischer und bakteriologischer Untersuchung des gewonnenen Materials

bei Verdacht auf Meningitis tuberculosa:

- Untersuchung des Liquors
  - Zellzahl, Zelldifferenzierung
  - Gesamtprotein, Albuminquotient
  - Glukose
  - mikroskopische und kulturelle Untersuchung auf Mykobakterien
  - PCR auf Mykobakterien-DNA

bei Verdacht auf eine Knochen- oder Gelenktuberkulose:

- Röntgendiagnostik
- CT, evtl. MRT
- evtl. Punktion oder Biopsie der Läsion, chirurgische Ausräumung von Nekrosen oder kaltem Abszess, histologische und mikrobiologische Untersuchung des Materials

C-6.8

C-6.8 Differenzialdiagnosen kavitärer und zystischer Lungenveränderungen

- kavernöse Lungentuberkulose
- einschmelzendes Bronchialkarzinom
- abszedierende Pneumonie, Lungenabszess
- einschmelzender Lungeninfarkt
- nicht tuberkulöse Mykobakteriose
- invasive Aspergillose, Aspergilluspneumonie
- Aspergillom
- Wegener-Granulomatose
- einschmelzende silikotische Schwielen
- zystische Bronchiektasie
- Emphysembullae
- Mukoviszidose
- Echinokokkuszyste
- Bronchuszyste
- intralobuläre bronchopulmonale Sequestration

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-6.9 Dosierungen und Nebenwirkungen der Standard-Antituberkulotika

Wirkstoffe	Dosierungen	Nebenwirkungen
Isoniazid (INH)	5 mg/kg KG/d max. 400 mg/d	Hepatopathien, Polyneuropathien, allergische Hautreaktionen, Blutbildveränderungen (megakaryozytäre Anämie), Senkung der Krampfschwelle
Rifampizin (RMP)	10 mg/kg KG/d max. 600 mg/d	Hepatopathien, allergische Hautreaktionen, Thrombozytopenie, Enzyminduktion mit schnellerem Abbau von Medikamenten (z. B. orale Kontrazeptiva)
Pyrazinamid (PZA)	30 mg/kg KG/d max. 2 g/d	Hepatopathien, Hyperurikämie, Gichtanfälle
Ethambutol (EMB)	25 mg/kg KG/d max. 2,5 g/d	Schädigung des N. opticus (Störung von Gesichtsfeld und Farbsehen)

▶ Merke. Induktionstherapie über **2 Monate** mit **INH + RMP + PZA + EMB**, anschließend weitere **4 Monate** mit **INH + RMP**.

▶ Merke.

Therapieüberwachung: Bei offener Tuberkulose soll wenigstens 1-mal monatlich der Mykobakteriennachweis wiederholt werden, um dessen mikroskopische Negativierung zu dokumentieren. Eine Mykobakterienkultur ist zu Beginn der Therapie, mit Abschluss der Vierfachtherapie sowie mit Therapieende erforderlich.

Therapieüberwachung: Bei offener Tuberkulose soll wenigstens 1-mal monatlich der Mykobakteriennachweis wiederholt werden.

Bei **Resistenzen** wird auf die getesteten Antibiotika umgestellt. Eine Multiresistenz (MDR = Multi-Drug-Resistance) gegen Isoniazid und Rifampizin ist schwer therapierbar, kommt aber zumindest in Deutschland (noch) selten vor (2,7 %). Risikozonen sind z. B. Estland (14,1 %), Lettland (9 %), die Russische Föderation (9 %), das südliche Afrika oder einige Großstädte der USA. Die extreme Multiresistenz (XDR) wird bisher nur in Einzelfällen berichtet, ist aber weltweit eine wachsendes Problem.

Bei **Resistenzen** wird auf die getesteten Antibiotika umgestellt.

Die tuberkuloziden Antibiotika sind **nebenwirkungsträchtig** (Tab. **C-6.9**) und können auch bei einer Reihe von **Kontraindikationen** nicht gegeben werden. Bei vorbestehenden **Lebererkrankungen** ist die Gabe von **INH, RMP** oder **PZA** durch engmaschige Kontrollen von Bilirubin, GOT und GPT zu überwachen. **PZA** soll bei **Niereninsuffizienz** oder **Gicht** nicht verabreicht werden. Der **Augenarzt** entscheidet über den Einsatz von **EMB**.

In solchen Fällen weicht man von o. g. Therapieempfehlungen ab. Mögliche Ausweichpräparate sind Moxifloxacin, Clarithromycin oder Rifabutin, deren Anwendung als Dauertherapie spezialisierten Ärzten überlassen werden sollte. Die Therapiedauer verlängert sich dadurch auf 9–12 Monate.

Die tuberkuloziden Antibiotika sind **nebenwirkungsträchtig** (Tab. **C-6.9**) und können auch bei einer Reihe von **Kontraindikationen** nicht gegeben werden.

Begleitende Maßnahmen: Neben der medikamentösen Therapie versucht man die immunitätsschwächenden Faktoren in den Griff zu bekommen, z. B. eine Alkoholkrankheit.

Begleitende Maßnahmen: Behandlung der immunitätsschwächenden Faktoren.

Resistente Tuberkulose: Von der einfachen Resistenz gegen eines der Medikamente wird die Multi-Drug-Resistenz (MDR-Tb) abgegrenzt, wenn gegen Rifampicin und INH oder mehrere Standardtherapeutika eine Resistenz vorliegt. Bei einer extensiven resistenten TBC (XDR-Tb) handelt es sich um eine MDR-Tb, bei der zusätzlich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und gegen eines der injizierbaren Nicht-Standard-Medikamente (wie Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin) vorliegt. In Deutschland geht man aktuell nach dem RKI von einer niedrigen Resistenzlage aus (ca. 3–3,5 % MDR-, 0,3–0,5 % XDR-Tb von allen TBC-Fällen). Allerdings muss durch die Migrationsbewegung mit Tuberkulosefällen aus Ländern mit deutlich höherer Prävalenz von resistenter und multiresististenter Tuberkulose mit einer Zunahme gerechnet werden (regelmäßig aktualisierte Informationen über das Robert-Koch-Institut oder die WHO erhältlich). Daher werden Patienten aus diesen Ländern schon bei der Einleitung der antituberkulösen Therapie mit Fünf- oder Sechsfach-Kombinationen behandelt. Diese Patienten sollten von Beginn an in den entsprechenden Behandlungszentren für Tuberkulose vorgestellt und dort betreut werden.

Resistente Tuberkulose: Unterscheidung zwischen einfacher und Multi-Drug-Resistenz (MDR-Tb). Bei einer extensiven resistenten TBC (XDR-Tb) handelt es sich um eine MDR-Tb, bei der zusätzlich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und gegen eines der injizierbaren Nicht-Standard-Medikamente vorliegt.

Prävention und Prophylaxe:

BCG-Impfung: Die Impfung mit dem abgeschwächten Mykobakterienstamm Bacille Calmette-Guérin ruft eine schwach verlaufende Hauttuberkulose hervor, die zu einer schwachen Immunität gegen M. tuberculosis führt. Sie ist nur in Ländern mit **hoher Inzidenz** (nicht in Deutschland) empfohlen, da sich dadurch bei Kindern die Häufigkeit von Miliartuberkulosen und Meningitis tuberculosa deutlich absenken lässt.

Prävention und Prophylaxe:
BCG-Impfung: nur in Ländern mit hoher Inzidenz empfohlen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Chemoprophylaxe: zum Schutz tuberkulinnegativer Personen bei Kontakt mit einer infektiösen Tuberkulose empfohlen.

Chemoprophylaxe: Wenn eine tuberkulinnegative Person Kontakt zu einer Person mit infektiöser Tuberkulose hat, kann **Isoniazid** für die Dauer der Exposition gegeben werden. In Deutschland findet dies bei Kindern Anwendung, die in einem Haushalt mit Tuberkulosekranken leben.

Chemoprävention: zum Schutz von Tuberkulinkonvertern vor der Erkrankung empfohlen.

Chemoprävention: Bei Patienten mit frischer Tuberkulinkonversion oder neu festgestelltem positivem IGRA-Test wird nach den Robert-Koch-Emfehlungen **Isoniazid** über 9 Monate empfohlen (alternativ ist die Behandlung mit INH und RMP über 3–4 Monate bzw. bei INH-Resistenz oder -Unverträglichkeit mit RMP über 4 Monate möglich). Dazu muss ein früher sicher negativer Tuberkulintest ode negativer IGRA-Test vorliegen, da man sonst nicht von einer frischen Infektion ausgehen kann. Alle Menschen mit positivem Tuberkulintest ohne Tuberkuloseerkrankung (**latente Tuberkulose**) stellen eine potenzielle Gefahr für noch nicht Infizierte dar, wenn es zu einer Reaktivierung ihrer Tuberkulose kommt. Auf jedenfall sollte eine Chemoprävention erfolgen, wenn bei einer latenten TBC aus anderen Gründen die Indikation (z. B. rheumatische Erkrankung) für eine TNF-α-Blocker-Therapie gegeben ist.

Infektionsschutz: Tuberkulose ist eine **meldepflichtige** Erkrankung.

Infektionsschutz: Meldepflichtig nach Infektionsschutzgesetz sind alle mikrobiologischen Mykobakteriennachweise, alle offenen und alle therapiebedürftigen Tuberkulosekrankheiten sowie der Tod an Tuberkulose. Das Gesundheitsamt führt in der privaten und beruflichen Umgebung des Kranken eine Suche nach Erkrankten durch.

Bei V. a. eine offene Tuberkulose sind **persönliche** und **institutionelle Schutzmaßnahmen** (z. B. Isolierung, Besuchsregeln) zu ergreifen.

Bei V. a. eine offene Tuberkulose sind die vorgeschriebenen **persönlichen** (z. B. Schutzkleidung, mykobakteriendichter Mundschutz) und **institutionellen Schutzmaßnahmen** zu ergreifen (z. B. Isolierung, Besuchsregeln). Bei multiresistenten Keimen gelten besondere Infektionsschutzmaßnahmen.

Prognose: Bei konsequenter Therapie können etwa **80 %** der Patienten **geheilt** werden.

Prognose: Mit konsequenter Therapie über wenigstens 6 Monate kommt es in Deutschland bei etwa **80 %** der Tuberkulosekrankheiten zur **Ausheilung.** Bei Patienten mit Resistenzen oder fehlender Compliance können chronische Verläufe mit erheblichen Organschäden auftreten. Der Tod an Tuberkulose ist heute in Deutschland sehr selten.

6.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen

6.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen

► Definition.

► Definition. Infektionen durch nicht tuberkulöse Mykobakterien (**NTM** = nontuberculous mycobacteria, im englischen Sprachraum auch noch als MOTT = mycobacteria other than tuberculosis bezeichnet), die üblicherweise keine typische Tuberkulose hervorrufen.

Ätiopathogenese: Die nicht tuberkulösen Mykobakterien führen in der Regel nur bei erheblichen **Immundefekten** zur Erkrankung.

Ätiopathogenese: NTM kommen ubiquitär in Wasser und Erdboden vor. Vorwiegend handelt es sich um M. avium intracellulare, M. kansasii und M. chelonae. Sie sind in der Regel für ein gesundes Immunsystem nicht pathogen. Bei erheblichen **Immundefekten**, wie HIV-Infektion, Tumorleiden oder Mangelernährung, können sie Lungenerkrankungen, Lymphadenopathien sowie Haut- und Weichteilkrankheiten verursachen.

Klinik: An der Lunge verläuft die Erkrankung als therapieresistente Pneumonie.

Klinik: Die Lungenerkrankungen verlaufen als therapieresistente Pneumonie, als kavernöser Prozess oder selten als miliare Tuberkulose.

Diagnostik: Organbiopsien sind für eine sichere Diagnose unerlässlich.

Diagnostik: Organbiopsien mit mikrobiologischem Nachweis sind für eine sichere Diagnose unerlässlich.

Therapie: Die **medikamentöse** Therapie der nicht tuberkulösen Mykobakteriosen ist problematisch. Es gibt verschiedene Ausweichsubstanzen.

Therapie: Die **medikamentöse** Therapie der nicht tuberkulösen Mykobakteriosen ist problematisch, da MOTT weitgehend resistent gegen tuberkulozide Antibiotika sind. Ausweichsubstanzen sind Clarithromycin, Azithromycin, Rifabutin, Ciprofloxacin, Amikazin, Linezolid.

Prognose: Chronische Verlaufsformen sind häufig.

Prognose: Der Verlauf der nicht tuberkulösen Mykobakteriose hängt vom Immunstatus des Patienten ab, chronische Verlaufsformen sind deshalb häufig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.3 Nicht infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms (= interstitielle Lungenerkrankungen, ILD = diffuse Parenchymerkrankungen der Lunge, DPLD)

6.3 Nicht infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms (= interstitielle Lungenerkrankungen, ILD = diffuse Parenchymerkrankungen der Lunge, DPLD)

▶ Definition. Disseminierte Erkrankungen des Lungenbindegewebes mit Tendenz zur Fibrosierung ohne infektiöse Ursache nennt man interstitielle Lungenkrankheiten (ILD) oder auch diffuse Parenychmerkrankungen der Lunge (DPLD).

▶ Definition.

Tab. **C-6.10** gibt einen Überblick über die nicht infektiösen Erkrankungen des Lungenparenchyms.

Tab. **C-6.10** gibt einen Überblick.

C-6.10 Nicht infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms (= interstitielle Lungenerkrankungen, ILD)

ILD durch inhalative Noxen	▪ exogen-allergische Alveolitis ▪ Pneumokoniosen (z. B. Silikose) ▪ toxische Lungenerkrankungen
ILD durch nicht inhalative Noxen	▪ Lungenerkrankungen durch Medikamente ▪ Strahlenpneumonitis
ILD bei Systemerkrankungen	▪ Kollagenosen (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, progressive systemische Sklerose, Dermatomyositis/Polymyositis) ▪ Vaskulitiden (Morbus Wegener, mikroskopische Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom) ▪ Sarkoidose ▪ Histiozytosis X (Langerhans-Zell-Histiozytose) ▪ eosinophile Lungenerkrankungen
idiopathische interstitielle Lungenkrankheiten	▪ idiopathische Lungenfibrose (IPF) ▪ desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) ▪ respiratorische Bronchiolitis mit ILD (RBILD) ▪ akute interstitielle Pneumonie (AIP) ▪ cryptogen organisierende Pneumonie (COP) ▪ nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) ▪ lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)

6.3.1 ILD durch inhalative Noxen

6.3.1 ILD durch inhalative Noxen

Exogen-allergische Alveolitis

Exogen-allergische Alveolitis

▶ Synonym. Hypersensitivitätspneumonitis

▶ Synonym.

▶ Definition. Als exogen-allergische Alveolitis (EAA) wird die hyperergische Reaktion des Lungenparenchyms auf inhalative organische Stäube (und selten Chemikalien) bezeichnet.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 4/100 000 Einwohner. Unter Landwirten steigt die Prävalenz auf 85/100 000, unter Vogelzüchtern auf 150/100 000. Die meisten Fälle der EAA sind Berufserkrankungen (BeKV-Nr. 4201).

Epidemiologie: Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 4/100 000 Einwohner.

Ätiologie: Die EAA wird durch die Inhalation sehr kleiner **organischer Staubpartikel** (1–3 µm Durchmesser) ausgelöst, die sich im Alveolarraum ablagern. Häufigste Formen sind die Farmerlunge und die Vogelhalterlunge (Tab. **C-6.11**).

Ätiologie: Die EAA wird durch Inhalation sehr kleiner **organischer Staubpartikel** ausgelöst (Tab. **C-6.11**).

C-6.11 Antigenquellen und Antigene der exogen-allergischen Alveolitis

Erkrankung	Beschäftigung	Antigenquelle	Antigen
Vogelhalterlunge	Kontakt zu Vögeln (Wellensittiche, Tauben, Papageien)	Vogelkot, Vogelfederstaub	Vogelkot- und Vogelserumproteine
Farmerlunge	Landwirtschaft mit Tierhaltung	verschimmeltes Heu	thermophile Aktinomyzeten, Schimmelpilze
Befeuchterlunge	Aufenthalt in Räumen mit Luftbefeuchtern oder Klimaanlagen	kontaminierte Aerosole	thermophile Aktinomyzeten, Schimmelpilze, Amöben
Chemiearbeiterlunge	Lackierer	Klebstoffe, Lacke	Isozyanate

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Pathogenese: Typisch sind antigenspezifische Immunkomplexe und die Vermehrung der CD8-Lymphozyten.

Pathogenese: Es kommt zur Immunreaktion Typ Arthus (Immunkomplexkrankheit) im Alveolarbereich mit Bildung von **antigenspezifischen IgG-Immunkomplexen**. Eine wiederholte Antigenexposition führt zur chronischen interstitiellen Entzündung mit Aktivierung von Neutrophilen, später von **CD8-Lymphozyten**. Es können sich entzündliche Granulome bilden. Gestörte Reparaturmechanismen führen schließlich zu einer disseminierten Narbenbildung, d. h. zur Lungenfibrose.

Klinik: Die **akute** EAA beginnt nach 6–8 Stunden mit Fieber, Frösteln, Kopfschmerzen, Thoraxdruck, Atemnot. Die **chronische** Form beginnt schleichend.

Klinik: Die Symptome der **akuten Form** der EAA beginnen etwa 6–8 Stunden nach Exposition mit Fieber, Frösteln, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Thoraxdruck und Belastungsdyspnoe. Sie verschwinden spontan innerhalb von 2 Tagen. Die **chronische Form** der EAA beginnt schleichend mit trockenem Husten, Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Gewichtsverlust (pulmonale Kachexie).

Diagnostik: Anamnese (Berufsanamnese!), **Auskultation:** velcro rales, **Serologie:** präzipitierende Antikörper.

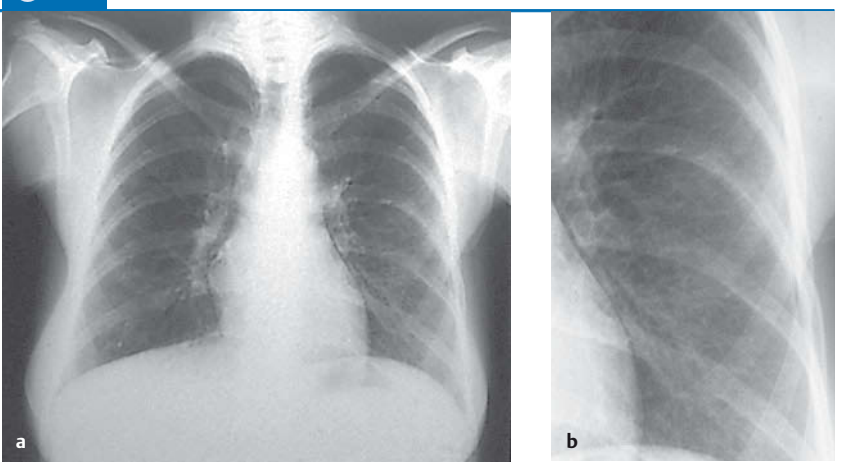
Diagnostik: Die genaue Erhebung der **Anamnese** liefert wichtige Hinweise auf die Antigenexposition (Berufsanamnese!). Bei der **Auskultation** hört man ein feines endinspiratorisches Knisterrasseln (velcro rales). Der **serologische** Nachweis von präzipitierenden Antikörpern gegen das verdächtige Antigen spricht für eine stattgefundene Exposition.

Lungenfunktion: restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung. Das **HR-CT** kann disseminierte Milchglastrübungen sowie Mosaikmuster, Retikulationen und Fibrose aufzeigen. **Röntgen-Thorax-Übersicht:** disseminierte, feinfleckige, manchmal feinretikuläre Zeichnungsvermehrung (Abb. **C-6.5**).

In der **Lungenfunktionsanalyse** zeigt sich eine restriktive Ventilationsstörung mit kleiner TLC (totale Lungenkapazität) und Behinderung des CO-Transfers (Diffusionsstörung). In Ruhe kann die Blutgasanalyse normal ausfallen, unter leichter Belastung (40 Watt) jedoch entwickelt sich eine Hypoxämie. Das **HR-CT** kann bereits frühe Stadien der EAA nachweisen (disseminierte Milchglastrübungen, Retikulationen, Fibrose), die in der Röntgen-Thorax-Übersicht oft schwer zu erkennen sind. In der **Röntgen-Thorax-Übersicht** in 2 Ebenen findet sich eine disseminierte, feinfleckige, manchmal feinretikuläre Zeichnungsvermehrung über allen Lungenabschnitten (Abb. **C-6.5**). Für die Diagnostik ist das HR-CT, wie bei allen interstitiellen Lungenerkrankungen essenziell. Die akute EAA zeigt dabei ein relativ typisches Muster mit großflächigem Milchglas und häufig ein sogenanntes Mosaikmuster. Die chronische EAA zeigt dagegen ein unterschiedliches radiologisches Muster, sodass die Diagnose sich oft schwierig gestaltet.

C-6.5

C-6.5 Röntgen-Thorax-Übersicht bei exogen-allergischer Alveolitis



Disseminierte kleinfleckig-retikuläre Lungenzeichnung.
a Übersichtsaufnahme.
b Detailaufnahme linkes Unter- und Mittelfeld.

BAL-Befund: hohe Gesamtzellzahl; anfangs Neutrophilen-, später Lymphozytenvermehrung.

Lungenbiopsie: Ausschluss von Differenzialdiagnosen.

Inhalative Provokation: Beobachtung eines alveolitischen Schubes innerhalb von 48 Stunden.

Bei der **bronchoalveolären Lavage (BAL)** ist die Gesamtzellzahl stark erhöht. Direkt nach Exposition sind die Neutrophilen vermehrt, später findet man eine erhebliche Lymphozytose (30–50 %) mit einem Anstieg der CD8-Zellen.

Eine **Lungenbiopsie** ist nur zur differenzialdiagnostischen Abklärung notwendig, vor allem bei der chronischen Verlaufsform.

Um die Auslösung der akuten EAA durch bestimmte (z. B. berufliche) Stoffe endgültig nachzuweisen, kann man das native Antigen inhalieren lassen (**inhalative Provokation**). Unter Klinikbedingungen beobachtet man in den nächsten 48 Stunden die Entwicklung eines alveolitischen Schubes mit Fieber, trockenem Husten, Atemnot, Leukozytose, Lungenfunktionsverschlechterung, Hypoxämie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Die massive Exposition von Getreidestaub kann ein grippeähnliches Syndrom verursachen, das oft mit der EAA verwechselt wird: das **OTDS** (organic toxic dust syndrome, Drescherfieber). Einige Stunden nach Exposition kommt es zu Fieber, thorakaler Enge, Belastungsdyspnoe und trockenem Husten. Innerhalb von 24 Stunden klingen alle Symptome wieder ab. Es entwickeln sich nie Antikörperkomplexe und kein bleibender Lungenschaden. Die chronische Form der EAA ist schwer von einer **idiopathischen Lungenfibrose** zu unterscheiden, wenn keine Präzipitine nachweisbar sind.

Differenzialdiagnose: Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind das **OTDS** und die **idiopathische Lungenfibrose.**

Therapie: Wie bei jeder hyperergischen Reaktion ist die **Expositionsprophylaxe** mit Antigenkarenz (u. U. Berufswechsel) essenziell. Ihre Effizienz kann am Abfall der Präzipitin-Titer, aber auch am Abklingen der Beschwerden beobachtet werden. Zumindest die akute EAA spricht gut auf orale **Kortikosteroide** an (0,5 mg Prednison /kg KG/Tag für 4–6 Wochen, anschließend ausschleichen).

Therapie: Besonders wichtig ist eine **Expositionsprophylaxe**. Das akute Stadium spricht gut auf orale **Kortikosteroide** an.

Prognose: Die Prognose der akuten EAA ist bei konsequenter Antigenkarenz generell gut. Die chronische EAA kann trotz Therapie progredient verlaufen und infolge einer respiratorischen Insuffizienz oder eines Rechtsherzversagens auch tödlich enden.

Prognose: Bei Antigenkarenz ist die Prognose gut.

Pneumokoniosen

Pneumokoniosen

▶ Definition. Pneumokoniosen sind Lungenparenchmyerkrankungen durch anorganische Stäube, vor allem Quarzstäube (Staublunge, Bergmannslunge). Es handelt sich um Berufserkrankungen, die bei der Bearbeitung von Gestein auftreten. Die wichtigste Form ist die Silikose (BKV-Nummer 4101), die in Deutschland selten geworden ist (im Jahr 2005 nur noch 1011 Silikosen bei insgesamt 5168 Pneumokoniosen).

▶ Definition.

Asbestose

Asbestose

Asbest verursacht vier Krankheiten: Die Pleuraasbestose (S. 446) ist die häufigste Manifestationsform einer durch Asbest verursachten Erkrankung. Die Lungenasbestose (d. h. die interstitielle Lungenkrankheit) ist extrem selten, ebenso selten ist das durch Asbest verursachte Bronchialkarzinom, selten das Mesotheliom.

Silikose

Silikose

Ätiologie: Eine Silikose entsteht durch die Inhalation von alveolengängigen **Quarzstäuben** (Kieselsäure; SiO_2) z. B. im Bergbau, bei Mineuren, in Gießereien, in der keramischen Industrie, bei Sandstrahlarbeitern, bei Steinmetzen.

Ätiologie: Eine Silikose entsteht durch die Inhalation von alveolengängigen **Quarzstäuben** (Kieselsäure, SiO_2).

Pathogenese: Die Quarzstäube werden im Alveolarraum von Makrophagen aufgenommen, können aber von diesen nicht abgebaut werden. Es bildet sich eine interstitielle Entzündung mit lokaler Fibrogenese aus. Im Lungeninterstitium entstehen **Silikoseknötchen** mit hyaliner Degeneration. Diese Knötchen können zu großflächigen **Schwielen** konfluieren und aufgrund ihrer Schrumpfungstendenz ein perifokales **Emphysem** ausbilden. Die Hilus- und Mediastinallymphknoten können „abgeschwemmtes" silikotisches Material aufnehmen und Verkalkungen der Randsinus bilden (sog. **Eierschalen-Lymphknoten**).

Pathogenese: Quarzstäube können von den Alveolarmakrophagen nicht abgebaut werden. Es bilden sich **Silikoseknötchen**. Auch die Hilus- und Mediastinallymphknoten können beteiligt sein (sog. **Eierschalen-Lymphknoten**).

Klinik: Eine beginnende Silikose verursacht keine Symptome. Sie ist nur durch arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung zu erkennen. Später dominieren die Symptome der COPD (S. 376), d. h. Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe. Eine ausgeprägte Lungenparenchymbeteiligung führt zur Belastungsdyspnoe und letztlich zur Ruhedyspnoe. In der Folge steigt der pulmonalarterielle Druck, es entwickelt sich ein Cor pulmonale.

Klinik: Beginnende Silikosen sind asymptomatisch. Die späteren Symptome ähneln einer COPD.

Komplikationen: Es kann sich eine schwere Verlaufsform der Lungentuberkulose entwickeln, die heute aber selten ist (**Silikotuberkulose**; BKV-Nr. 4102). Das **Caplan-Syndrom** ist das gemeinsame Auftreten von Lungensilikose und rheumatoider Arthritis. Dabei entstehen Lungenrundherde (bis 2 cm Durchmesser). Silikosepatienten (v. a. Raucher) haben außerdem eine höhere Inzidenz für **Bronchialkarzinome** (BKV-Nr. 4112).

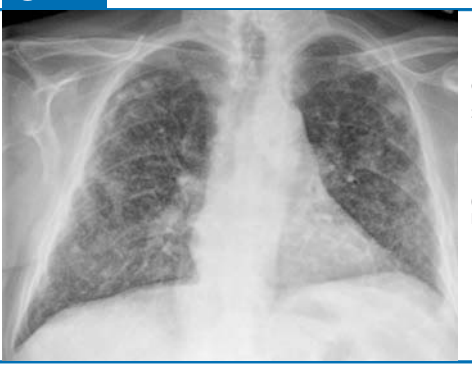
Komplikation: Tuberkuloseinfektionen führen bei Silikose zu schweren Krankheitsbildern (**Silikotuberkulose**). Außerdem besteht ein höheres Risiko für **Bronchialkarzinome**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-6.6

C-6.6 Silikose in der Röntgen-Thorax-Übersicht



Röntgen-Thorax-Übersicht p.–a.: Es kommen disseminierte, unterschiedlich große, relativ scharf begrenzte Fleckschatten in beiden Lungen zur Darstellung. Die Pleura ist abschnittsweise verbreitert.

(aus: Krombach G. A., Mahnken A.H., Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax, Thieme; 2015)

Diagnostik: Die Diagnose kann mittels **Berufsanamnese** und **Röntgen-Thorax-Übersicht** (Abb. **C-6.6**) gesichert werden. **Funktionsanalytisch** zeigt sich eine eingeschränkte Lungenfunktion (obstruktive Ventilationsstörung, Lungenüberblähung oder restriktive Ventilationsstörung). In Zweifelsfällen empfiehlt sich eine **chirurgische Lungenbiopsie**.

Therapie: Entscheidend ist die **Expositionsprophylaxe**. Ggf. Behandlung der COPD und des Cor pulmonale.

Prognose: Früh erkannte Silikosen haben eine gute Prognose.

Diagnostik: Die zentrale Rolle in der Diagnostik haben **Berufsanamnese** und die **Röntgen-Thorax-Übersicht** (Abb. **C-6.6**), die nach standardisierten Kriterien beurteilt wird (ILO-Klassifikation der International Labor Organization). Das HR-CT ist deutlich sensitiver. **Funktionsanalytisch** besteht meist eine obstruktive Ventilationsstörung und individuell sehr unterschiedlich entweder eine Lungenüberblähung (Vergrößerung des Residualvolumens im Sinne der COPD) oder eine restriktive Ventilationsstörung (im Sinne der ILD). Unter leichter körperlicher Belastung (40 Watt) wird die Gasaustauschstörung deutlich sichtbar. In Zweifelsfällen empfiehlt sich eine **chirurgische Lungenbiopsie**.

Therapie: Entscheidend ist die konsequente **Expositionsprophylaxe** schon bei begründeten Verdachtsfällen. Man kann die begleitende COPD behandeln (S. 379), nicht jedoch die Restriktion (Fibrosierung) durch die Lungenparenchymerkrankung. Eine Sauerstoff-Langzeittherapie (mehr als 18 Stunden tägl.) hemmt die Progression des Cor pulmonale.

Prognose: Durch die arbeitsmedizinische Vorsorge werden in Deutschland Silikosen sehr früh erkannt und sind meist ohne Einfluss auf Lebensqualität oder Lebenserwartung.

Toxische Lungenerkrankungen

Toxische Lungenerkrankungen

▶ Definition.

▶ Definition. Verschiedene inhalative und nicht inhalative Schadstoffe führen auf toxischem Wege zum Lungenschaden und zu einer ILD.

Ätiologie: Verschiedene **inhalative**, **enterale** und **parenterale** Noxen können zur toxischen Lungenschädigung führen.

Ätiologie: Inhalative Noxen sind z. B. Nitrosegase, Chlorgas, Schwefeldioxid, Metalldämpfe, Haarsprays, Ledersprays. **Enteral** oder **parenteral** aufgenommene Noxen sind meist Medikamente, z. B. Amiodarone, Bleomycin, Nitrofurantoin, Methotrexat, Goldsalze.

Pathogenese: Die Noxen führen zu unterschiedlichen Reaktionsformen (Alveolitiden, Bronchiolitiden).

Pathogenese: Die verschiedenen Noxen führen zu den unterschiedlichsten Reaktionsformen des Lungenparenchyms. Man findet akute Alveolarschäden, Alveolitiden (lymphozytär, neutrophil oder eosinophil) mit mehr oder weniger Fibrogenese sowie obliterierende Bronchiolitiden.

Klinik: Leitsymptome sind Dyspnoe und respiratorische Insuffizienz.

Klinik: Inhalative Noxen führen meist innerhalb weniger Stunden, nicht inhalative in Tagen bis Wochen zu **Belastungs-** bis **Ruhedyspnoe** mit akuter **respiratorischer Insuffizienz**.

Diagnostik: Entscheidend sind **Anamnese** und **Identifizierung der Noxe**. Zusätzlich können bronchoalveoläre Lavage, HR-CT und Lungenbiopsie weiterhelfen.

Diagnostik: Entscheidend sind die **Anamnese** und die **Identifizierung der Noxe**. Eine bronchoalveoläre Lavage mit entzündlichen Zellbildern und eine HR-CT mit interstitieller Zeichnungsvermehrung können bereits zu Sicherung der Diagnose ausreichen. In Zweifelsfällen wird eine transbronchiale Lungenbiopsie erforderlich. Lungenfunktionsanalyse und Blutgasanalyse dienen der Erfassung der Funktionsstörung.

Therapie: Die Noxe muss eliminiert werden. Häufig ist eine orale Kortikosteroidtherapie notwendig.

Therapie: Die Noxe muss eliminiert werden, das genügt in vielen Fällen zur kompletten Sanierung. Andernfalls sollte eine orale Kortikosteroidtherapie begonnen werden (Abb. **H-4.1**).

Internet-Link: www.pneumotox.com.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.3.2 ILD durch nicht inhalative Noxen

Lungenerkrankungen durch Medikamente

ILD können unter der Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten auftreten, z. B. häufig Zytostatika (z. B. Bleomycin, Nitrosoharnstoffe, Cyclophosphamid; meist dosisabhängig), seltener andere Substanzgruppen wie z. B. Analgetika, Antibiotika, Antiarrhythmika, Statine (aktuelle Liste unter www.pneumotox.com). Daher spielt die **Medikamentenanamnese** bei der Diagnostik einer neu aufgetretenen ILD eine entscheidende Rolle.

Strahlenpneumonitis

Ionisierende Strahlen wirken lungenschädigend; ab einer Strahlendosis von **30 Gy** kann damit gerechnet werden. Deshalb versucht der Strahlentherapeut, durch eine 3-D-konforme Bestrahlung und geringe Sicherheitssäume (involved field radiatio) möglichst wenig Lungengewebe zu schädigen. Der akute Alveolar- und Endothelschaden heilt mit Narbenbildung ab.

6.3.3 ILD in Verbindung mit Systemerkrankungen

Kollagenosen

Ätiologie: Alle Kollagenosen (S. 1374) können mit einer Lungenbeteiligung einhergehen (ca. 30–50 % aller Fälle). Dabei treten ILD und andere Erkrankungen auf (Tab. **C-6.12**).

Diagnostik: Wenn die Diagnose der Kollagenose schon feststeht, müssen lediglich Differenzialdiagnosen (s. Tab. **C-6.12**) ausgeschlossen werden. Dazu genügen meist eine **thorakale CT** und eine **bronchoalveoläre Lavage**.

Therapie: Meist reicht die Therapie der Grundkrankheit (Kollagenose) aus.

C-6.12 Lungenbeteiligung bei Kollagenosen

Kollagenose	Lungenbeteiligung
rheumatoide Arthritis	▪ ILD („Rheumalunge“) ▪ Lungenrundherde (Rheumaknoten)
systemischer Lupus erythematodes (SLE)	▪ Pleuritis (Perikarditis) ▪ ILD ▪ profuse Lungenblutung
progressive systemische Sklerose	▪ ILD ▪ Aspirationspneumonie ▪ pulmonalarterielle Hypertonie
Dermatomyositis/Polymyositis/Anti-Synthetase-Syndrom	▪ Zwerchfellschwäche ▪ ILD ▪ Pumonal-arterielle Hypertonie
Mischkollagenose	▪ ILD

Vaskulitiden

Prinzipiell findet man Lungenbeteiligungen bei allen Vaskulitiden, jedoch in stark unterschiedlicher Häufigkeit. Bei den **ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden** (S. 1393) sind Lungenerkrankungen die Regel. Die nachfolgenden Krankheitsbilder beinhalten nur die pneumologischen Manifestationen. Weitere Informationen finden sich in den entsprechenden Kapiteln.

Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Wegener-Granulomatose): Man findet eine granulomatös-nekrotisierende Rhinitis und Sinusitis, eine ulzerierende Tracheobronchitis, einschmelzende Lungenrundherde. Die Lungenherde verursachen Hämoptysen. Interstitielle Lungenveränderungen (S. 1393) kommen selten vor.

Mikroskopische Polyangiitis (S. 1396): Sie ist durch eine lebensbedrohlich verlaufende profuse Lungenblutung kompliziert, die eine rasche Diagnostik und Therapie erforderlich macht. Eine langsam verlaufende interstitielle Lungenerkrankung kommt vor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

6.3.2 ILD durch nicht inhalative Noxen

Lungenerkrankungen durch Medikamente

Die ILD kann durch zahlreiche Medikamente ausgelöst werden (www.pneumotox.com). Wichtig ist die **Medikamentenanamnese**.

Strahlenpneumonitis

Strahlendosen über **30 Gy** können zu einer Schädigung der Lunge führen.

6.3.3 ILD in Verbindung mit Systemerkrankungen

Kollagenosen

Ätiologie: Alle Kollagenosen (S. 1374) können mit einer Lungenbeteiligung einhergehen (Tab. **C-6.12**).

Diagnostik: thorakale CT und bronchoalveoläre Lavage zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen (s. Tab. **C-6.12**).

Therapie: Behandlung der Kollagenose.

C-6.12

Vaskulitiden

Eine Lungenbeteiligung findet man häufig bei **ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden** (S. 1393).

Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Wegener-Granulomatose): granulomatös-nekrotisierende Rhinitis und Sinusitis, ulzerierende Tracheobronchitis, einschmelzende Lungenrundherde (Hämoptysen), selten interstitielle Lungenveränderungen.

Mikroskopische Polyangiitis: profuse Lungenblutung, interstitielle Lungenerkrankung.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Churg-Strauss-Syndrom): Rhinitis mit Polyposis, schwer einstellbares Asthma bronchiale, wechselhafte „pneumonische" Lungeninfiltrate.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Churg-Strauss-Syndrom) (S. 1396): Diese Erkrankung kann sich äußern durch Rhinitis mit Polyposis, schwer einstellbarem Asthma bronchiale, wechselhafte „pneumonische" Lungeninfiltrate (eosinophile interstitielle Infiltrate), (s. Tab. **C-6.13**).

Sarkoidose

Sarkoidose

▶ Synonym.

▶ Synonym. Morbus Boeck (sprich: „Boog")

▶ Definition.

▶ Definition. Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Multisystemerkrankung mit häufiger Lungenbeteiligung.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt ca. 40/100 000 Einwohner. Der Altergipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt in Mitteleuropa ca. 40/100 000 Einwohner und nimmt von Nord nach Süd ab. Der Altersgipfel der Erstmanifestation liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Ätiologie: Diskutiert wird eine spezielle individuelle Körperabwehrreaktion auf ubiquitäre Antigene.

Ätiologie: Die jahrzehntelange Suche nach einem pathogenen Agens war bisher erfolglos. Eine neuere Hypothese geht von einer speziellen individuellen Körperabwehrreaktion auf ubiquitäre Antigene aus. Dabei gibt es familiäre Häufungen.

Pathogenese: Es entwickeln sich **nicht verkäsende epitheloidzellige Granulome** mit Riesenzellen vom Langhans-Typ, die in allen Organen vorkommen können (Abb. **C-6.7**).

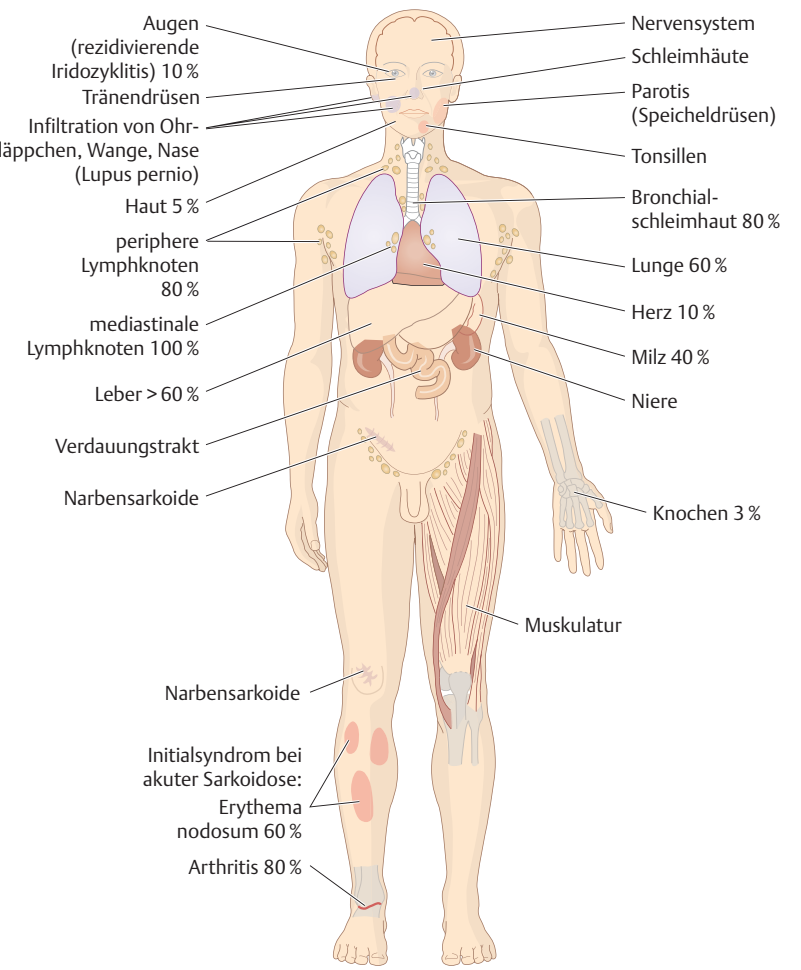
Pathogenese: Es entwickeln sich disseminierte, **nicht verkäsende epitheloidzellige Granulome** mit Riesenzellen vom Langhans-Typ, die in allen Organen auftreten können (Abb. **C-6.7**). Diese können hyalin degenerieren und mit oder ohne Narbenbildung abheilen. Als immunologische Begleitreaktion kommen bei akuten Formen eine Arthritis und ein Erythema nodosum vor.

Klinik:

Klinik: Bei der **Lungensarkoidose** unterscheidet man zwei Verlaufsformen:

⊙ C-6.7

⊙ C-6.7 **Manifestationsorte der Sarkoidose**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

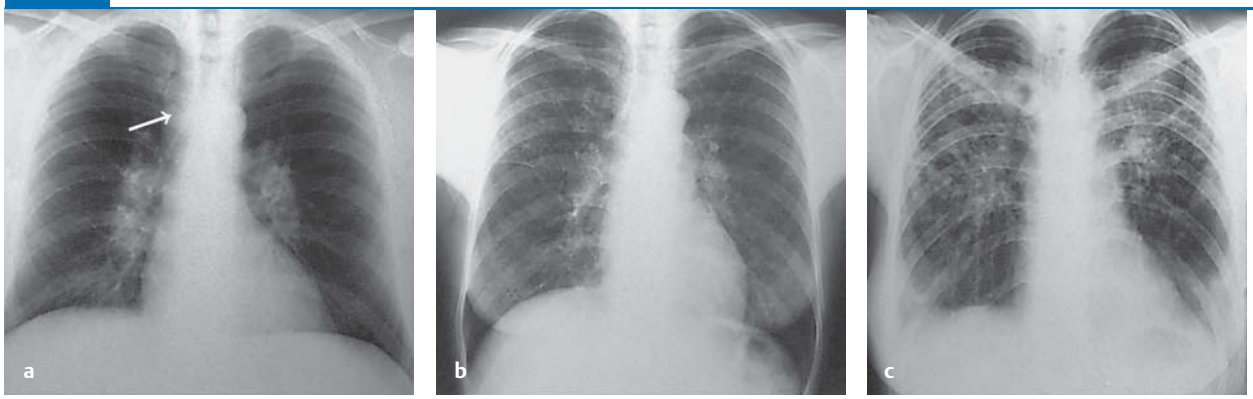
- **Akute Sarkoidose (5 %):** Sie beginnt meist als **Löfgren-Syndrom** mit Fieber, schwerem Krankheitsgefühl, Erythema nodosum (meist an den Beinen) und Arthritis (meist der Sprunggelenke). Dazu gehört der Röntgen-Thorax-Befund einer Hiluslymphknotenschwellung (Adenopathie) beidseits.
- **Chronische Sarkoidose (95 %):** Sie macht sich schleichend mit Belastungsdyspnoe und trockenem Reizhusten bemerkbar und wird oft zufällig bei einer Röntgenuntersuchung entdeckt.

- **akute Sarkoidose: Löfgren-Syndrom** mit Fieber, Krankheitsgefühl, Erythema nodosum, Arthritis, Hilusadenopathie beidseits
- **chronische Sarkoidose:** schleichender Beginn mit Belastungsdyspnoe und trockenem Reizhusten.

Diagnostik: Besteht der Verdacht einer Sarkoidose, sollte eine **Röntgen-Thorax-Übersicht** durchgeführt werden. Die Lungensarkoidose kann nach dem Röntgen-Thorax-Befund in vier **Röntgentypen** eingeteilt werden (Abb. **C-6.8**):
- **Typ I:** beidseitige Hilusadenopathie ohne pulmonale Beteiligungen
- **Typ II:** beidseitige Hilusadenopathie mit pulmonalen Beteiligungen
- **Typ III:** pulmonale Beteiligungen ohne Hilusadenopathie
- **Typ IV:** Zeichen der Lungenfibrose.

Diagnostik: Die Lungensarkoidose kann nach dem Röntgen-Thorax-Befund einteilt werden:
- **Typ I:** beidseitige Hilusadenopathie ohne pulmonale Beteiligungen
- **Typ II:** beidseitige Hilusadenopathie mit pulmonalen Beteiligungen
- **Typ III:** pulmonale Beteiligungen ohne Hilusadenopathie
- **Typ IV:** Zeichen der Lungenfibrose.

C-6.8 Sarkoidose



a Akute Sarkoidose Röntgentyp I. 38-jähriger Mann mit Reizhusten und beidseitiger Sprunggelenksarthritis. Röntgenologisch **beidseitige Hiluslymphome**, mäßige Verbreiterung des Mediastinums im rechten Tracheobronchialwinkel nach rechts durch Mediastinallymphome (→). Rückbildung der Gelenkbeschwerden nach 2-wöchiger Diclofenac-Therapie.
b Chronische Sarkoidose Röntgentyp II. 47-jährige Frau. Disseminierte kleinfleckig-streifige, z. T. konfluierende Konsolidierungen beider Lungen, geringe Hiluslymphome beidseits. Die Patientin ist symptomfrei.
c Chronische Sarkoidose Röntgentyp IV. 37-jährige Frau. Dichte beidseitige grobfleckig-streifige z. T. konfluierende Lungenverschattungen mit unscharfer Abgrenzung der Zwerchfelle, geringe Verdichtung und Kranialverziehung der Hili beiderseits. Die Patientin wurde durch Belastungsdyspnoe auffällig.

Bei Erkrankungen vom Typ I können bei 70–90 % der Fälle innerhalb eines Jahres spontane Remissionen erwartet werden, vor allem, wenn ein Löfgren-Syndrom vorliegt (akute Sarkoidose). Beim Typ II findet man immerhin noch 50 % Spontanremissionen.
In der **Lungenfunktionsanalyse** kann beim chronischen Verlauf vom Normalbefund bis zur schweren restriktiven Ventilationsstörung mit Diffusionshindernis alles gefunden werden. In fortgeschrittenen Fällen sieht man oft eine begleitende obstruktive Ventilationsstörung.
Zur Sicherung der Diagnose sollte ein **histologischer Nachweis** der nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulome erfolgen (DD zur Tuberkulose!). Dazu eignet sich die transbronchiale Lungenbiopsie besonders gut.
Die **bronchoalveoläre Lavage** zeigt das Bild einer lymphozytären Alveolitis: Erhöhung der Gesamtzellzahl vor allem durch Lymphozyten (vorwiegend CD4-Zellen) mit entsprechend erhöhtem CD4/CD8-Quotienten. Bei einem Quotienten > 3,5 ist eine Sarkoidose wahrscheinlich.
Im **Labor** zeigen sich u. a. eine Erhöhung der BSG (insbesondere bei akutem Verlauf), der Gammaglobuline (v. a. IgG) und des Kalziums in Blut und Urin. Als **Aktivitätsmarker** eignen sich: Serum-ACE (Angiotensin-converting enzyme), Serum-Kalzium und Serum-LDH, sowie Neopterin und Interleukin-2-Rezeptor. Der Tuberkulin-Hauttest ist überlicherweise negativ (aufgrund Störung der T-Zell-Funktion).
Immer sollte auch an andere Organmanifestationen (Abb. **C-6.7**) gedacht werden, vor allem an ZNS, Herz, Niere, Auge und Gehirn wegen der schwerwiegenden Folgen für diese Organe.

In der **Lungenfunktionsanalyse** kann vom Normalbefund bis zur schweren restriktiven Ventilationsstörung alles gefunden werden.

Zur Sicherung der Diagnose sollte ein **histologischer Nachweis** mithilfe der transbronchialen Lungenbiopsie erfolgen.

In der **BAL** findet man eine erhöhte Gesamtzellzahl v. a. der **CD4-Lymphozyten** (CD4/CD8-Quotient > 3,5).

Im **Labor** zeigt sich eine Erhöhung von BSG, IgG und Kalzium. Als **Aktivitätsmarker** eignen sich Serum-ACE, -Kalzium und -LDH, sowie Neopterin und Interleukin-2-Rezeptor.

Andere Organe sind mit zu untersuchen, vor allem ZNS, Herz, Auge und Gehirn.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnosen: malignes Lymphom, Lungentuberkulose.

Differenzialdiagnosen: Bei Hilusadenopathie sind immer alle Formen des **malignen Lymphoms** abzugrenzen. Die pulmonalen Konsolidierungen können mit einer **Lungentuberkulose** verwechselt werden.

Therapie: Die akute Sarkoidose wird symptomatisch behandelt.

Therapie: Da sich die **akute Sarkoidose** mit Löfgren-Syndrom meist spontan zurückbildet, beobachtet man den Verlauf und behandelt nur **symptomatisch**. Bei Schmerzen (Arthritis, Erythema nodosum) können nichtsteroidale Antiphlogistika sowie lokale Umschläge verabreicht werden.

Die **chronische Sarkoidose** wird mit **Kortikosteroiden** behandelt, sofern die Erkrankung fortschreitet oder lebenswichtige extrapulmonale Organe betroffen sind. Bei den seltenen Therapieversagern kommen Methotrexat, Azathioprin oder TNF-α-Blocker (Infliximab) zum Einsatz.

Die **chronische Sarkoidose** wird nur behandelt, wenn Hinweise für eine Krankheitsprogression bestehen oder lebenswichtige extrapulmonale Organe betroffen sind. Indikationen für eine **Kortikosteroidtherapie** sind:

- Röntgentyp II–IV oder Progression des Röntgentyps und/oder
- Zunahme der Symptome und/oder
- Lungenfunktionseinschränkung oder -verschlimmerung

(ggf. zusammen mit auffälligen Aktivitätsmarkern im Blut)

- sowie eine bedrohliche extrapulmonale Manifestation.

Die Kortikosteroidtherapie beginnt mit einer **Prednison**-Dosis von 40 mg (oder 0,5 mg/kg KG/d) über 4–6 Wochen, die bei Ansprechen der Therapie alle 4–6 Wochen um 5–10 mg reduziert wird. Bei Rezidiven geht man auf die letzte erfolgreiche Dosisstufe zurück. Die Dauer dieser Standardtherapie beträgt meist 6 Monate. Eine Lungensarkoidose spricht meist gut auf diese Therapie an. Rezidive entstehen häufig durch eine voreilige Dosisreduktion. Bei den seltenen Therapieversagern kommen Methotrexat, Azathioprin oder TNF-α-Blocker (Infliximab) zum Einsatz.

Prognose: Die Prognose der akuten Sarkoidose ist sehr gut. Bei der chronischen Sarkoidose bestimmen die Organschäden den Ausgang. Eine progressive Lungenfibrose entwickelt sich sehr selten. Die Gesamtletalität liegt bei 5 %.

Prognose: Die Prognose der akuten Sarkoidose ist sehr gut. Bei der chronischen Sarkoidose bestimmen die Organschäden den Ausgang. Eine progressive Lungenfibrose entwickelt sich sehr selten. Die Gesamtletalität der Lungensarkoidose liegt bei 5 %. Gleichzeitige Manifestationen an anderen Organen können die Prognose deutlich verschlechtern. Neurosarkoidose und Herzsarkoidose sind mit einer erhöhten Letalität verbunden.

Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

▶ Definition.

▶ Definition. Die **Langerhans-Zell-Histiozytose (früher Histiozytosis X)** gehört in die Erkrankungsgruppe der benignen Histiozytosen. Diese Proliferation des Monozyten-Makrophagen-Systems kann sich an allen Organen entwickeln, auch in Form einer interstitiellen Lungenkrankheit.

Ätiopathogenese: Unbekannte Ätologie. Granulomatöse Entzündung entlang der Bronchiolen und zystische Veränderungen.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. 90 % der Patienten sind Raucher. Durch Proliferation von Langerhans-Zellen entsteht eine **Granulomatose** entlang der kleinsten Bronchiolen. Fehlreparaturen führen zu den typischen **zystischen Veränderungen** in der Lunge.

Klinik: Belastungsdyspnoe mit trockenem Husten.

Klinik: Die Patienten entwickeln langsam eine **Belastungsdyspnoe** mit **trockenem Husten**, Spontanpneumothoraces kommen häufiger vor.

Diagnostik: Lungenfunktionsanalyse (obstruktive und restriktive Ventilationsstörung), **HR-CT** (feinnoduläre/retikuläre Verdichtungen mit zystischen Veränderungen), **BAL** (CD1-positive Zellen), histologische Diagnose durch videothorakoskopische Entnahme von Lungengewebe.

Diagnostik: Die **Lungenfunktionsanalyse** zeigt eine Mischung aus obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung. Bei typischem **HR-CT** (feinnoduläre und retikuläre Verdichtungen mit disseminiert zystischen Veränderungen) wird die Diagnose unterstützt, wenn die bronchoalveoläre Lavage mit > 4 % CD1-positiven Zellen einhergeht. Eine transbronchiale Biopsie ist oft nicht erfolgreich, weil die Herde oft nicht ausreichend erreicht werden können. Daher ist die sichere histologische Diagnose nur durch eine videothorakoskopische Entnahme von Lungengewebe möglich. Inwieweit die Kryobiopsie ähnliche Ergebnisse liefert, muss noch untersucht werden.

Therapie: Spontanremissionen können bei **Raucherentwöhnung** auftreten. Bei schweren Verläufen werden Kortikoide oral verabreicht.

Therapie: Offensichtlich kann sich die Lungenhistiozytose nach **Raucherentwöhnung** spontan zurückbilden. Bei schweren Verläufen gibt man eine **orale Kortisontherapie** (entsprechend einer Sarkoidosebehandlung).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Eosinophile Lungenerkrankungen

Eosinophile Lungenerkrankungen

▶ Synonym. eosinophile Pneumonien

▶ Definition. Eosinophile Lungenerkrankungen sind durch eine Infiltration des Lungengewebes mit eosinophilen Leukozyten gekennzeichnet. Es lassen sich acht verschiedene Formen unterscheiden (Tab. **C-6.13**).

C-6.13 Eosinophile Lungenerkrankungen

Erkrankung	Merkmale	Therapie
akute eosinophile Pneumonie	▪ eosinophile Lungeninfiltrate beidseits (thorakale CT; chirurgische Biopsie) ▪ akuter Beginn, respiratorische Insuffizienz ▪ akute Todesfälle beschrieben	Beatmung hochdosierte Kortisontherapie
chronische eosinophile Pneumonie	▪ akuter Beginn mit Husten, Fieber, zunehmender Luftnot, Giemen, Nachtschweiß und schwerem Krankheitsgefühl ▪ auch zusammen mit Asthma bronchiale ▪ Blut- und Gewebeeosinophile nachweisbar ▪ ohne Therapie: Abheilung mit Lungenfibrose	lang dauernde Kortisontherapie
Löffler-Syndrom	▪ Ascaridiasis: Askariden-Nachweis im Stuhl ▪ akute asthmaähnliche Symptome mit beidseitigen, wechselnden Lungeninfiltraten ▪ Blut- und Gewebeeosinophilie	Mebendazol, Albendazol orale Kortikosteroide nur bei persistierenden Lungeninfiltraten
tropische eosinophile Pneumonie	▪ Parasiteninfektion: Parasitennachweis im Stuhl ▪ chronische Symptomatik: Husten, Hämoptysen ▪ Hepatosplenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie	Mebendazol, Albendazol; orale Kortikosteroide nur bei persistierenden Lungeninfiltraten
medikamentös induzierte eosinophile Lungeninfiltrate	▪ trockener Husten, oft Fieber, Belastungsdyspnoe ▪ Ursachen: www.pneumotox.com	Absetzen des Medikamentes orale Kortikosteroide
eosinophile Pneumonie bei Asthma bronchiale	▪ sehr schweres, therapierefraktäres Asthma ▪ oft bronchialer Sekretverhalt ▪ Bluteosinophilie um 30 %	bronchoskopisches Absaugen der Sekretpfröpfe orale Kortikosteroidtherapie Optimierung der Asthmatherapie, s. Stufenplan (S. 393)
Churg-Strauss-Syndrom (S. 1396)	▪ Rhinitis mit Polyposis, schwer einstellbares Asthma bronchiale, wechselhafte Lungeninfiltrate ▪ ANCA-Nachweis im Serum	orale Kortikosteroide Optimierung der Asthmatherapie, s. Stufenplan (S. 393) ggf. Cyclophosphamid
allergische bronchopulmonale Aspergillose	▪ Kolonisation von Bronchiektasen durch Aspergillus spp. mit Sensibilisierung ▪ Atemnot, Fieber, schweres Krankheitsgefühl ▪ IgE- und IgG-Antikörper gegen Aspergillen ▪ Bluteosinophilie > 500/µl	orale Kortikosteroide

6.3.4 Idiopathische interstitielle Pneumonien

6.3.4 Idiopathische interstitielle Pneumonien

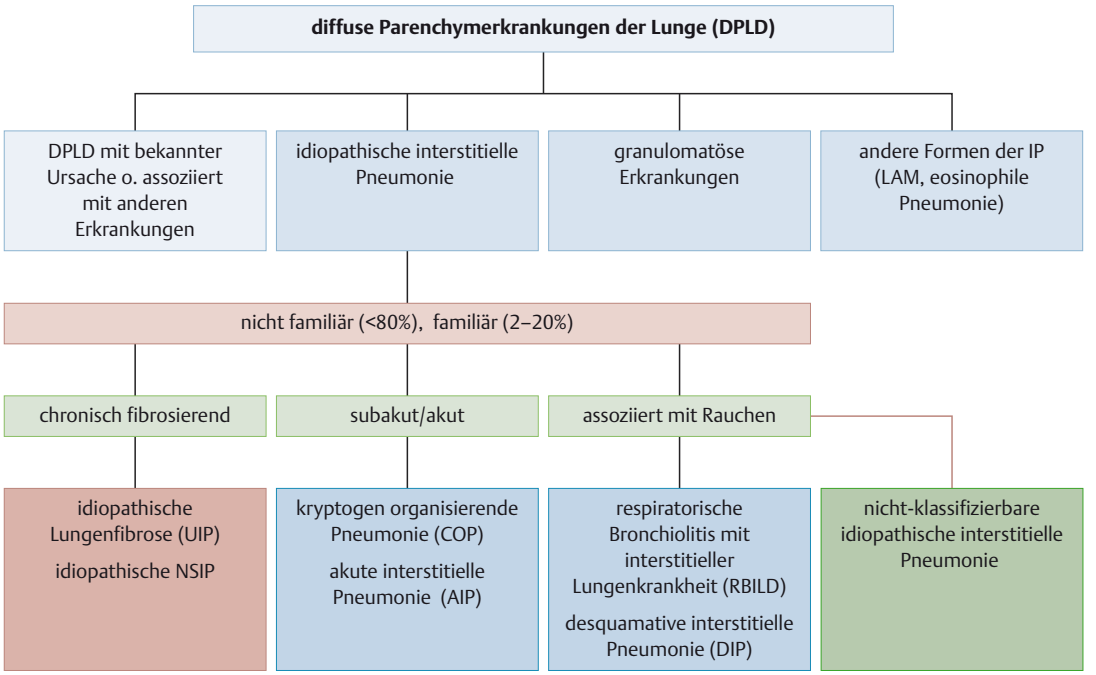
▶ Definition. Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien gehören zu den diffusen Parenchymerkrankungen der Lunge (Abb. **C-6.9**). Folgende Erkrankungen gehören zu dieser Gruppe:

- **idiopathische Lungenfibrose** (IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; UIP = usual interstitial pneumonia)
- **desquamative interstitielle Pneumonie** (DIP)
- **respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenkrankheit** (RBILD: respiratory bronchiolitis interstitial lung disease)
- **akute interstitielle Pneumonie** (AIP)
- **kryptogen organisierende Pneumonie** (COP; abzugrenzen von der BOOP = Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie)
- **nicht spezifische interstitielle Pneumonie** (NSIP)
- **lymphoide interstitielle Pneumonie** (LIP).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-6.9 Diffuse Parenchymerkrankungen der Lunge



Idiopathische Lungenfibrose

▶ Synonym.

Epidemiologie: Die IPF ist eine seltene Erkrankung (0,5/100 000 Einwohner/Jahr).

Ätiopathogenese: Rezidivierende **Noxen** mit Schädigung des Aleveloarepithels führen zur **Lungenfibrosierung**.

Klinik: schleichender Beginn mit **Husten** und **Belastungsdyspnoe**, später schwere Dyspnoe.

Diagnostik: Die **Lungenfunktionsanalyse** zeigt eine restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung, die **Röntgen-Thorax-Übersicht** kleinfleckige bis streifige Einlagerungen mit hohem Zwerchfellstand (Abb. **C-6.10**). In der **thorakalen HR-CT** sind frühe interstitielle Veränderungen erkennbar.

Idiopathische Lungenfibrose

▶ Synonym. IPF = idiopathic pulmonary fibrosis.

Epidemiologie: Neben der NSIP und der COP ist die IPF die häufigste Erkrankungsform der IIP, tritt aber insgesamt selten auf. Die Inzidenz liegt bei etwa 0,5/100 000 Einwohner/Jahr.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. Man vermutet, dass wiederholte Einwirkungen von **Noxen** einen sequenziellen Gewebeschaden im Bereich des Alveolarepithels und der terminalen Bronchiolen hervorrufen, der ohne fassbare Entzündung zu einer Fibrosierung des Lungenparenchyms führt. Durch die disseminierte Narbenbildung entsteht als Endstadium eine **Lungenfibrose**.

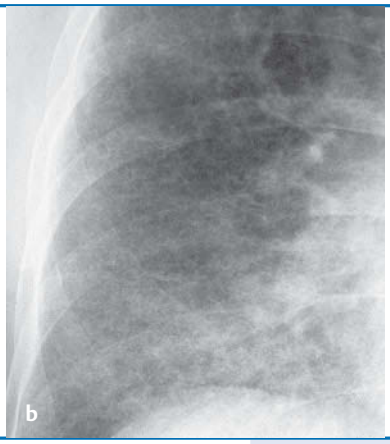
Klinik: Die Erkrankung beginnt meist schleichend und nimmt oft einen schubweisen Verlauf. Trockener **Husten** und **Belastungsdyspnoe** sind erste Symptome. Im Verlauf von einigen Jahren kommt es zu schwerer Dyspnoe und erheblich eingeschränkter Belastbarkeit, ggf. mit Cor pulmonale.

Diagnostik: Die **Lungenfunktionsanalyse** zeigt eine restriktive Ventilationsstörung mit gestörtem CO-Transfer. Bei leichter Belastung (40 Watt) wird die Hypoxämie sichtbar. Die **Röntgen-Thorax-Übersicht** zeigt relativ spät kleinfleckige bis streifige Einlagerungen mit hohem Zwerchfellstand beidseits und unscharfen Herz- und Zwerchfellkonturen. Es kommen zystische Umbauzonen des Lungengewebes zur Darstellung (Honigwaben) (Abb. **C-6.10**). In der **thorakalen HR-CT** sind auch frühe interstitielle Veränderungen zu erkennen. Dabei zeigt sich ein typisches Muster mit in den basalen Lungenabschnitten betonten sogenannten Traktionsbronchiektasen und Honigwaben (radiologisch auch als UIP-Muster – usual-interstitial pneumonia bezeichent, s. u.). Sind diese Kritereien erfüllt (Major Kriterien) und wenn die klinischen Befunde ebenfalls für eine IPF sprechen, ist nach den internationalen Vorgaben, keine histologische Sicherung erforderlich, um die Diagnose idiopathische Lungenfibrose zu sichern. Histologisch ist die IPF durch das sogenannte UIP Muster (usual interstitial pneumonia) gekennzeichnet, mit dem Nachweis von Strukturstörungen, heterogenen Mustern und dem Nachweis von Fibroblastenfoci (Ansammlung von Fibroblasten).
Die zutreffende Diagnose ist in vielen Fällen nur durch eine interdisziplinäre Konferenz mit Klinikern, Radiologen und Pathologen möglich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-6.10 Idiopathische Lungenfibrose





a Übersichtsaufnahme. Zwerchfellhochstand beidseits, unscharfe Abgrenzung der Herz- und Zwerchfellkonturen.
b Detailaufnahme rechtes Unter- und Mittelfeld. Kleinfleckige Zeichnungsvermehrung mit kleinzystischem Umbau („Honigwabenlunge “).

Differenzialdiagnosen: Alle interstitiellen Lungenkrankheiten bekannter Ursache sind auszuschließen (Tab. **C-6.10**).

Therapie: Die Therapie der IPF umfasst allgemeine Maßnahmen wie Sauerstofftherapie und eine spezifische medikamentöse Behandlung mit den antifibrotischen Substanzen **Pirfenidon** und dem Tyrosin-Rezeptor-Antagonisten **Nintendanib**. Frühere Therapien mit Prednisolon und Azathioprin sind nicht effektiv und zeigen in Studien eine Übersterblichkeit. Da jedoch grundsätzlich mit den neueren Medikamenten nur eine Verzögerung der Progression errreicht werden kann, wird die Erkrankung über die Zeit fortschreiten, sodass frühzeitig eine Lungentransplantation bei jüngeren Patienten (jünger als 65 Jahre) in Erwägung gezogen werden muss.

Prognose: Die Lebenserwartung einer IPF ist kurz. Ab Diagnosestellung liegt sie unbehandelt bei etwa 3–5 Jahren.

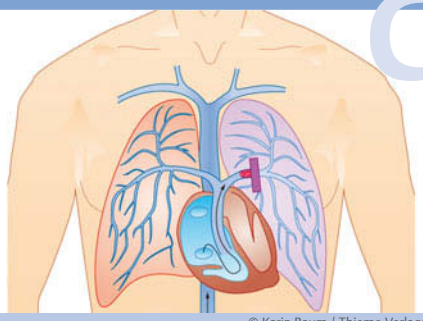
Differenzialdiagnosen: ILD mit bekannter Ursache (Tab. **C-6.10**).

Therapie: Die übliche Therapie besteht in der Gabe von antifibrotischen Substanzen (**Pirfenidon** und **Nintedanib**) Die Möglichkeit einer Lungentransplantation muss frühzeitig bei jüngeren Patienten unter 65 Jahre überprüft werden.

Prognose: Die Lebenserwartung ist unbehandelt kurz (3–5 Jahre).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Karin Baum / Thieme Verlagsgruppe

7 Erkrankungen der Lungenblutgefäße

7.1 Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale 422
7.2 Lungenödem 429

7.1 Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale

▶ Definition. Eine **pulmonale Hypertonie** (PH) liegt vor bei einem mittleren Lungenarteriendruck (PAP) von > 25 mmHg in Ruhe.
Das **akute Cor pulmonale** ist definiert als rechtsventrikuläre Dilatation bei akutem Anstieg des PAP. Das **chronische Cor pulmonale** bezeichnet eine rechtsventrikuläre Hypertrophie bei chronisch erhöhtem PAP. Dem Cor pulmonale liegt immer ein Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes zugrunde.

Ätiopathogenese: Häufigste Ursache einer akuten pulmonalen Hypertonie ist die Lungenembolie.

Ätiopathogenese: Die weitaus häufigste Ursache einer akuten pulmonalen Hypertonie ist die Lungenembolie (s. u.). Die chronische pulmonale Hypertonie (S. 427) ist seltener.

7.1.1 Lungenembolie (akute pulmonale Hypertonie)

▶ Definition. Die Verlegung von Pulmonalarterien(-ästen) durch eine venöse Embolie bezeichnet man als Lungenembolie. Bei einem Teil der Patienten kommt es zum hämorrhagischen Infarkt im Emboliegebiet (Infarktpneumonie).

Epidemiologie: Lungenembolien sind bei 10 % aller Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose zu erwarten.

Epidemiologie: Wenigstens 10 % aller Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen erleiden symptomatische Lungenembolien. Die Mortalität der unbehandelten Lungenembolie wird mit 30 % angegeben. Nach Sektionsstatistiken finden sich bei 20 % aller Toten Lungenembolien, die zu Lebzeiten nur bei einem Bruchteil Symptome verursacht hatten.

Ätiologie: Hauptursache sind **tiefe Bein-** und **Beckenvenenthrombosen**, seltener Thrombosen des rechten Vorhofs und der Arm- und Uterusvenen. Verschiedene Risikofaktoren können das Auftreten begünstigen (Tab. **C-7.1**).

Ätiologie: Die venösen Embolien stammen fast immer aus **Thromben der Bein-** und **Beckenvenen** bei Thrombophlebitis oder Phlebothrombose, seltener aus Thromben des rechten Vorhofs, der Armvenen oder Uterusvenen. Verschiedene Risikofaktoren können das Auftreten einer Lungenembolie begünstigen (Tab. **C-7.1**). Auch andere, nicht thrombotisch bedingte Embolien wie Fettembolien aus großen Röhrenknochen, Fruchtwasserembolien oder Luftembolien können eine Lungenembolie auslösen.

C-7.1 Risikofaktoren der Lungenembolie

- Immobilisierung (Bettruhe, längere Flugreisen)
- Herzinsuffizienz
- Traumen (besonders an Beinen oder am Becken)
- Infektionen
- Operationen der unteren Extremitäten
- länger dauernde Operationen in Allgemeinnarkose
- frühere Lungenembolien oder tiefe Beinvenenthrombose
- maligne Tumoren
- Schlaganfall
- bei Frauen: Adipositas; Schwangerschaft, Wochenbett; Behandlung mit oralen Kontrazeptiva, Östrogene; Zigarettenrauchen (> 25/d)
- höheres Lebensalter
- Polyzythämie, Polyglobulie, Exsikkose
- Verminderung von AT III, Protein C, Protein S, APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation)

Pathogenese: Durch die **Verlegung der Lungenstrombahn** und durch **Freisetzung vasoaktiver Mediatoren** steigt der pulmonalarterielle Druck erheblich an.

Pathogenese: Von den Thrombosen lösen sich Embolien ab, die mit dem venösen Blutstrom in die Pulmonalarterien befördert werden. Kleinere Emboli löst das Fibrinolysesystem der Lunge schnell wieder auf, sie machen sich daher klinisch nicht bemerkbar. Größere Embolien führen zu einer **Verlegung der Lungenstrombahn**. Der embolisch verminderte Gesamtgefäßquerschnitt wirkt als akute Widerstandserhöhung (**akute pulmonale Hypertonie**) für den rechten Ventrikel und führt zu einer akuten Rechtsherzbelastung (**akutes Cor pulmonale**). Zusätzlich kommt es zu einer

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Freisetzung vasoaktiver Mediatioren (z. B. Thromboxan, Serotonin) aus dem Embolus und dem Gefäßendothel, die auch in nicht embolisierten Arealen zum Anstieg des Gefäßwiderstandes führen.

Es kommt zu einer plötzlichen Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks von etwa 10 mmHg auf 30–40 mmHg, wodurch die Nachlast des rechten Ventrikels erheblich ansteigt. Auf diese akute Widerstandserhöhung kann das rechte Herz nur begrenzt mit Kontraktilitätssteigerung reagieren. Die Folgen sind eine **Dilatation** und **Insuffizienz** des rechten Ventrikels sowie eine Abnahme des Herzminutenvolumens. Versagen diese Kompensationsmechnismen, resultiert ein **kardiogener Schock**.

Die akute Rechtsherzbelastung führt zu einer **Rechtsherzdilatation** und **-insuffizienz**. Bei Versagen der Kompensationsmechnismen resultiert ein **kardiogener Schock**.

▶ Merke. Neben der Größe der Embolie ist die Konstitution und die Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels für die Prognose der Lungenembolie von entscheidender Bedeutung.

▶ Merke.

Die pathophysiologische Folge einer Lungenembolie ist eine erhebliche **Störung der Ventilations-Perfusions-Homogenität**. Daraus resultiert eine Hypoxämie (PaO_2 ↓), die durch die häufig vorhandene Hyperventilation ($PaCO_2$ ↓) nicht kompensiert werden kann.

Die pathophysiologische Folge ist eine erhebliche **Störung der Ventilations-Perfusions-Homogenität** (PaO_2 ↓, $PaCO_2$ ↓).

Im weiteren Verlauf können verschiedene Komplikationen auftreten:

- **Hämorrhagischer Lungeninfarkt:** Stehen die Kollateralen der pulmonalen Stombahn unter erhöhtem Druck, blutet es in den embolisierten Lungenabschnitt ein und es kommt zur Ausbildung eines hämorrhagischen Lungeninfarktes. Dieser tritt bei vorbestehender Linksherzinsuffizienz, multiplen Lungenembolien oder Kreislaufversagen in etwa 10 % der Fälle auf.
- Durch mangelhafte Perfusion des Areals kann eine **Infarktkaverne** entstehen, die sich meist sekundär bakteriell besiedelt (S. 403).
- **Gekreuzte Embolie:** Durch den Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und die Dilatation des rechten Ventrikels steigt auch der Druck im rechten Vorhof an. Infolgedessen kann sich das Foramen ovale wieder eröffnen und embolisches Material aufgrund der Druckdifferenz (Rechts-links-Shunt) in den linken Vorhof und somit in den großen Kreislauf gelangen.
- **Chronische pulmonale Hypertonie:** Sie entsteht durch rezidivierende kleinere Lungenembolien oder Narbenbildung in den Pulmonalarterien.

Folgende Komplikationen können auftreten:
- Lungeninfarkt
- gekreuzte Embolie
- chronische pulmonale Hypertonie.

Klinik: Kleine Lungenembolien werden klinisch nicht bemerkt. Größere führen zu Atemnot (in > 70 % der Fälle), atemabhängigen Thoraxschmerzen (> 65 %), Husten (> 35 %), Hämoptysen (etwa 13 %). Die Symptome treten oft nach vorangegangener Mobilisation auf. Weitere wichtige Befunde sind Tachypnoe (70 %), Rasselgeräusche (> 50 %), Tachykardie (30 %), ein 4. Herzton oder ein betontes Pulmonalsegment des 2. Herztons (etwa 23 %). Bei etwa 8 % der Patienten kommt es zu einem Kreislaufkollaps.

Die Einteilung des Schweregrades einer Lungenembolie richtet sich nach der hämodynamischen Stabilität des Patienten (Abb. **C-7.1**, Tab. **C-7.2**).

Klinik: Leitsymptome sind:
- Atemnot
- Thoraxschmerzen
- Husten
- Hämoptysen.

Zur Einteilung des Schweregrads s. Abb. **C-7.1**

C-7.1 Schweregrade der Lungenembolie

frühes Letalitätsrisiko		Risikoparameter und Scores			
		Schock oder Hypertonie	PESI Klasse III-IV oder sPESI ≥ 1	RV Dysfunktion in bildgebenden Verfahren	kardiale laborchemische Biomarker
hoch		+	(+)	+	(+)
intermediär	intermediär hoch	–	+	beide positiv	
	intermediär niedrig	–	+	einer (oder keiner) positiv	
niedrig		–	–	Bestimmung optional, wenn dann beide negativ	

(Quelle: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2015) ESC Pocket Guidelines. Management der aktuen Lungenembolie, Version 2014. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald; Kurzfassung der „ESC Guidelines on the diagnosis an management of acute pulmonary embolism" European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080 – doi:10.1093/eurheart/ehu283)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-7.2 Schweregrad-Index der Lungenembolien (PESI = pulmonary embolism serverity index; sPESI = vereinfachter PESI).

Parameter	PESI (Originalindex)	sPESI (vereinfachter Index)
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn das Alter > 80 Jahre)
männlich	+ 10 Punkte	–
Malignom	+ 30 Punkte	1 Punkt
chronische Herzinsuffizienz	+ 10 Punkte	1 Punkt
chronische Lungenerkrankung	+ 10 Punkte	
Pulsrate ≥ 110 Schläge/min	+ 20 Punkte	1 Punkt
systolischer Blutdruck < 100 mmHg	+ 30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz > 30 Atemzüge/min	+ 20 Punkte	–
Temperatur < 36 °C	+ 20 Punkte	–
Bewusstseinsstörungen	+ 60 Punkte	–
Sauerstoffsättigung < 90 %	+ 20 Punkte	1 Punkt
Risikoeinteilung/ 30-Tage-Mortalitätsrisiko (%)	**Klasse I: ≤ 65 Punkte** sehr niedrig (0–1,6 %)	sPESI = **0 Punkte:** 1,0 % sPESI ≥ **1 Punkt(e):** 10,9 %
	Klasse II: 66–85 Punkte niedrig (1,7–3,5 %)	
	Klasse III: 86–105 Punkte moderat (3,2–7,1 %)	
	Klasse IV: 106–125 Punkte hoch (4,0–11,4 %)	
	Klasse V: > 125 Punkte sehr hoch (10,0–24,5 %)	

Quelle: Deutsches Ärzteblatt 2015; 112(12): [8]

Diagnostik: Bei der **körperlichen Untersuchung** findet man gestaute Halsvenen.

Die **Blutgasanalyse** zeigt eine Hypokapnie mit Hypoxämie.
EKG mit Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung. **Echokardiografie** mit Dilatation des rechten Ventrikels und paradoxen Septumbewegungen. **Thorakale Angio-CT** zur Darstellung der Emboli (Abb. **C-7.2**).

▶ Merke.

Die Rolle von **Laborwerten** ist umstritten (Serum-Troponin I und T, Serum-BNP, D-Dimere).
Um die diagnostischen Methoden bei Verdacht auf Lungenembolie rational einsetzen zu können, erfolgt die Diagnostik in **drei Schritten**, jeweils abhängig vom klinischen Risiko einer Lungenembolie. Zur Abschätzung des Risikos dient z. B. der **Wells-Score** (Tab. **C-7.3**). Aus dieser Risikoabschätzung ergibt sich der zweite diagnostische Schritt, die Bestimmung der **D-Dimere im Serum** (Abb. **C-7.3**).

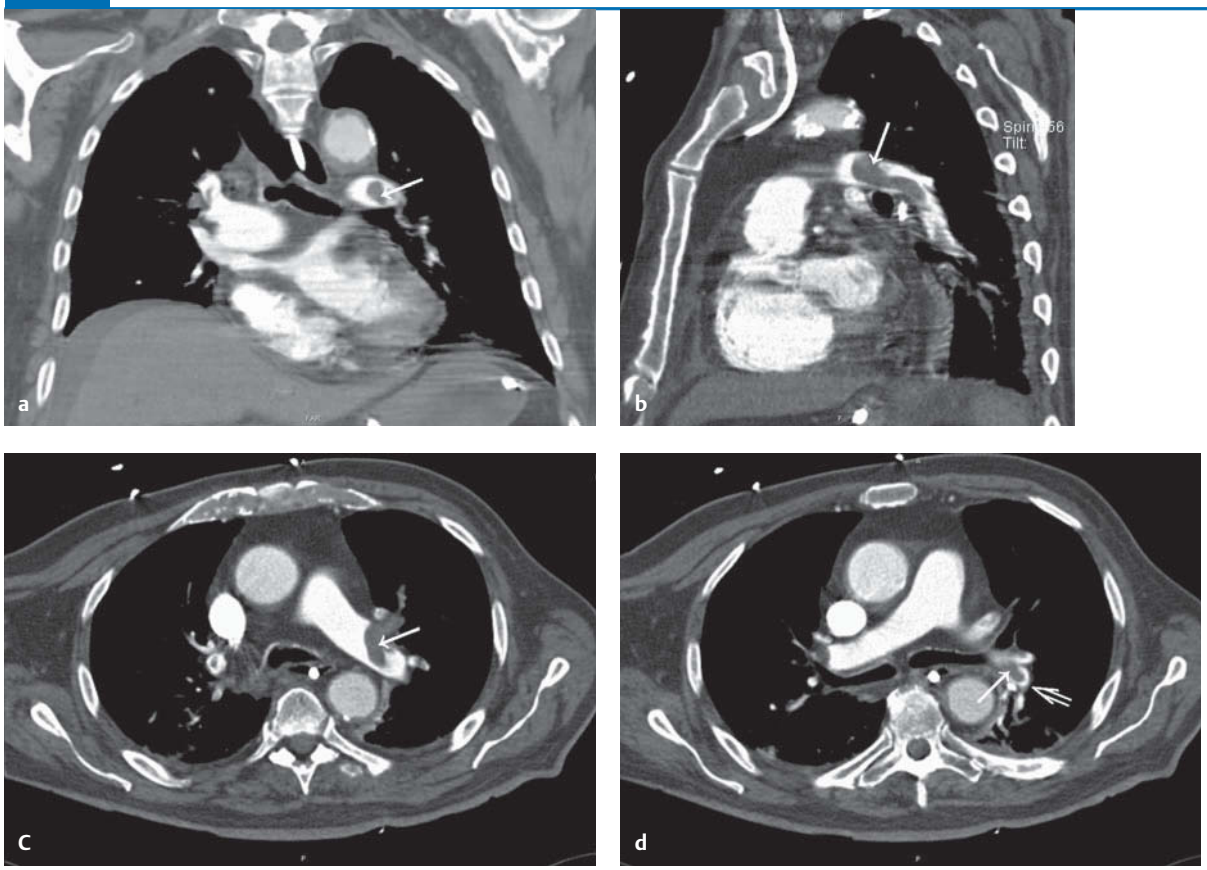
Diagnostik: Bei der **körperlichen Untersuchung** findet man gestaute Halsvenen und ggf. die unter „Klinik" aufgeführten Symptome. Die Lungenauskultation ist unauffällig.
Die **Blutgasanalyse** zeigt eine Hypokapnie mit Hypoxämie (PaO_2 ↓, $PaCO_2$ ↓).
Im **EKG** sind die Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung zu erkennen: Rechtslage mit S_IQ_{III}-Typ, Rechtsschenkelblock, T-Negativierung in II, V_1, V_2, V_3. Deutlich sensitiver ist die **Echokardiografie**. Hier sind zu erkennen: Dilatation des rechten Ventrikels, paradoxe Septumbewegung, Trikuspidalinsuffizienz (Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes mit Flussdopplersignal), fehlender Kollaps der V. cava inferior oder direkter Nachweis von Emboli. Während die Röntgen-Thorax-Übersicht nicht sehr sensitiv ist, stellt die **thorakale Angio-CT** eine wertvolle Hilfe bei der Sichtbarmachung der Emboli dar (Abb. **C-7.2**). Pulmonalisangiografien sind kaum noch erforderlich. Die Ventilations-Perfusions-Szintigrafie hat ihre Bedeutung eher beim Ausschluss von Lungenembolien und zur Diagnostik von chronischen Embolien.

▶ Merke. Essenziell ist die Suche nach der Embolіequelle. Oft ist die Phlebothrombose bei der körperlichen Untersuchung offensichtlich. Beinvenen sind (doppler-) **sonografisch** gut zugänglich, ggf. wird man eine **Phlebografie** durchführen. Im Becken- und V.-cava-Bereich ist die **CT** diagnostisch führend.

Die Rolle von **Laborwerten** ist umstritten: Erhöhte Werte von Serum-Troponin I und T sowie Serum-BNP (brain natriuretic peptide) gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Erhöhte D-Dimere sind diagnostisch nicht beweisend für eine Lungenembolie, Werte unter 500 ng/ml sprechen aber mit großer Treffsicherheit gegen die Diagnose. Um die diagnostischen Methoden bei Verdacht auf Lungenembolie rational einsetzen zu können, hat man sich auf eine Diagnostik in drei Schritten geeinigt.
Der **erste Schritt** vor Beginn einer aufwendigen apparativen Diagnostik dient dem Abschätzen des klinischen Risikos für eine Lungenembolie, z. B. nach dem **Wells-Score** (Tab. **C-7.3**).
Eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie besteht bei ≥ 7 Punkten, ein mittleres Risiko bei 2–6 Punkten, ein geringes Risiko bei 0–1 Punkt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-7.2 Thorakale Angio-CT bei Lungenembolie



a, b Thorakale Angio-CT, **c** koronare und **d** sagittale Rekonstruktion: große Kontrastmittelaussparung im Pulmonalarterien-Hauptstamm links (Pfeil) und am Abgang der Unterlappenarterie links (Doppelpfeil).

C-7.3 Klinische Risikoabschätzung einer Lungenembolie (Wells-Score)

C-7.3

Anamnese und Befund	Punkte
frühere tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie	1,5
Herzfrequenz > 100/min	1,5
kürzliche Operation oder Immobilisation	1,5
klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose	3
wahrscheinlicher Ausschluss anderer Diagnosen	3
Hämoptysen	1
Tumorerkrankung	1

Aus dieser Risikoabschätzung ergibt sich der **zweite** diagnostische **Schritt**, die Bestimmung der **D-Dimere im Serum** (Abb. **C-7.3**). Wenn bei einem niedrigen oder mittleren Risiko der D-Dimere-Test negativ ausfällt (D-Dimere im Serum < 500 ng/ml), ist eine Lungenembolie sehr unwahrscheinlich. Bei hohem Risiko kann auf einen D-Dimere-Test verzichtet werden.

Im **dritten Schritt** wird anhand der Bildgebung mittels **thorakaler Angio-CT** die Diagnose einer Lungenembolie gesichert.

- Ist bei **niedrigem** Risiko (Wells-Score 0–1) mit positivem D-Dimere-Test die Angio-CT unauffällig, kann eine klinisch relevante Lungenembolie als ausgeschlossen betrachtet werden. Sind in der Angio-CT Verlegungen der Pulmonalarterien-Hauptstämme oder der Lappenarterien zu sehen, gilt die Lungenembolie als gesichert. Bei Verlegung kleinerer Pulmonalarterien schwankt die Treffsicherheit und es sind weitere bildgebende Methoden angezeigt: Echokardiografie, Lungenperfusions-Szintigrafie, Pulmonalarterien-Angiografie, Kernspin-Angiografie.

Mittels **thorakaler Angio-CT** wird die Diagnose einer Lungenembolie gesichert.

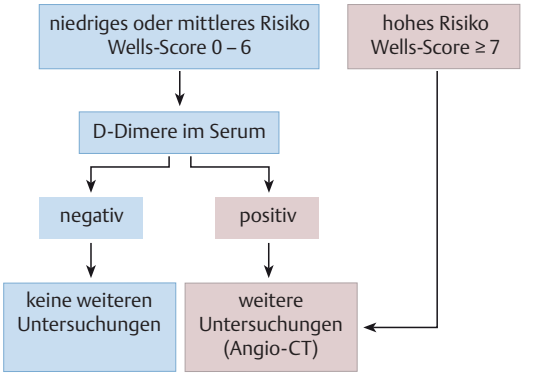
- Ist bei **niedrigem** Risiko mit positivem D-Dimere-Test die Angio-CT unauffällig, kann eine klinisch relevante Lungenembolie ausgeschlossen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-7.3

C-7.3 **Bestimmung der D-Dimere im Serum und diagnostische Konsequenzen**



- Bei **mittlerem** Risiko, positivem D-Dimere-Test und negativer thorakaler Angio-CT ist eine Lungenembolie unwahrscheinlich (weitere bildgebende Diagnostik!).

- Bei **hohem** Risiko für eine Lungenembolie wird sofort eine thorakale Angio-CT veranlasst.

- Bei **mittlerem** Risiko (Wells-Score 2–6) und positivem D-Dimere-Test wird ebenfalls eine thorakale Angio-CT durchgeführt. Fällt sie negativ aus, ist eine Lungenembolie unwahrscheinlich. Eine weitere bildgebende Diagnostik (s. o.) ist erforderlich. Ist die Angio-CT positiv, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Lungenembolie vor.
- Bei **hohem** Risiko für eine Lungenembolie (Wells-Score ≥ 7) ist ein D-Dimere-Test nicht erforderlich. Es wird sofort eine thorakale Angio-CT veranlasst. Bei negativem CT-Befund ist eine weitere bildgebende Diagnostik (s. o.) unbedingt erforderlich. Sind in der Angio-CT Emboli zu sehen, ist die Lungenembolie gesichert.

Differenzialdiagnosen: Asthma bronchiale, Angina pectoris, Pleuritis, Schock.

Differenzialdiagnosen: Eine plötzliche Atemnot kann auf ein **Asthma bronchiale** hinweisen. Thoraxschmerzen sind verdächtig auf eine **Angina pectoris** oder eine Pleuritis. Bei Kreislaufversagen ist an alle Ursachen des **Schocks** (S. 241) zu denken.

Therapie: Sie beinhaltet folgende Maßnahmen:
- Behandlung der Hypotonie
- Behandlung der respiratorischen Insuffizienz
- Heparinisierung
- Fibrinolyse
- Antikoagulation.

Therapie: In der Akutphase stehen lebenserhaltende Maßnahmen im Vordergrund. Die Therapie der Hypotonie besteht in einer intravenösen Volumenzufuhr und der Gabe vasoaktiver Substanzen (z. B. Adrenalin). Bei respiratorischer Insuffizienz wird mit Sauerstoff behandelt. Bereits bei Verdacht auf eine Lungenembolie sollte mit der **Heparinisierung** begonnen werden, da der Therapieerfolg vom frühen Therapiebeginn abhängt. Nach einer intravenösen Heparin-Bolusgabe (5000 I.E.) wird Heparin entweder kontinuierlich intravenös (ca. 25 000 I.E./24 h; PTT_{soll} = 1,5–2,5-fache Verlängerung) oder als therapeutisch dosiertes niedermolekulares Heparin (z. B. Tinzaparin 175 I. E./kg KG/d) subkutan verabreicht.
Bei stabilen Kreislaufverhältnissen kann nach 1 Woche überlappend mit der **Gabe oraler Antikoagulanzien** begonnen werden, z. B. Phenprocoumon (Marcumar, Ziel-INR = 2,0– 3,0), bzw. die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK).
Bei instabilem Kreislauf (Lungenembolie Schweregrad III und IV) ist eine **Fibrinolysetherapie** indiziert, z. B. mit Streptokinase, Urokinase oder Gewebeplasminogenaktivator (rtPA). Die chirurgische Pulmonalarterien-Embolektomie oder herzkatheterbasierte Embolektomie spielen in der Praxis kaum noch eine Rolle.
Die **orale Antikoagulation** wird bei erstmaliger Lungenembolie über 3 Monate, bei rezidivierenden Lungenembolien länger als 12 Monate fortgesetzt. Nach Abschätzung des Risikos ist bei einigen Patienten eine lebenslange Therapie erforderlich. Falls trotz optimaler Antikoagulation immer wieder Lungenembolien auftreten und die Emboliequelle im Einzugsbereich der V. cava inferior liegt, kann dort ein **Vena-cava-Filter** implantiert werden.

Prophylaxe: Sie beinhaltet die Gabe von niedermolekularem **Heparin** (s. c.) und eine **frühzeitige Mobilisierung**.

Prophylaxe: Sie beinhaltet die niedrig dosierte prophylaktische Gabe von niedermolekularem **Heparin** (s. c.). Dadurch kann die Häufigkeit der Lungenembolien bei Bettlägerigen erheblich reduziert werden. Darüber hinaus sollten alle Risikopatienten **frühzeitig mobilisiert** werden.

Prognose: Die Prognose hängt von der Größe der Embolie und der Konstitution des rechten Ventrikels ab.

Prognose: Die Prognose hängt von der Größe der Embolie und von der Konstitution des rechten Ventrikels ab (Tab. **C-7.2**). Insgesamt liegt die Letalität aller Lungenembolien bei etwa 3–8 %. Bei 4–17 % der Patienten mit Lungenembolie treten Rezidive auf. Etwa 4 % aller Patienten entwickeln eine chronische pulmonale Hypertonie. Bei Patienten mit organisierten zentralen Thrombusanteilen kann durch eine Endarterektomie auf dem chir

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

7.1.2 Chronische pulmonale Hypertonie

Die chronische pulmonale Hypertonie ist eine seltene Krankheit sehr heterogener Ätiologie. Die Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes führt langfristig zum Rechtsherzversagen und begründet die schlechte Prognose.

Ätiologie: Die Ursachen der chronischen pulmonalen Hypertonie (PH) sind sehr vielfältig (Tab. **C-7.4**). Am häufigsten sind die (postkapilläre) PH bei Linksherzinsuffizienz und die (präkapilläre) PH bei COPD und anderen Lungenkrankheiten.

Pathogenese: Entsprechend der Ätiologie sind die Pathomechanismen der chronischen PH sehr vielfältig. Gemeinsam ist allen eine endotheliale Dysfunktion mit Remodeling, also einem Umbau mit dauerhafter Funktionsänderung oder -störung der pulmonalen Gefäßbahn. Dabei kommt es zu **struktureller Verengung** durch Intima- und Adventitiaproliferationen (Myofibroblasten) sowie zu einem erhöhten Muskeltonus. Folgen sind eine zunehmende Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und ein **Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks**. Infolgedessen steigt die Nachlast des rechten Ventrikels, der sich an die vermehrte Druckbelastung nur begrenzt durch Hypertrophie anpassen kann und bei zunehmender Funktionseinschränkung dilatiert. Schließlich kommt es zur Ausbildung eines chronischen **Cor pulmonale** mit Zeichen einer **Rechtsherzinsuffizienz** (relative Trikuspidalinsuffizienz).

Klinik: Im Vordergrund steht die **abnehmende körperliche Belastbarkeit** bei **Belastungsdyspnoe**. Sie wird eingeteilt in WHO-Funktionsklassen (Tab. **C-7.4**). Oft findet man einen Angina-pectoris-ähnlichen **Thoraxschmerz** und **Synkopen**. Zudem leiden die Patienten schon frühzeitig unter einer Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Periphere Ödeme (Beinödeme oder eine Hepatomegalie) signalisieren das Rechtsherzversagen.

7.1.2 Chronische pulmonale Hypertonie

Ätiologie: Die Ursachen der chronischen pulmonalen Hypertonie sind vielfältig (Tab. **C-7.4**).

Pathogenese: Durch Remodeling der Pulmonalarterien wird der **Gefäßquerschnitt verengt**. Es folgt ein **Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks** und eine Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels (→ chronisches **Cor pulmonale** mit **Rechtsherzinsuffizienz**).

Klinik: Typische Symptome sind verminderte Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, Thoraxschmerzen, Synkopen, periphere Ödeme.

C-7.4 Klassifikation der chronischen pulmonalen Hypertonie (nach WHO)

C-7.4

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH) 1.2 Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH) 1.3 Arzneimittel- und toxininduziert 1.4 Assoziierte Pulmonalarterielle Hypertonie (APAH); bei: Kollagenosen, HIV-Infektion, portaler Hypertonie, angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (u. a. Herzfehler), Bilharziose, chronisch hämolytischer Anämie 1.5 Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD für engl. pulmonary veno-occlusive disease) und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens
2.1 Systolische Dysfunktion 2.2 Diastolische Dysfunktion 2.3 Herzklappenerkrankungen (Mitral- oder Aortenklappenfehler)
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung 3.3 Andere restriktiv und obstruktiv gemischte pulmonale Erkrankungen 3.4 Schlafapnoe-Syndrom 3.5 Alveoläre Hypoventilation 3.6 Chronische Höhenkrankheit 3.7 Anlagebedingte Fehlbildungen
4. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie 5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonare Langerhans-Zellen-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis 5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen 5.4 Andere: Obstruktion durch Tumoren, fibrosierende Mediastinitis, chronischer Nierenausfall mit Dialyse

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Zur Basisdiagnostik gehören:
- körperliche Untersuchung
- EKG
- Echokardiografie
- Röntgen-Thorax-Übersicht.

Diagnostik: Bei der Verdachtsdiagnose chronische PH ist folgende Basisdiagnostik einzuleiten:
- **körperliche Untersuchung:** gestaute Halsvenen, lauter 2. Herzton über der Pulmonalklappe
- **EKG:**Zeichen (S. 200) einer Rechtsherzhypertrophie
- **Echokardiografie:** Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels mit relativer Trikuspidalinsuffizienz und Bestimmung des systolischen Druckes im rechten Ventrikel
- **Röntgen-Thorax-Übersicht:** Dilatation der zentralen Pulmonalarterie, Prominenz des Pulmonalsegments, „Kalibersprung ".

Erhärtet sich der V. a. eine chronische PH, folgen eine **Spiroergometrie**.

Falls sich der Verdacht auf eine chronische PH erhärtet, folgen in der zweiten Stufe eine **Spiroergometrie** zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, Zunahme der alveoloarteriellen Sauerstoffdifferenz) oder zumindest ein 6-Minuten-Gehtest mit **Blutgasanalyse (PaO_2 ↓)**.

Bei Diagnose einer chronischen PH muss nach ursächlichen **Grunderkrankungen** gesucht werden. Vor einer differenzierten Therapie ist eine **Rechtsherzkatheter-Untersuchung** mit Test auf pulmonale Drucksenkung sinnvoll.

Ergeben diese Untersuchungen die Diagnose einer chronischen PH, muss nach der verantwortlichen **Grunderkrankung** gesucht werden. Falls diese nicht behandelbar ist oder eine idiopathische Form einer chronischen PH vorliegt, wird in der dritten Stufe eine **Rechtsherzkatheter-Untersuchung** durchgeführt, um präkapilläre von postkapillären Drucksteigerungen zu unterscheiden. Mithilfe einer pharmakologischen Testung (inhaliertes Stickstoffmonoxid; i. v. Epoprostenol; i. v. Adenosin) wird die mögliche pulmonale Drucksenkung geprüft (Vasoreaktivität).

Therapie: Primär werden die Grunderkrankungen behandelt. Die weitere Therapie beinhaltet:
- Antikoagulation
- Diuretika
- Kalziumantagonisten
- Prostanoide
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
- Stimulatoren der Guanylatsynthetase.

Therapie: Die Behandlung einer vorliegenden Grunderkrankung steht immer an erster Stelle. Werden damit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt, sollte eine **Antikoagulation** bei Klasse 1 und 4 Patienten durchgeführt werden (Phenprocoumon; Ziel-INR = 2,3–3), um Mikrothromben der Lungenblutgefäße zu verhindern. Bei Rechtsherzinsuffizienz und -dekompensation werden **Diuretika** gegeben. **Sauerstoff** kann symptomorientiert bei Atemnot und $SaO_2 < 90\,\%$ gegeben werden.

Sollten diese Maßnahmen zu keiner Besserung führen, stehen bei WHO-Funktionsklasse II und III folgende Therapieformen zur Verfügung; sie bewirken eine pulmonale Vasodilatation:

Prostanoide werden inhaliert (Iloprost 6–8 ×/tgl.) oder bei sehr schweren Formen als Dauerinfusion (Treprostinil) oder oral (Selexipag) gegeben. Eine orale Therapie ist mit den **Endothelin-Rezeptor-Antagonisten** Bosentan, Macitetan oder Ambrisentan möglich. **Phosphodiesterase-5-Inhibitoren** (Sildenafil, Tadalafil) haben eine günstige Wirkung, vor allem in Kombination mit den Prostanoiden oder Endothelinrezeptorantagonisten. Für Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie und Patienten mit pulmonaler Hypertonie nach Lungenembolie steht der Guanylatsynthasestimulator Riuciguat zur Verfügung.

Da diese neuen Therapieformen erhebliche Kosten verursachen, sollte man diese Therapieentscheidungen in spezialisierten Zentren treffen.

Bei Versagen der medikamentösen Therapie sind eine **atriale Ballonseptostomie** und als letzte Option eine bilaterale **Lungentransplantation** möglich.

Bei Versagen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten ist eine **atriale Ballonseptostomie** möglich: Durch die Eröffnung des Vorhofseptums wird ein Rechts-links-Shunt erzeugt und dadurch die Auswurfleistung des linken Herzens gesteigert, allerdings auf Kosten einer abnehmenden O_2-Sättigung. Das Rechtsherzversagen bessert sich und die Synkopen nehmen ab. Bei Patienten mit einer chronisch-**thromboembolischen** pulmonalen Hypertonie sollte die Indikation einer operativen **Endarteriektomie** oder PTCA der Pulmonalarterien überprüft werden. Eine erfolgreiche Atherektomie oder Dilatation kann die Erkrankung erheblich verbessern. Bei jüngeren Patienten mit einer idiopathischen Form der pulmonalen Hypertonie sollte die Möglichkeit einer Herz-Lungen- oder nur Lungentransplantation überprüft werden.

Zur **Therapiekontrolle** werden regelmäßig der **6-Minuten-Gehtest** sowie eine Überprüfung des **Pulmonalarteriendrucks** (Echokardiografie) durchgeführt.

Therapiekontrollen: Viele Patienten, die früher nicht behandelt werden konnten, verfügen heute aufgrund der neuen Therapiemöglichkeiten über eine verbesserte körperliche Belastbarkeit. Zur Therapiekontrolle mit ggf. nachfolgender Dosisanpassung sind eine regelmäßige **Durchführung des 6-Minuten-Gehtests** und eine Überprüfung des echokardiografisch geschätzten systolischen **Pulmonalarteriendrucks und der rechtsventriuklären Funktion** erforderlich.

Prognose: Sie ist abhängig vom Schweregrad. Mit der neuen vasodilatatorischen Therapie verbessert sich die Prognose.

Prognose: Die Prognose ist abhängig von der Funktionsklasse nach WHO. Kann die Therapie eine Funktionsklasse IV nicht überwinden, liegt die 3-Jahres-Überlebensrate etwa bei 40 %; bei Therapieerfolg kann man von etwa 65–75 % ausgehen. Mit der neuen vasodilatatorischen Therapie scheint sich die Prognose zu verbessern.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.2 Lungenödem

► Definition. Austritt von Flüssigkeit in das Lungeninterstitium und/oder den Alveolarraum mit nachfolgender Behinderung des Gasaustausches.

Ätiologie: Bei Weitem die häufigste Ursache für ein Lungenödem ist das Linksherzversagen, s. Kap. Herzinsuffizienz (S. 99). Wenn sich eine Herzinsuffizienz ausschließen lässt, bleiben einige seltenere Differenzialdiagnosen (nicht kardiales Lungenödem [s. u.]).

Pathogenese: Durch inhalative Noxen, Mediatorfreisetzung bei schwerer körperlicher Belastung in großer Höhe, Überwässerung bei Urämie oder Reexpansion einer kollabierten Lunge kann es zu einem Flüssigkeitsaustritt ins Lungeninterstitium oder in den Alveolarraum kommen.

Klinik: Luftnot mit Ruhedyspnoe und Orthopnoe steht im Vordergrund der Symptomatik. Objektive Befunde sind eine Zyanose, Tachypnoe und Tachykardie.

Diagnostik: Beim alveolären Lungenödem sind grobblasige Rasselgeräusche zu auskultieren. Trotz Hyperventilation ist die pulsoxymetrische SaO_2 vermindert. Bei der Blutgasanalyse findet man eine Hypoxämie ($PaO_2 \downarrow$) bei normalem oder leicht erniedrigtem $PaCO_2$. Mit dem Röntgen-Thorax wird das alveoläre oder interstitielle Lungenödem sichtbar (Abb. **C-7.4**).

7.2 Lungenödem

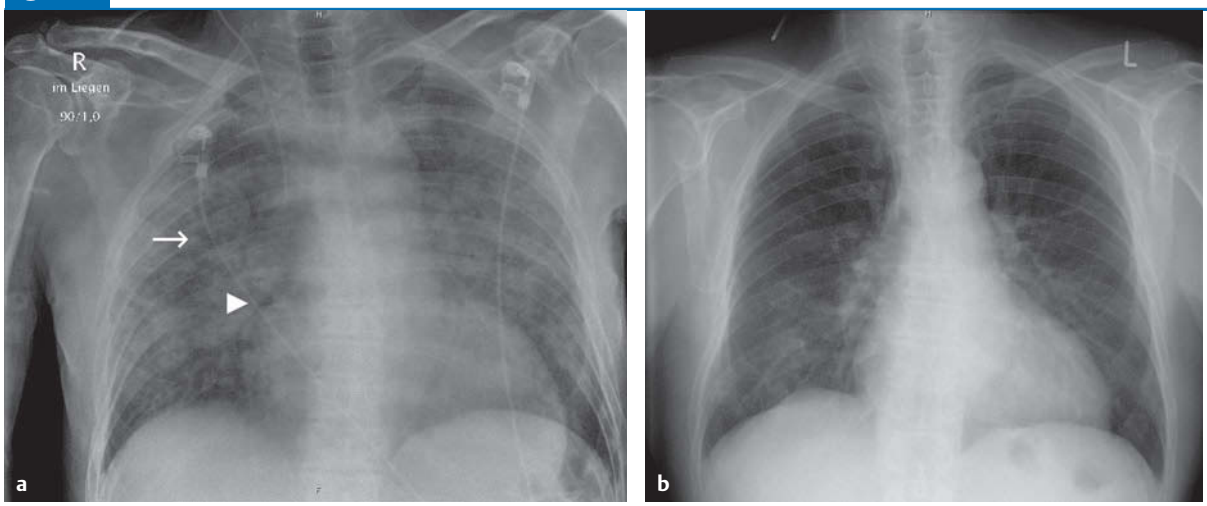
► Definition.

Ätiologie: Die häufigste Ursache ist das Linksherzversagen. Nicht kardiale Ursachen: s. u.

Pathogenese: Ein Lungenödem kann auf inhalative Noxen, Mediatorfreisetzung bei körperlicher Belastung, Überwässerung bei Urämie oder Reexpansion einer kollabierten Lunge zurückgeführt werden.
Klinik: Luftnot mit Ruhedyspnoe und Orthopnoe, Zyanose, Tachypnoe und Tachykardie.

Diagnostik: grobblasige RGs beim alveolären Lungenödem, pulsoxymetrisch SaO_2 vermindert, Blutgasanalyse mit Hypoxämie ($PaO_2 \downarrow$) bei normalem oder leicht erniedrigtem $PaCO_2$, Röntgen-Thorax-Übersicht (Abb. **C-7.4**).

C-7.4 Kardiales Lungenödem vor (a) und nach (b) diuretischer Therapie



a Fleckig-konfluierende, weiche Schatten peripher (→) und zentral (►).
b Geringe Residuen in beiden Mittel- und Unterfeldern.

7.2.1 Nicht kardiales Lungenödem

Ein **toxisches Lungenödem** kann nach Inhalation von Stickoxiden und Chlorgas (oder Phosgen) auftreten. Ursache ist ein toxischer Alveolarschaden mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Die Therapie entspricht der des ARDS (s. u.).
Das **Höhenlungenödem** tritt bei schwerer körperlicher Arbeit in Höhen über 2500 m auf. Die Pathogenese ist noch unklar. Womöglich sind Mediatorfreisetzungen und pulmonaler Druckanstieg unter den Ursachen. Die Therapie besteht im Abstieg auf Höhen unter 2500 m und in Sauerstoffgabe.
Die **Fluid Lung** bei Urämie und Überwässerung entsteht durch toxische Wirkung des Harnstoffs auf das Endothel und einen hohen hydrostatischen Druck. Die Therapie besteht in Dialyse und Hämofiltration.
Das **Reexpansions-Lungenödem** tritt auf, wenn eine über längere Zeit kollabierte Lunge (oder ein Lungensegment) wieder belüftet wird. Der Pathomechanismus ist unklar. Es kann bei thoraxchirurgischen Operationen auftreten, aber auch schon bei einer Pleurapunktion (S. 446).

7.2.1 Nicht kardiales Lungenödem

Die wichtigsten Formen des nicht kardialen Lungenödems sind
- toxisches Lungenödem
- Höhenlungenödem
- Fluid Lung
- Reexpansionslungenödem
- neurogenes Ödem.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ein **neurogenes Lungenödem** kann bei plötzlicher intrakranialer Druckerhöhung entstehen (Gehirnverletzung, Hirnblutung, Hirninfarkt, Hirntumor, Krampfanfälle). Um die Perfusion des Gehirns aufrechtzuhalten, wird der Sympathikotonus gesteigert, was einen Blutdruckanstieg zur Folge hat. Die Nachlast des linken Ventrikels übersteigt die Auswurfleistung des Herzens; es dekompensiert und daraus resultiert das Lungenödem.

7.2.2 Akutes Lungenversagen (ARDS)

7.2.2 Akutes Lungenversagen (ARDS)

▶ Synonym.

▶ Synonym. ARDS = (früher) Adult Respiratory Distress Syndrome, (heute) Acute Respiratory Distress Syndrome.

▶ Definition.

▶ Definition. Akute respiratorische Insuffizienz durch akuten Lungenschaden oder im Rahmen eines Multiorganversagens mit Permeabilitätsstörungen, die zu einem nicht kardialen Lungenödem und im weiteren Verlauf zu einer Lungenfibrose führen. Die milde Form des ARDS wird als Acute Lung Injury (ALI) bezeichnet. Siehe auch Tab. **C-7.5**.

C-7.5 Definition des Akuten Lungenversagens (ARDS). Berlin-Definition*

Zeitdauer	Beginn innerhalb einer Woche	
Bildgebung (Röntgen-Thorax, CT)	Bilaterale Infiltrate, nicht vollständig durch Ergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklärbar	
Ursache	respiratorisches Versagen, nicht vollständig durch Herzinsuffizienz (Echo) oder Hyperhydrationerklärbar	
Oxygenierungsstörung (= Schwere des ARDS	mild:	PaO_2/FiO_2 = 201–300 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H_2O
	moderat:	PaO_2/FiO_2 = 101–200 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H_2O
	schwer:	PaO_2/FiO_2 ≤ 100 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H_2O

PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = Positive EndExspiratory Pressure (positiv-endexspiratorischer Druck)
* aus: The ARDS Definition Task Force, Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition, The Journal of the American Medical Association 2012;307 (23):2526–2533.

Epidemiologie: 10 % aller ICU Patienten und 23,4 % aller beatmeten Patienten leiden an einem ARDS.
Ätiologie: Ein ARDS kann durch viele verschiedene **Noxen** oder durch ein **Multiorganversagen** ausgelöst werden (Tab. **C-7.6**).

Epidemiologie: 10 % aller ICU (intensive care unit) Patienten und 23,4 % aller beatmeten Patienten leiden an einem ARDS.

Ätiologie: Ein ARDS kann durch viele verschiedene **Noxen** oder durch ein **Multiorganversagen** ausgelöst werden (Tab. **C-7.6**). Zu den häufigsten Ursachen zählen Pneumonie, Magensaftaspiration, Sepsis und Schock.

C-7.6

C-7.6 Auslösende Ereignisse eines akuten Lungenversagens

indirekte Lungenschädigung	direkte Lungenschädigung
▪ Sepsis	▪ schwere Pneumonie
▪ schwere Allgemeininfektion	▪ Magensaftaspiration
▪ Polytrauma	▪ Inhalation toxischer Gase (z. B. Rauchgase)
▪ Verbrennungen	▪ Beinahe-Ertrinken
▪ Pankreatitis	▪ Lungenkontusion
▪ Schock	
▪ Vergiftungen (z. B. Paraquat)	
▪ Verbrauchskoagulopathie	
▪ Fruchtwasserembolie	
▪ Eklampsie	

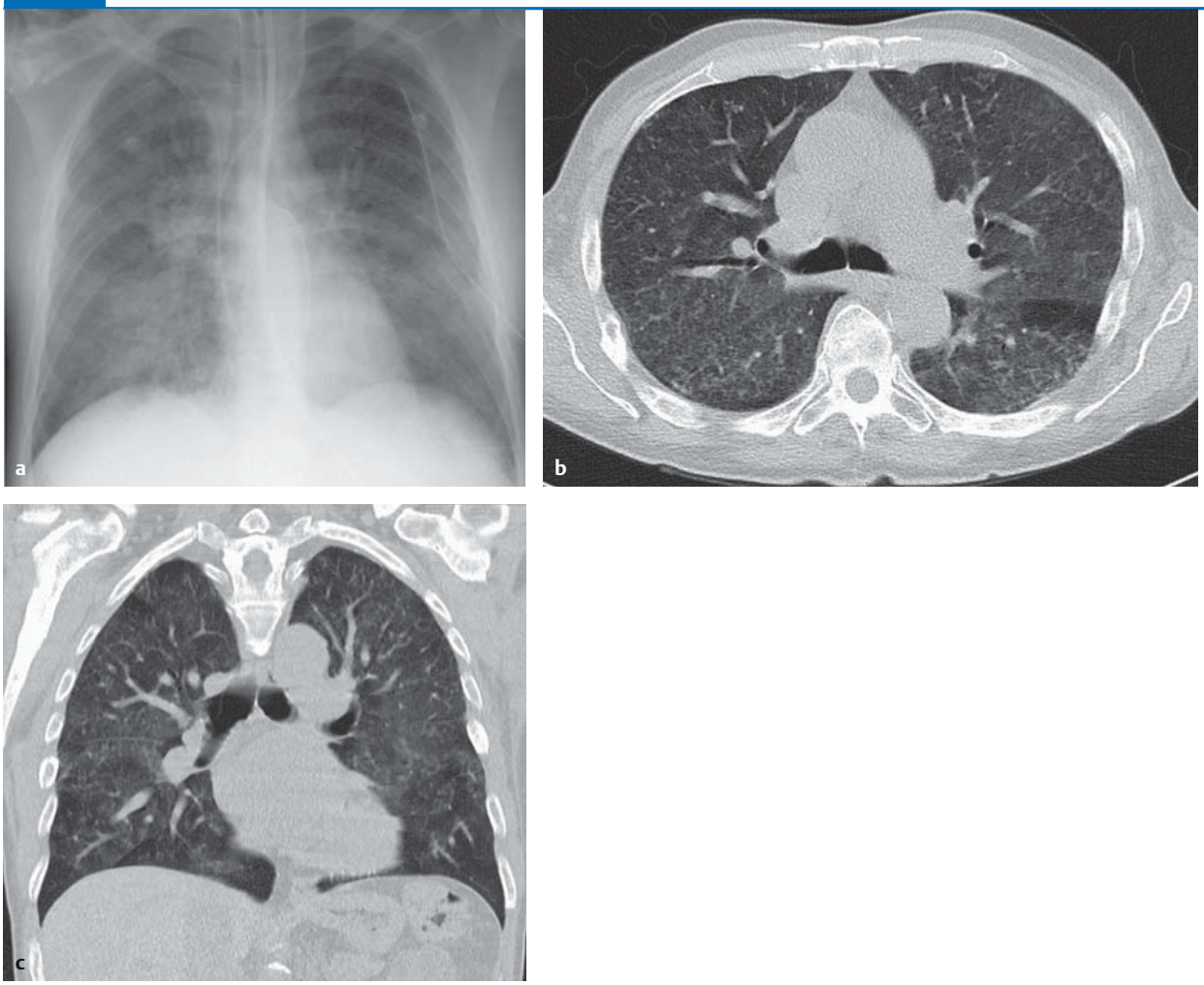
Pathogenese: Schäden des Alveolarepithels und/oder des Gefäßendothels führen zur Exsudation von Serumflüssigkeit und zum interstitiellen Ödem. Die O_2-Diffusionstrecke verlängert sich, der PaO_2 fällt entsprechend ab. Die Surfactant-Produktion wird reduziert → Atelektasen.

Pathogenese: Schäden des Alveolarepithels und/oder des Gefäßendothels führen zur Exsudation von Serumflüssigkeit und Infiltration mit Entzündungszellen ins Lungeninterstitium (interstitielles Ödem). Die O_2-Diffusionstrecke verlängert sich innerhalb weniger Stunden, der PaO_2 fällt entsprechend ab. Im Verlauf von Tagen wird die Surfactant-Produktion aus Typ-II-Alveolarzellen reduziert, es kommt zu Atelektasen mit hyalinen Membranen. Durch endotheliale Dysfunktion entsteht eine disseminierte Mikrothrombenbildung. Dieses Stadium ist unter Therapie oft noch reversibel, andernfalls bildet sich im Verlauf von Wochen eine Lungenfibrose aus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-7.5 Röntgen-Thorax-Übersicht und thorakale CT bei einer Patientin mit ARDS



a Röntgen-Thorax-Übersicht: pneumonisches Infiltrat perihilär rechts. In beiden Mittelunterfeldern zusätzlich großfleckig-konfluierende Infiltrate. Bei septischem Verlauf einer Pneumonie entwickelt sich ein ARDS. (aus: Oestmann J. W.: Radiologie, Thieme; 2005)
b Thorakale CT transversal und
c koronar rekonstruiert: Vorwiegend interstitielle Flüssigkeitsansammlung in allen Lungenabschnitten.

Diagnostik: Die Diagnose kann durch folgende Kriterien gesichert werden:
- **Klinik:** akuter Beginn
- **Blutgasanalyse:** eingeschränkte Oxygenierung durch Zunahme der alveoloarteriellen O_2-Differenz mit $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg, d. h. niedriger PaO_2 des Patienten und hohe inspiratorische O_2-Konzentration (FiO_2)
- **Röntgen-Thorax-Übersicht:** beidseitige diffuse Infiltrate (Lungenödem). Bei beatmeten Patienten ist die thorakale CT aussagekräftiger (Abb. **C-7.5**).
- **Rechtsherzkatheter-Untersuchung:** normaler pulmonalarterieller und postkapillärer Druck (pulmonalkapillärer Verschlussdruck [= linker Vorhofdruck] < 12 mmHg).
- **Lungenfunktion:** Abnahme der Lungen-Compliance (Messung am Respirator).

Da das ARDS Ausdruck eines Multiorganversagens sein kann, sind alle Organe des Patienten auf Ausfälle zu untersuchen.

Differenzialdiagnose: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das **kardiale Lungenödem** durch Linksherzversagen. Es kann durch Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks und eine Echokardiografie ausgeschlossen werden.

Diagnostik: Diagnosesicherung durch folgende Kriterien:
- **Klinik:** akuter Beginn
- **Blutgasanalyse:** $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg
- **Röntgen-Thorax-Übersicht:** beidseitige Infiltrate, bei beatmeten Patienten thorakale CT (Abb. **C-7.5**)
- **Rechtsherzkatheter:** normaler pulmonalkapillärer Verschlussdruck
- **Lungenfunktion:** Abnahme der Lungen-Compliance.

Differenzialdiagnose: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das **kardiale Lungenödem**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Entscheidend ist die Erhaltung der vitalen Funktionen des Patienten. Anzustreben ist eine **negative Flüssigkeitsbilanz**. Eine **Beatmungstherapie** ist stets erforderlich, aber schwierig durchzuführen. Auch **extrakorporale Methoden** sind möglich. Die **Therapie der Grunderkrankung** ist entscheidend.

Therapie: Die vitalen Funktionen des Patienten (Kreislauf und Atmung) müssen aufrechterhalten werden. Es sollte eine sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung unter Kontrolle des Pulmonalisdrucks erfolgen. Wegen der gestörten Permeabilität ist eine **negative Flüssigkeitsbilanz** anzustreben. Die stets erforderliche **Beatmung** ist komplex und Aufgabe von Spezialisten, da es einerseits schwierig ist, eine effektive Ventilation zu erreichen und andererseits der Gasaustausch erheblich gestört ist. Die Betamung ist dabei sehr schonend mit kleinen Atemzugvolumina durchzuführen und der Beatmungsdruck möglichst gering zu halten (protektive Beatmung). Ein Anstieg des $PaCO_2$ wird in Kauf genommen (**permissive Hyperkapnie**). Durch einen erhöhten endexspiratorischen Beatmungsdruck (**PEEP**) soll der Atelektasenbildung entgegengewirkt werden.
Falls eine protektive Beatmung nicht erfolgreich durchgeführt werden kann, sollten **extrakorporale Methoden** der Oxygenierung und CO_2-Eliminierung eingesetzt werden (ECMO; extracorporeal lung assist).
Eine effektive medikamentöse Therapie des ARDS existiert bis heute nicht. Langfristig entscheidend bleibt daher die effektive **Therapie der Grunderkrankung**.

Prophylaxe: kontinuierliche Überwachung der Risikopatienten und frühzeitige Therapie.

Prophylaxe: Nur durch kontinuierliche Überwachung der Risikopatienten (Tab. **C-7.6**) kann ARDS im Frühstadium erkannt und erfolgreich behandelt werden.

Prognose: Entscheidend ist das Ausmaß des Lungenschadens und des Multiorganversagens. Die Letalität reicht bis zu 50 %.

Prognose: Die Prognose hängt einerseits vom Ausmaß des Lungenschadens, andererseits von den Schädigungen der übrigen Organe ab (Multiorganversagen). Die Letalität reicht bis zu 50 %.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 27-jährige Frau entwickelt am 3. Tag nach der Entbindung Fieber, Durchfall, Atemnot und eine Kreislaufschwäche. Sie wird auf die Intensivstation des Krankenhauses verlegt, nachdem die pulsoxymetrische SaO_2 auf unter 86 % gefallen ist. Die Patientin ist zyanotisch und hat eine Atemfrequenz um 40/min. Über allen Lungenabschnitten sind feinblasige, ohrnahe Rasselgeräusche zu auskultieren. Das Abdomen ist gespannt und druckschmerzhaft. Puls 135/min, Blutdruck 85/55 mmHg. Die Röntgen-Thorax-Übersicht zeigt fleckig-konfluierende, zentrale und periphere Einlagerungen. Blutgasanalyse: PaO_2 53 mmHg, $PaCO_2$ 28 mmHg, pH 7,55. Die Patientin entwickelt eine akute Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von 5,5 mg/dl. Im Verlauf wird die Patientin orotracheal intubiert und mit kleinen Atemzugvolumina kontrolliert beatmet. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wird auf 50 % angehoben, der positive endexspiratorische Druck auf 10 mmHg eingestellt. Blutgase unter Beatmung: PaO_2 63 mmHg, $PaCO_2$ 58 mmHg, pH 7,31. Der Blutdruck kann durch Volumenzufuhr stabilisiert werden: Blutdruck 110/72 mmHg. Die anschließende gynäkologische Untersuchung ergibt den Verdacht auf eine Puerperalsepsis mit Hinweisen auf eine Peritonitis (sonografisch zeigt sich ein Aszites). Noch am selben Abend wird die Patientin hysterektomiert. Histologisch findet sich eine phlegmonöse Uteruswand sowie ein Plazentapolyp. Der Verdacht einer eitrigen Peritonitis wird bestätigt. Die **Diagnose** lautet Puerperalsepsis und eitrige Peritonitis mit Multiorganversagen (ALI/ARDS, Nierenversagen, Kreislaufversagen). Die weitere Therapie besteht in einer Fortführung der Beatmung, intravenösen Antibiotika-Kombinationstherapie, bilanzierten Volumengabe (Ziel-ZVD 0) sowie vorübergehenden Hämodialyse. 4 Tage später ist die Patientin nicht mehr beatmungspflichtig, ihr Kreislauf ist stabil. Aufgrund des Nierenversagens wird sie weiterhin vorübergehend hämodialysiert. Nach 8 Tagen kann die Patientin auf die Normalstation zurückverlegt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

8 Tumoren der Bronchien und der Lunge

8.1 Gutartige Tumoren 433
8.2 Bronchialkarzinom 433
8.3 Karzinoidtumoren der Lunge 440
8.4 Lungenmetastasen 441



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

8.1 Gutartige Tumoren

Gutartige Tumoren sind selten (etwa 4 % aller Lungentumoren) und bereiten vor allem differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abklärung eines Lungenrundherdes. Der häufigste benigne Tumor ist das Hamartom, es folgen Fibrome und Adenome (Tab. **C-8.1**).
Allen Lungentumoren ist gemeinsam, dass man die Diagnose nur anhand einer ausreichend großen Gewebeprobe stellen kann.

8.1 Gutartige Tumoren

Die gutartigen Tumoren der Lunge sind (Tab. **C-8.1**):
- epitheliale Tumoren
- mesenchymale Tumoren
- Mischformen.

C-8.1 Gutartige Tumoren der Bronchien und der Lunge

epitheliale Tumoren	
▪ Papillome	plattenepitheliale oder Transitionalzell-Papillome, solitäres oder multilokuläres Wachstum in den zentralen Bronchien und der Trachea (selten)
▪ Adenome	pleomorphe und monomorphe Adenome (z. B. Klarzell-Adenom, muzinöses Adenom), vorwiegend in den Bronchien (sehr selten)
mesenchymale Tumoren	
▪ Lipome	gestielte Tumoren in den zentralen Bronchien
▪ Osteome und Chondrome	Tumoren im Lungenparenchym, in der CT Kalkeinlagerungen nachweisbar Abgrenzung zum Hamartom ggf. schwierig
▪ Fibrome	gestielte endobronchiale und parenchymatöse Tumoren
▪ Leimomyo(-fibro-)me	Tumoren im Lungenparenchym, v. a. bei jungen Frauen
▪ Myoblastome	kugelige Tumoren in den großen Bronchien
▪ Chemodektome	entstammen den paraganglionären Zellen der Lunge, solitäre oder multiple Lungenrundherde
▪ Pleurafibrome	solitäre kugelige oder gelappte Tumoren des subpleuralen Parenchyms, oft mit expansivem Wachstum
▪ Neurofibrome	solitär oder im Rahmen der Neurofibromatose von Recklinghausen multipel
▪ Hämangioperizytome	Tumoren der Perizyten kleiner Lungenblutgefäße, häufig Hämoptysen, maligne Entartung in ca. 20 % der Fälle
Mischformen	
▪ Hamartome	unterschiedliche Anteile an knorpeligem und drüsigem Gewebe, meist solitäre Lungenrundherde, CT mit Kalk- und Fettanteilen, operative Entfernung (maligne Entartungen möglich!)
▪ Teratome	aus Gewebe mehrerer, meist aller drei Keimblätter; meist im Mediastinum lokalisiert, selten intrabronchial oder im Lungenparenchym CT mit Kalk- und Fettanteilen, maligne Varianten möglich

8.2 Bronchialkarzinom

▶ Definition. Bronchialkarzinome sind bösartige epitheliale Tumoren der Bronchien oder der Lunge.

8.2 Bronchialkarzinom

▶ Definition.

Epidemiologie: In Deutschland erkranken über 47 000 Menschen/Jahr (2006) an einem Bronchialkarzinom, etwa 44 000/Jahr sterben daran. Das Bronchialkarzinom ist beim Mann die häufigste Krebstodesursache, gefolgt vom Prostata- und Kolonkarzinom. Bei Frauen nimmt es nach dem Mamma- und Kolonkarzinom den 3. Rang ein. Die Tendenz ist bei Männern leicht rückläufig, bei Frauen weiterhin steigend.

Epidemiologie: Das Bronchialkarzinom ist beim Mann die häufigste, bei Frauen die drithäufigste Krebstodesursache.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiologie: Die Hauptursache des Bronchialkarzinoms sind inhalative Noxen:
- Tabakrauchen (85 %)
- berufliche Karzinogene (8 %)
- Luftverschmutzung inkl. Passivrauchen (5 %).

Das Karzinomrisiko des Rauchers liegt bis zu 22-fach über dem des Nichtrauchers. Auch Passivrauchen erhöht das Risiko.

Ätiologie: Die Hauptursache des Bronchialkarzinoms sind **inhalative Noxen:**
- Tabakrauchen (85 %)
- berufliche Karzinogene (8 %), z. B. Asbest, Chromverbindungen, Arsen, Dichlordiäthylsulfid, Nickel, Haloäther, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Radon
- Luftverschmutzung inkl. Passivrauchen (5 %), unbekannte Ursache (2 %).

Inwieweit genetische Faktoren eine Rolle spielen, ist noch unklar.
Raucher haben gegenüber Nichtrauchern ein 12- bis 22-fach erhöhtes Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Dabei spielt natürlich die Menge der gerauchten Zigaretten und die Dauer des Rauchens eine Rolle. Die Verdopplung der Packyears (S. 348) bedeutet ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu sterben. Auch für das Passivrauchen (am Arbeitsplatz) gibt es eine Dosis-Karzinomrisiko-Beziehung: Bei mehr als 20 Jahren Rauchexposition über 8 Stunden täglich erhöht sich das Erkrankungsrisiko um das 2,6-Fache des Nichtpassivrauchers.

Pathogenese und Histologie: Man unterscheidet **kleinzellige (SCLC)** und **nicht kleinzellige** Tumoren **(NSCLC)** (Tab. **C-8.2**).

Über eine **Metaplasie** und **Dysplasie** entwickelt sich ein **Carcinoma in situ**. Mit dem Anschluss an die Gefäßbahn beginnt das invasive Karzinom.

Pathogenese und Histologie: Man unterscheidet verschiedene histologische Typen. Für die Therapieplanung ist die Unterscheidung in **kleinzellige** (**SCLC** = small cell lung cancer) und **nicht kleinzellige** Tumoren (**NSCLC** = non small cell lung cancer) wichtig (Tab. **C-8.2**).
Die Pathogenese des Bronchialkarzinoms ist nicht in allen Einzelheiten bekannt. Zumindest für das Plattenepithelkarzinom nimmt man an, dass die ständige Konfrontation mit der inhalativen karzinogenen Noxe zu einer Basalzellhyperplasie der Bronchialschleimhaut führt. Später findet man einen Verlust des zilientragenden Epithels zugunsten fleckförmiger **Plattenepithelmetaplasien**. Durch Zellatypien entstehen dort **Dysplasien** als Vorstufe zum **Carcinoma in situ**. Nach Durchbrechen der Basalmembran beginnt das invasive Karzinom.

C-8.2

C-8.2 Histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms (WHO 2004)

kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC, etwa 20 %)
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- kombiniertes kleinzelliges Karzinom

nicht kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC)
- Plattenepithelkarzinome (etwa 30 %): papilläre, klarzellige, kleinzellige, basaloide Karzinome
- Adenokarzinome (etwa 30 %): azinäre, papilläre, bronchioalveoläre, solide und schleimbildende Karzinome
- adenosquamöses Karzinom
- großzellige Karzinome (unter 20 %): großzellig neuroendokrine, basaloide, lymphoepithelomähnliche, klarzellige u. a. Karzinome
- sarkomatoides Karzinom (selten)
- Karzinoidtumor (selten)
- Speicheldrüsentumoren (selten)
- unklassifizierbare Karzinome

Klinik: Frühsymptome werden meist übersehen und sind unspezifisch mit Husten und Auswurf, **Spätsymptome** sind Atemnot, Fieber, Schmerzen, Heiserkeit und Gewichtsverlust.

Klinik: Häufig werden Bronchialkarzinome zufällig entdeckt, da sie asymptomatisch sind. Die **Symptome im Frühstadium** sind völlig unspezifisch mit Husten und Auswurf, wie sie auch bei der häufig begleitenden COPD zu finden sind. Allerdings ändert sich oft die Hustenfrequenz und der Hustenreiz nimmt zu. Zu den **Symptomen im Spätstadium** zählen Atemnot, Fieber, Thoraxschmerzen, Heiserkeit und Gewichtsverlust.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Änderungen der Hustenfrequenz, Hämoptysen, rezidivierenden Pneumonien oder therapieresistenten Erkältungskrankheiten muss an ein Bronchialkarzinom gedacht werden.

Eine **spezifische Symptomatik** ergibt sich aufgrund der Tumorausdehnung:
- obere Einflussstauung
- Heiserkeit
- Schluckstörungen
- Belastungsdyspnoe
- Schmerzen
- neurologische Störungen, Krampfanfälle.

Im **fortgeschrittenen Stadium** können je nach Ausdehnung des Tumors verschiedene **spezifische Symptome** hinweisend sein:
- **obere Einflussstauung** bei Stenosierungen der V. cava superior (Vena-cava-superior-Syndrom)
- **Heiserkeit** bei Kompression oder Infiltration des N. laryngeus recurrens
- **Schluckstörungen** bei Affektionen des Ösophagus
- **Belastungsdyspnoe** bei Pleuraerguss, Kreislaufschwäche bei Perikarderguss

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Schmerzen** bei Knochenmetastasen und Infiltration von Pleura, Perikard, Ösophagus oder Zwerchfell
- **neurologische Störungen** oder **Krampfanfälle** bei Hirnmetastasen.

Paraneoplastische Syndrome treten häufig beim kleinzelligen Bronchialkarzinom auf. Es handelt sich um Begleitreaktionen der Tumorerkrankung, die weder primär durch den Tumor noch durch mögliche Metastasen ausgelöst werden. Ursachen sind die Produktion hormonähnlicher Substanzen, Tumortoxine oder immunologische Mechanismen.

Paraneoplastische Syndrome sind Begleitreaktionen, die weder primär durch den Tumor noch durch mögliche Metastasen ausgelöst werden.

► Exkurs. **Paraneoplastische Syndrome bei Bronchialkarzinom**

- **ektopisches Cushing-Syndrom:** durch ACTH-Sekretion des Tumors (SCLC)
- **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion(SIADH):** durch Sekretion von Adiuretin-Vasopressin (SCLC) → massive Hyponatriämie bei niedriger Serum- und hoher Urinosmolarität
- **zerebelläre Degeneration:** durch Degeneration von Purkinje-Zellen (Kleinhirnrinde) → fortschreitende Ataxie (SCLC)
- **limbische Enzephalopathie:** Kurzzeitgedächtnis-Störung mit Persönlichkeitsstörungen und Krampfanfällen oder Halluzinationen (SCLC)
- **Lambert-Eaton-Syndrom:** durch tumorassoziierte Antikörper, die präsynaptisch die Acetylcholin-Freisetzung hemmen → myastenieähnliches Krankheitsbild (SCLC)
- **Hyperkalzämie:** durch Sekretion parathormonähnlicher Peptide (SCLC, NSCLC); auch bei Skelettmetastasen
- **Dermatomyositis** (NSCLC, SCLC): entzündliche Erkrankung der Skelettmuskulatur, einhergehend mit vernarbenden Hautinfiltraten
- **hypertrophische Osteoarthropathie** (**Pierre-Marie-Bamberger** [Abb. **C-8.1**]): Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger sowie Arthritiden der mittelgroßen Gelenke (NSCLC, SCLC)
- **Venenthrombosen:** durch Thrombozytose und Fibrinogenerhöhung (NSCLC, SCLC), auch nichtparaneoplastisch.

► Exkurs.

C-8.1 Paraneoplastische hypertrophische Osteoarthropathie bei großzelligem Bronchialkarzinom



Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel sind innerhalb weniger Wochen vor Feststellung des Bronchialkarzinoms aufgetreten.

C-8.1

Als **Pancoast-Tumor** bezeichnet man ein peripheres Bronchialkarzinom, das von der Lungenspitze ausgehend in die Rippen, die Wirbelsäule und den Plexus brachialis einwächst. Es ist gekennzeichnet durch heftige Schmerzen, Lähmungen und evtl. ein Horner-Syndrom (Störung der sympathischen Innervation, z. B. des Ganglion stellatum, mit Miosis, Ptosis und Enophthalmus). Der Pancoast-Tumor unterscheidet sich nicht histologisch von den anderen Bronchialkarzinomen sondern durch seine Lokalisation.

Der **Pancoast-Tumor** geht von der Lungenspitze aus und führt durch Infiltration von benachbarten Strukturen (Rippen, Wirbelsäule, Plexus brachialis) zu heftigen Schmerzen und neurologischen Ausfällen (u. a. Horner-Syndrom).

Komplikationen: Bronchialverschlüsse gehören zum Krankheitsbild des Bronchialkarzinoms. Hinter dem verschlossenen Bronchus kann sich das Sekret anstauen und infizieren; es entwickelt sich eine **Retentionspneumonie**. Diese Pneumonieform verläuft schwer und spricht auf die übliche Therapie schlecht an. Falls es zu keiner Infektion kommt, wird die Luft langsam aus dem unbelüfteten Lungenabschnitt resorbiert und es entsteht eine **Atelektase**. Je nach deren Größe kann schwere Luftnot die Folge sein.

Komplikationen: Bronchialverschlüsse können eine **Retentionspneumonie** oder **Atelektase** mit schwerer Luftnot zur Folge haben.

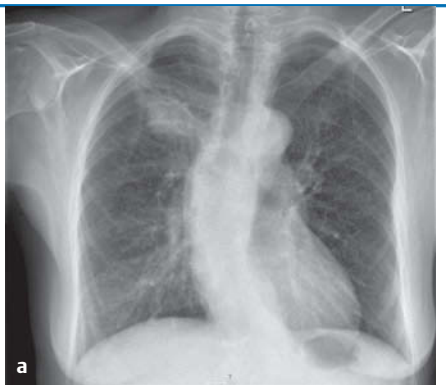
Diagnostik: Die Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen liefert erste Hinweise auf einen Tumor. Die thorakale CT ermöglicht aufgrund einer deutlich besseren Auflösung eine exakte Größenbestimmung des Tumors und eine Beurteilung der hilären und mediastinalen Lymphknoten (Abb. **C-8.2** und Abb. **C-8.3**).

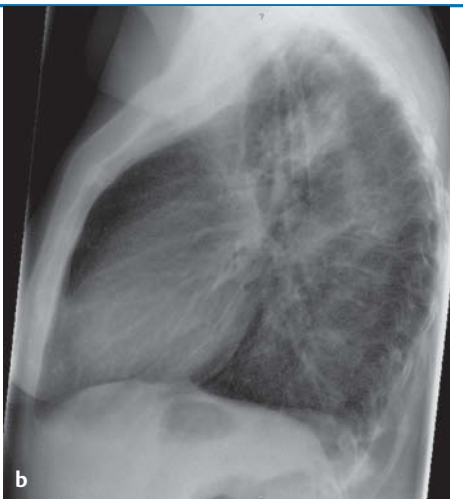
Diagnostik: Basis der bildgebenden Diagnostik ist der Röntgen-Thorax. Mit der thorakalen CT können Tumorgröße und Lymphknotenstatus genau bestimmt werden (Abb. **C-8.2** und Abb. **C-8.3**).

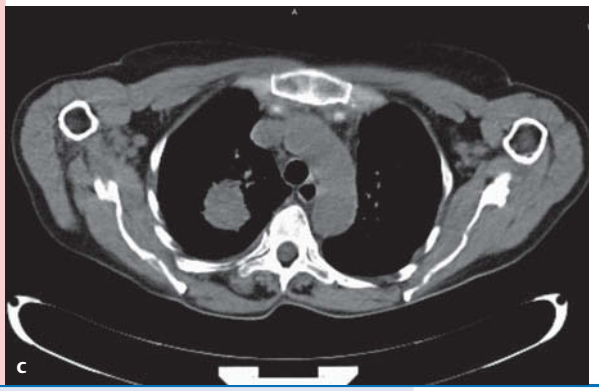
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-8.2 Peripheres Bronchialkarzinom







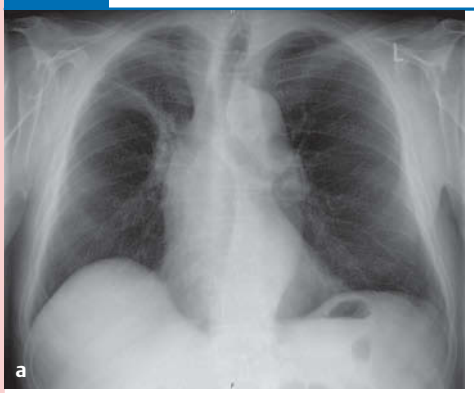
72-jährige Frau mit **nicht kleinzelligem** Bronchialkarzinom (Adenokarzinom).

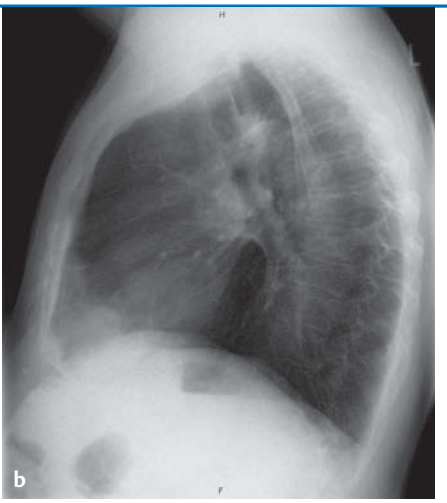
a Röntgen-Thorax p.–a.: Tumor im rechten Oberlappen.

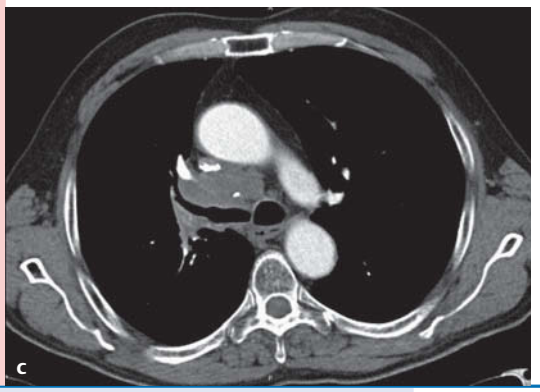
b Röntgen-Thorax seitlich: Tumorschatten im Oberfeld dorsal.

c Thorakale CT: peripherer Tumor im rechten Oberlappen.

C-8.3 Zentrales Bronchialkarzinom







64-jähriger Mann mit zentralem **kleinzelligem** Bronchialkarzinom.

a Röntgen-Thorax p.–a.: Verbreiterung des mittleren und oberen Mediastinums im Oberlappen rechts.

b Röntgen-Thorax seitlich: Tumorschatten in Projektion auf den Aortenbogen.

c Thorakale CT: zentraler Tumor um den rechten Stammbronchus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Entscheidend ist die **histologische Diagnose**, in Ausnahmefällen ist auch ein zytologischer Nachweis ausreichend (z. B. wenn die Biopsie mit einem zu großen Risiko verbunden ist). Die Histologiegewinnung erfolgt im Rahmen einer **diagnostischen Bronchoskopie** in Lokalanästhesie (Abb. **C-8.5**). In etwa 15 % der Fälle ist man hierbei nicht erfolgreich, weil der Tumor zu weit peripher liegt, dann kommen transthorakale (z. B. CT-gesteuerte) **Nadelbiopsien** zum Einsatz.

Die **histologische Diagnose** ist die Basis der Therapie. Die Histologiegewinnung erfolgt **bronchoskopisch** (Abb. **C-8.5**).

▶ **Merke.** Nur beim solitären Lungenrundherd ohne Lymphknotenmetastasen wird ohne Kenntnis des histologischen Typs primär diagnostisch-kurativ operiert.

▶ **Merke.**

Tumormarker im Serum sind für die Primärdiagnostik nicht sehr hilfreich. Allerdings liefern sie Informationen zum **Verlauf** der Krankheit. Die neuronenspezifische Enolase (NSE) kann beim SCLC erhöht sein, das karzinoembryonale Antigen (CEA) bei Adenokarzinomen oder das Zytokeratinfragment 21–1 (CYFRA 21–1) bei Plattenepithelkarzinomen.

Tumormarker sind nur für die **Verlauf**sbeobachtung hilfreich (z. B. NSE, CEA, CYFRA 21–1).

Screening-Untersuchungen von Risikogruppen (z. B. Raucher, beruflich mit Karzinogenen Exponierte) durch CT-Techniken, Sputumanalysen oder Fluoreszenzbronchoskopie sind immer noch umstritten, da damit nur wenige zusätzliche Bronchialkarzinome zu sichern sind. Die sichersten Daten gibt es zum Screening mittels thorakaler CT. Die Zulassung der Methode für Risikopatienten ist in Kürze in Deutschland zu erwarten.

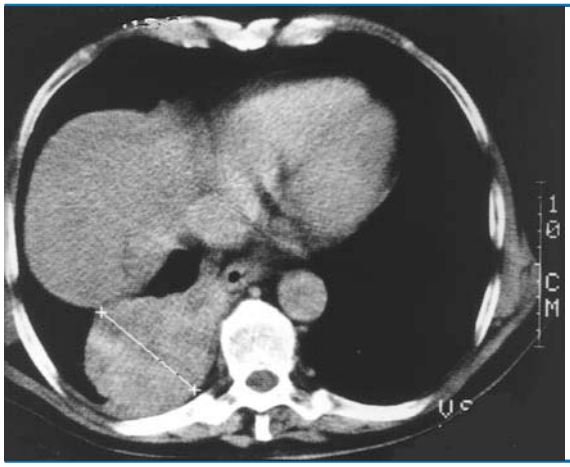
Mit **Screening-Untersuchungen** von Risikopatienten können nur wenige zusätzliche Karzinome gesichert werden.

Für die **Staging-Untersuchungen** stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Mit der **thorakalen CT** werden die Tumorgröße und lokale Ausbreitung (Abb. **C-8.3** und Abb. **C-8.4**), hiläre und mediastinale sowie supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen erfasst. Hämatogene Fernmetastasen in Gehirn, Leber, Nebenniere und Skelett werden durch **zerebrale** und **abdominelle CT**, **Sonografie** und **Skelettszintigrafie** untersucht. Vor einer Therapie mit kurativem Ziel wird eine Positronen-Emissions-Tomografie (**FDG-PET**, ggf. mit PET-CT-Fusion) empfohlen.

Zu den **Staging-Untersuchungen** gehören (Abb. **C-8.3** und Abb. **C-8.4**):
- thorakale CT
- abdominelle CT
- zerebrale NMR
- FDG-PET (im Stadium I–III)
- Skelettszintigrafie (bei gezielten Fragestellungen).

C-8.4 **Plattenepithelkarzinom des rechten Lungenunterlappens mit Übergreifen auf das hintere Mediastinum**

C-8.4



Anhand der genannten Untersuchungen kann die Tumorerkrankung nach **TNM** klassifiziert werden (Tab. **C-8.3**) und die therapierelevante Einteilung in klinische Stadien vorgenommen werden (Tab. **C-8.4**, Tab. **C-8.5**).

Anhand der Untersuchungen kann die Tumorerkrankung nach **TNM** klassifiziert (Tab. **C-8.3**) und die Stadieneinteilung vorgenommen werden (Tab. **C-8.4**und Tab. **C-8.5**).

Mit dem **Karnofsky-Index** wird der **Allgemeinzustand** des Patienten festgestellt. Ein guter Allgemeinzustand ist mit guten Therapieerfolgen und guter Prognose verknüpft. Für eine eingreifende kurative oder lebensverlängernde Therapie ist ein Karnofsky-Status von mindestens 70 % (Selbstversorgung möglich, keine normale Aktivität) nötig.

Der **Karnofsky-Index** erfasst den **Allgemeinzustand** des Patienten. Für eine kurative oder lebensverlängernde Therapie muss er mindestens 70 % betragen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-8.3 TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms (2017)

T (Tumor)		
T0	–	kein Primarius zu sichern
TX	–	keine Aussage über den Primarius möglich
Tis	–	Carcinoma in situ
T1	T1a: ≤ 1 cm T1b: > 1 – ≤ 2 cm T1c: > 2 ≤ 3 cm	Tumor ≤ 3 cm von Lungengewebe oder viszeraler Pleura umgeben, bronchoskopisch keine Infiltration in den Stammbronchus bzw. keine Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T2	T2a: > 3 – ≤ 4 cm T2b: > 4 – ≤ 5 cm	Tumor > 3 – ≤ 5 cm (größte Ausdehnung) oder Hauptbronchus befallen (aber 2 cm bis zur Hauptkarina frei) und/oder Invasion der Pleura visceralis und/oder Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments
T3	–	> Tumor 5 – ≤ 7 cm (größte Ausdehnung) oder Invasion von Thoraxwand (inkl. Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard oder weiterer Tumorknoten im selben Lungenlappen wie Primarius
T4		Tumor > 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Zwerchfell, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Hauptkarina, N. laryngeus reccurens, Ösophagus, Wirbelkörper, weiterer Tumorknoten in einem anderen Lungenlappen wie Primarius
N (Lymphknoten)		
NX	keine Aussage zu regionären Lymphknoten	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar	
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten	
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und hilären Lymphknoten oder ipsi- oder kontralaterale Skalenus-Lymphknoten oder supraklavikuläre Lymphknoten	
M (Fernmetastase)		
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar	
M1a	Lungenmetastasen in einem kontralateralen Lappen Tumor mit Pleura- oder Perikarderguss oder Pleura- oder Perikardmetastasen	
M1b	Metastase in einem Organ außerhalb des Thorax	
M1c	multiple Metastase in einem oder mehreren Organen außerhalb des Thorax	

C-8.4

C-8.4 Klinische Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms (2017) und 5-Jahres-Überleben (ohne kleinzelliges Bronchialkarzinom)

UICC	TNM	5-Jahres-Überleben
okkultes Karzinom	TX N0 M0	
Stadium 0	Tis N0 M0	
Stadium IA	T1 N0 M0	61 %
Stadium IA1	T1mi N0 M0 T1a N0 M0	
Stadium IA2	T1b N0 M0	
Stadium IA3	T1c N0 M0	
Stadium IB	T2a N0 M0	38 %
Stadium IIA	T2b N0 M0	36 %
Stadium IIB	T1a-c, T2a,b N1 M0 T3 N0 M0	22–24 %
Stadium IIIA	T1a-c, T2a,b N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0, N1 M0	13 %
Stadium IIIB	T1a-c, T2a,b N3 M0 T3, T4 N2 M0	5 %
Stadium IIIC	T3, T4 N3 M0	
Stadium IV	jedes T, jedes N M1	
Stadium IVA	jedes T, jedes N M1a, M1b	
Stadium IVB	jedes T, jedes N M1a, M1c	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-8.5 Klinische Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

„limited Disease"	„extensive Disease“
Primärtumor auf einen Hemithorax begrenzt, einschließlich: ▪ Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten ▪ Befall mediastinaler Lymphknoten ▪ Atelektase ▪ Rekurrens- und/oder Phrenikusparese ▪ kleiner Pleuraerguss ohne Nachweis maligner Zellen	Befall beider Thoraxhälften und/oder ▪ Pleuraerguss mit Nachweis maligner Zellen und/oder ▪ Pleuraerguss mit Nachweis maligner Zellen und/oder ▪ Vena-cava-superior-Syndrom und/oder ▪ extrathorakale Metastasierung

Therapie und Prognose: Die Behandlung der kleinzelligen (SCLC) und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) ist wegen ihrer Tumorzellbiologie sehr unterschiedlich.

SCLC metastasieren sehr früh lymphogen und hämatogen, sodass man auch in niedrigen Tumorstadien immer von Mikrometastasen ausgehen muss. Das Therapiekonzept sieht deshalb nur bei einem **solitären Lungenrundherd** (T1N0M0) die **diagnostisch-kurative Operation** vor. Falls sich ein SCLC herausstellt (**very limited disease**) folgt darauf eine adjuvante **Chemotherapie** (mit z. B. Cisplatin + Etoposid). Man erreicht so ein 5-Jahres-Überleben um 75 %. Im **Stadium limited Disease** erfolgt eine **simultane Radiochemotherapie** mit anschließender konsolidierender Chemotherapie. Man kann nach Operation ein 2-Jahres-Überleben über 70 %, nach Chemostrahlentherapie zwischen 25 und 50 % erwarten. Patienten im Stadium **extensive Disease ohne Fernmetastasen** erhalten eine Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie. Das 2-Jahres-Überleben liegt unter 20 %. Im **Stadium extensive Disease mit Fernmetastasen** sind symptomorientierte **palliative** Maßnahmen, ggf. auch eine Chemotherapie angezeigt (s. u.). Falls man durch die Behandlung eine komplette Remission erreichen konnte, schließt sich die **prophylaktische Schädelbestrahlung** an. So reduziert man die Häufigkeit der Hirnmetastasierung von etwa 47 auf 20 % und die Überlebensrate steigt entsprechend.

NSCLC wachsen meist lange lokal, bevor sie Fernmetastasen setzen. Daher steht hier die **operative Therapie** im Vordergrund. Sie richtet sich nach dem jeweils vorliegenden Stadium:

- **Stadium IA–IIB:** Segment- oder Lappenresektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie (Methode der Wahl), adjuvante Chemotherapie in den Stadien IIA bis IIB. 5-JÜR zwischen 50 und 70 %
- **Stadium IIIA:** Operation mit adjuvanter Chemo- oder Strahlentherapie. 5-JÜR zwischen 30 und 40 %
- **Stadium IIIB** (ohne maligne Ergüsse): simultane Radiochemotherapie. 3-JÜR zwischen 25 und 30 %
- **Stadium IV** (und **IIIB** mit malignem Pleura- oder Perikarderguss): palliative Therapieformen (s. u.). Mittlere Lebenserwartung ca. 10–12 Monate.

Seit Kurzem werden **molekular gezielte Therapien** (sog. individualisierte Therapien) beim fortgeschrittenen NSCLC eingesetzt (z. B. Erlotinib, Gefinitib, Bevacizumab), deren Einsatz eine Muationsanalyse erfordern. Eine deutliche und erfolgreiche Erweiterung der Therapiemöglichkeiten stellt die Immuntherapie mit sogenannten Checkpoint-Modulatoren dar (wie die PDL-1-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab), mit denen gezielt die immunsuppressiven Eigenschaften der Tumorzellen abgeschwächt bzw. verhindert werden, sodass die Tumorzelle wieder von dem eigenen Abwehrsystem zerstört werden kann.

Palliative Therapiemaßnahmen: Das Ziel einer palliativen Therapie ist die optimale Symptomenkontrolle, um die Lebensqualität zu verbessern oder zu erhalten.

- **Schmerztherapie** nach dem WHO-Stufenschema (Abb. **O-2.3**) bei Schmerzen durch Knochenmetastasen oder Tumorinfiltration in benachbarte Organe
- **Therapie der Atemnot:** je nach Ursache gibt es verschiedene Möglichkeiten, z. B. Punktion von Pleuraergüssen, endobronchiale Rekanalisierung von Bronchialstenosen (endobronchiale Laserchirurgie, endobronchiale Strahlentherapie über eine Afterloading-Sonde, Stent-Implantation)
- **Antiemetika** bei Übelkeit und Brechreiz
- **Erythrozytentransfusion** oder **Erythropoetin** bei einer Anämie
- **flüssige Zusatznahrung** bei Mangelernährung
- **psychosoziale Zuwendung**, Seelsorge, anxiolytische und antidepressive Therapie.

Therapie und Prognose: je nach Tumor und Stadium (SCLC, NSCLC) sehr unterschiedlich.

SCLC werden bei **solitärem Lungenrundherd** diagnostisch-**kurativ operiert**. Bei Bestätigung einer Very limited Disease, folgt darauf eine adjuvante **Chemotherapie.** Im Stadium Limited Disease eine simultane **Radiochemotherapie**.

NSCLC werden primär **operativ** behandelt (sofern möglich), evtl. simultane Radiochemotherapie.

- **Stadium IA–IIB:** Segment- oder Lappenresektion, adjuvante Chemotherapie (IIA, IIB)
- **Stadium IIIA:** Operation mit adjuvanter Chemo- oder Strahlentherapie
- **Stadium IIIB:** simultane Radiochemotherapie
- **Stadium IV:** palliative Therapiemaßnahmen.

Seit Kurzem werden **molekular gezielte Therapien** beim fortgeschrittenen NSCLC eingesetzt.

Palliative Therapiemaßnahmen dienen dem Erhalt der Lebensqualität.

- Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema (S. 1441)
- Therapie der Atemnot
- Antiemetika
- Erythrozytentransfusion, Erythropoetin
- flüssige Zusatznahrung
- psychosoziale Zuwendung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Tumornachsorge: körperliche Untersuchung, Labortests (Blutbild, Tumormarker), Oberbauchsonografie (Leber, Nebennieren) und thorakale CT (Tumor, Lymphknoten).

Tumornachsorge: Nach kurativer oder lebensverlängernder Therapie sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen indiziert, in den ersten beiden Jahren vierteljährlich, später halbjährlich. Neben **körperlicher Untersuchung** und **Labortests** (Blutbild, Tumormarker) sind eine **Oberbauchsonografie** (Leber, Nebennieren) und eine **thorakale CT** (Tumor, Lymphknoten) erforderlich.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 57-jähriger Mann wird vom Hausarzt wegen therapieresistenten Hustens vorgestellt. Der Husten bestehe seit etwa 4 Monaten. Einmal seien Blutspuren im Sputum aufgetreten. Daraufhin habe der Patient das Rauchen eingestellt (insgesamt 42 Packyears, entspricht ca. 20 Zigaretten pro Tag über 42 Jahre). Der Röntgen-Thorax zeigt eine leichte Hilusvergrößerung links. Bronchoskopisch findet sich ein höckeriger Tumor im Oberlappenabgang links und ein kleinerer Tumor im Unterlappenbronchus (Abb. **C-8.5**). Histologisch handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom.
Die Staging-Untersuchungen ergeben ein Tumorstadium T 4N2M0 (entsprechend Stadium IIIB). Im Rahmen einer klinischen Studie wird eine Radiochemotherapie durchgeführt, die zu einer inkompletten Remission führt. Erst nach 14 Monaten, in denen der Patient weitgehend symptomfrei war, kommt es zu einem lokalen Fortschreiten des Tumors ohne Fernmetastasierung. Derzeit ist die Tumorerkrankung des Patienten unter ambulanter Chemotherapie wieder stabil.

⊙ C-8.5

⊙ C-8.5 **Bronchoskopischer Aspekt bei Bronchialkarzinom**



Blick auf die Hauptkarina und den rechten Stammbronchus (Bildmitte). Von lateral her verschließt ein Tumor das Lumen sichelförmig. An den blutig unterlegten Stellen wurde biopsiert, die weißen Flecken entsprechen Tumornekrosen. Links im Bild (bei 8 Uhr) kommt ein polypoider Tumoranteil (mit Nekrose) zur Darstellung, der auf die Hauptkarina übergreift.

8.3 Karzinoidtumoren der Lunge

▶ Definition.

▶ Definition. Karzinoidtumoren der Lunge sind neuroendokrine Tumoren. Ihre Ätiologie ist unbekannt.

Epidemiologie: Karzinoidtumoren der Lunge sind selten.

Epidemiologie: 1–2 % aller Lungentumoren sind Karzinoidtumoren. Der Altersgipfel liegt im 4. Jahrzehnt. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Pathologie: Man unterscheidet in der Lunge zwei Formen: **typische und atypische Karzinoide**.

Pathologie: Die Karzinoidtumoren gehören in die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren. Man unterscheidet in der Lunge zwei Formen:
- **Typische Karzinoide:** Tumoren mit geringer Mitoserate und wenigen Zellatypien. Sie sind vorwiegend in den zentralen Bronchien lokalisiert, wo sie Verschlüsse verursachen können. Nur 10 % der Patienten haben Lymphknotenmetastasen, hämatogene Fernmetastasen sind sehr selten.
- **Atypische Karzinoide:** Tumoren mit hoher Mitoserate. Sie finden sich vorwiegend im Lungenparenchym. Bei den meisten Patienten liegen bei Diagnosestellung schon Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor.

Klinik: Karzinoide der zentralen Bronchien verursachen Husten, Hämoptysen und Retentionspneumonien. Sie sind selten hormonell aktiv.

Klinik: Die in den zentralen Bronchien wachsenden Karzinoide verursachen **Husten**, **Hämoptysen** und **Retentionspneumonien**. Eine hormonelle Aktivität im Sinne eines Karzinoidsyndroms ist im Gegensatz zu den gastrointestinalen Karzinoidtumoren (S. 549) selten (2 % der Fälle).

Diagnostik: Die Diagnose wird durch **Bronchoskopie** oder **transthorakale Biopsie** gestellt.

Diagnostik: Bei den o. g. Symptomen sind eine **thorakale CT** und eine **Bronchoskopie** indiziert. In 75 % der Fälle kann die Diagnose bronchoskopisch gestellt werden. Andernfalls wird eine **transthorakale Biopsie** (CT-gesteuert), beim solitären Lungenrundherd ohne Lymphknotenmetastasen auch die primäre chirurgische Entfernung erforderlich.
Zu den **Staging**-Untersuchungen zählen die abdominelle und zerebrale CT sowie die Skelettszintigrafie.

Staging-Untersuchungen mit abdomineller und zerebraler CT sowie Skelettszintigrafie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Standardtherapie ist die kurative **chirurgische Resektion** mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie. Bei symptomatischer Retentionspneumonie kann die vorherige bronchiale Rekanalisierung durch Lasertherapie erforderlich werden. Bei einer inkompletten Resektion schließt sich eine adjuvante Strahlentherapie an.

Therapie: Wenn möglich erfolgt eine kurative **chirurgische Resektion**.

Prognose: Bei typischen Karzinoiden ist nach kurativer operativer Therapie eine Heilung zu erwarten. Bei atypischen Karzinoiden liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60 %.

Prognose: Bei typischen Karzinoiden Heilung möglich, bei atypischen liegt die 5-JÜR bei 60 %.

8.4 Lungenmetastasen

8.4 Lungenmetastasen

Ätiopathogenese: Die Lunge ist als venöser Filter für Tumorembolisationen prädestiniert. Hämatogene Mikrometastasen wachsen zu **Lungenrundherden** heran, die meist beidseits **multipel** im Lungenmantel liegen. Häufig treten sie auf bei malignem Melanom, Sarkomen, Keimzelltumoren, Chorionkarzinom, Schilddrüsen-, Mamma-, Prostata-, Nierenzell- und kolorektalem Karzinom. Bei einem Befall der pulmonalen Lymphbahnen entsteht eine disseminierte Infiltration großer Lungenabschnitte, die **Lymphangiosis carcinomatosa**. Sie tritt vor allem beim Mamma-, Magen- und Pankreaskarzinom auf. Einige Tumoren, wie Mammakarzinom, Bronchialkarzinom und maligne Lymphome, verursachen lymphogen eine **Pleurakarzinose** mit malignem Pleuraerguss. Sehr selten ist die **tumorthrombotische Mikroangiopathie** mit pulmonaler Hypertonie, Hämolyse und Verbrauchskoagulopathie.

Ätiopathogenese: Sehr viele Tumoren gehen mit Lungenmetastasen einher. Sie können durch hämatogene (**Lungenrundherde**) oder lymphogene Streuung (**Lymphangiosis carcinomatosa, Pleurakarzinose**) der Primärtumoren entstehen.

Klinik: Die Mehrzahl der Lungenmetastasen ist klinisch über lange Zeit asymptomatisch, auch bei multiplem Vorkommen. Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms können z. B. zu **Hämoptysen** führen. Metastasen des Nierenzellkarzinoms wachsen auch intrabronchial und verursachen **Stenose-Symptome** (z. B. Luftnot). Die Lymphangiosis carcinomatosa und die Pleurakarzinose können mit **Belastungsdyspnoe** einhergehen.

Klinik: Lungenmetastasen verursachen selten Symptome, ggf. können **Hämoptysen** oder **Dyspnoe** auftreten.

Diagnostik: Lungenmetastasen werden fast immer zufällig entdeckt. Leider ist die **Röntgen**- oder **CT-Morphologie** der Lungenrundherde nicht sehr spezifisch, sie liefert keine Aussage zum Primärtumor. Ein solitärer Lungenrundherd spricht eher für ein primäres Lungenkarzinom und wird daher primär diagnostisch-kurativ operiert. Zwei oder mehr Herde sprechen eher für Metastasen. Bei unbekanntem Tumorleiden und möglichen therapeutischen Konsequenzen sollte nach dem Primärtumor gesucht werden. Das Untersuchungsprogramm der **Tumorsuche** umfasst Schilddrüsensonografie, HNO-ärztliche Untersuchung, Bronchoskopie, Ösophagogastroduodenoskopie, Koloskopie, Rektoskopie, Untersuchung der Haut, bei Männern Untersuchung der Prostata, bei Frauen Untersuchung der Mammae und des inneren und äußeren Genitales. Dabei kann die **PET** eine Entscheidungshilfe sein.

Diagnostik: Die **Röntgen-** oder **CT-Morphologie** der Lungenrundherde ist nicht sehr spezifisch. Ein solitärer Lungenrundherd wird primär diagnostisch-kurativ operiert. Bei multiplen Lungenrundherden führt man eine **Tumorsuche** durch.

Differenzialdiagnose: Lungenrundherde sind aufgrund der vielfältigen Ätiologie schwierig zu differenzieren (Tab. **C-8.6**).

Differenzialdiagnose: wegen vielfältiger Ätiologie schwierig (Tab. **C-8.6**).

▶ Exkurs. **Dignitätskriterien bei Lungenrundherden**

Anhand der anamnestischen Daten des Patienten, der CT-Morphologie und des Wachstumsverhaltens des Tumors kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit auf die Dignität eines Lungenrundherdes schließen.

Bei einem Patientenalter von unter 40 Jahren ist ein solitärer Lungenrundherd eher benigne, bei einem Patientenalter von über 50 Jahren ist das Risiko für Malignität hoch. Hat der Patient nie geraucht oder ist er bereits seit mehr als 7 Jahren Nichtraucher, ist das Malignitätsrisiko geringer. Das Malignitätsrisiko ist hoch, wenn der Patient mehr als 20 Zigaretten/d raucht und wenn Hämoptysen auftreten. Tab. **C-8.7** zeigt die morphologischen CT-Kriterien für solitäre Lungenrundherde.

Bei geringem Malignitätsrisiko dürfen Lungenrundherde mit einer Größe von unter 10 mm zunächst weiterbeobachtet werden. Wenn sich das Volumen des Tumors innerhalb von 21–450 Tagen verdoppelt, spricht dies für Malignität (< 21 Tage: eher infektiöse Ursache; > 450 Tage: eher langsam wachsender gutartiger Tumor).

▶ Exkurs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-8.6

C-8.6 Differenzialdiagnosen solitärer und multipler Lungenrundherde

solitärer Lungenrundherd	multiple Lungenrundherde
häufig	**häufig**
▪ Bronchialkarzinom, bronchioalveoläres Karzinom, Karzinoid ▪ tuberkulöser Rundherd (Tuberkulom) ▪ Lungenmetastase ▪ Lungenabszess ▪ Lungeninfarkt	▪ Lungenmetastasen ▪ Lungeninfarkte ▪ multiple Abszesse ▪ silikotische Schwielen
seltener	**seltener**
▪ silikotische Schwiele ▪ Hamartom ▪ pulmonales Hämatom ▪ Interlobärerguss ▪ pleurale Plaque (Pleuraasbestose) ▪ Rundatelektase (z. B. Asbestose) ▪ pulmonale arteriovenöse Fistel ▪ malignes Lymphom, Plasmozytom ▪ Wegener-Granulomatose ▪ Echinokokkuszyste	▪ Sarkoidose ▪ Wegener-Granulomatose ▪ malignes Lymphom, Plasmozytom ▪ Rheumaknoten, Caplan-Syndrom (multiple Lungenrundherde bei Koinzidenz von rheumatoider Arthritis und Staubbelastung) ▪ multiple pulmonale arteriovenöse Fisteln ▪ pulmonale Amyloidose

C-8.7

C-8.7 Kriterien für solitäre Lungenrundherde (LRH)

CT-Morphologie des solitären LRH	eher benigne	eher maligne
Rand	glatt	gelappt, Spiculae
Dichte	< 164 HE	> 164 HE
Kontrastmittelaufnahme	< 20 HE	> 20 HE
Kalk	homogen, randbetont	exzentrisch
Fett, Knorpel	ja	nein
Luftsaum	ja	nein
Einschmelzung	dünner Randsaum	dicker Randsaum
Gefäßverbindung	Ja	nein

HE = Hounsfield-Einheiten

Therapie: Die Therapie der Lungenmetastasen ist vom Primärtumor abhängig.

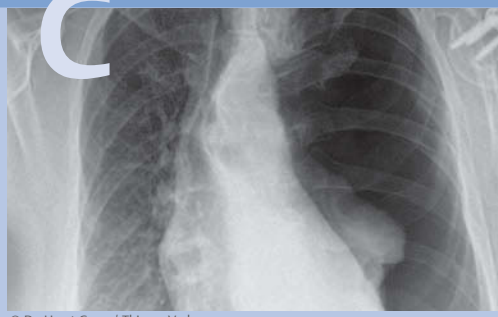
Therapie: Eine kurative **Metastasenchirurgie** ist gerechtfertigt, wenn einerseits der Primärtumor saniert und rezidivfrei ist und andererseits die Lungenmetastasen die einzige aktuelle Tumorlokalisation darstellen. Andernfalls können einzelne symptomatische Lungenmetastasen auch einer **Kleinraumbestrahlung** zugeführt werden. Ob eine **Chemotherapie** erfolgversprechend ist, entscheidet sich nach der Histologie des Primärtumors oder der Metastase, am Allgemeinzustand des Patienten und am Therapiekonzept der Erkrankung. Bei positivem Rezeptorstatus kann eine **antihormonelle Therapie** sinnvoll sein. Schilddrüsenkarzinom-Metastasen, die Jod speichern, sprechen auf eine Behandlung mit ^{131}**Jod** gut an.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

9 Erkrankungen von Pleura und Mediastinum

9.1 Pneumothorax 443
9.2 Pleuraerguss 445
9.3 Pleuramesotheliom 447
9.4 Mediastinitis 449
9.5 Mediastinalemphysem 450
9.6 Mediastinaltumoren 451



© Dr. Horst Gross / Thieme Verlagsgruppe

9.1 Pneumothorax

► Definition. Ein Pneumothorax ist eine Luftansammlung im Pleuraraum, also zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis.

► Definition.

Ätiologie: Die Luft kann entweder spontan oder traumabedingt in den Pleuraspalt eindringen.

- **Spontanpneumothorax:** Dieser tritt spontan und ohne Fremdeinwirkung auf. Ein primärer Spontanpneumothorax entsteht meist durch den Einriss einer kleinen subpleuralen Emphysemblase bei Druckanstieg (Husten, Pressen), oft sind Raucher betroffen. Ein sekundärer Spontanpneumothorax tritt im Rahmen einer Grundkrankheit auf (z. B. bei COPD, Asthmaanfall, Tuberkulose oder interstitiellen Lungenkrankheiten).
- **Traumatischer Pneumothorax:** Dieser ist durch Einwirkung von außen bedingt, entweder durch einen Unfall (z. B. perforierende Stichverletzung, stumpfes Thoraxtrauma) oder iatrogen im Rahmen medizinischer Eingriffe (z. B. Pleurapunktion, Thoraxoperation) mit der Sonderform des diagnostischen Pneumothorax (z. B. Thorakoskopie).

Ätiologie:

- **Spontanpneumothorax:** Er entsteht ohne Fremdeinwirkung. **Primär** durch Einriss kleiner subpleuraler Emphysemblasen, **sekundär** bei Grundkrankheiten (z. B. COPD).
- **Traumatischer Pneumothorax:** Er entsteht durch Fremdeinwirkung, unfallbedingt oder iatrogen.

► Merke. Beim **offenen Pneumothorax** (Abb. **C-9.1**) besteht eine Verbindung der Pleurahöhle zur Außenluft, entweder über eine Öffnung in der Thoraxwand (= **äußerer** Pneumothorax, z. B. Stichverletzung) oder über das Tracheobronchialsystem (= **innerer** Pneumothorax, z. B. bei Rippenfraktur). Beim **geschlossenen Pneumothorax** besteht keine Verbindung zur Außenluft.

► Merke.

Pathogenese: Der Lufteintritt hebt den Unterdruck im Pleuraspalt auf und führt allmählich zu einem Lungenkollaps. Falls es sich um ein kleines Leck der Pleura visceralis handelt, kann sich diese Öffnung durch die Verkleinerung der Lunge spontan schließen und die Lunge kollabiert nur partiell (**Mantelpneumothorax**).

Pathogenese: Bei kleinen Luftmengen im Pleuraspalt kommt es zum partiellen Lungenkollaps (**Mantelpneumothorax**).

Größere Pleuralecks führen zu einem kompletten Pneumothorax. Durch die atemabhängigen thorakalen Druckschwankungen kann ein Ventilmechanismus entstehen: inspiratorisch gelangt Luft in den Pleuraraum, die exspiratorisch nicht entweichen kann, da sich das Leck verschließt. Dadurch nimmt der Druck im Pneumothorax zu und das Mediastinum wird zur gesunden Seite hin verlagert (**Spannungspneumothorax**,Abb. **C-9.1**).

Große Luftansammlungen führen zum kompletten Pneumothorax. Ventilmechanismen können einen **Spannungspneumothorax** hervorrufen (Abb. **C-9.1**).

Die Kompression der gesunden Lunge führt zur **respiratorischen Insuffizienz**, die Verlagerung des Mediastinums behindert den venösen Blutfluss in den rechten Vorhof mit der Folge einer oberen Einflussstauung oder eines **Kreislaufversagens**.

Ein offener traumatischer Pneumothorax ist meist mit einer Lungenverletzung verbunden, d. h. man findet Blut in der Pleurahöhle (**Hämatopneumothorax**) und der Patient hustet Blut (**Hämoptyse**). Wenn das Leck der Pleura visceralis an der Mediastinalseite liegt, kann es zu einem Lufteintritt ins Mediastinum kommen (**Mediastinalemphysem**). Die Luft bahnt sich ihren Weg entlang mediastinaler Strukturen nach kranial, wo sie als **Hautemphysem** (S. 450) an der oberen Thoraxapertur, am Hals und im Gesicht tastbar wird.

Bei einem offenen traumatischen Pneumothorax kann sich ein **Hämatopneumothorax** mit **Hämoptysen** bilden. Ein Luftaustritt an der Pleura mediastinalis kann zu **Mediastinal-** und nachfolgendem **Hautemphysem** führen.

Klinik: Oft geben die Patienten einen kurzen stechenden Schmerz an, danach beginnt eine **Belastungsdyspnoe**, später entwickelt sich eine **Ruhedyspnoe** mit Tachypnoe und Zyanose. Es kann Husten auftreten. Eine Hypotonie mit Tachykardie spricht für einen Spannungspneumothorax (Notfall!).

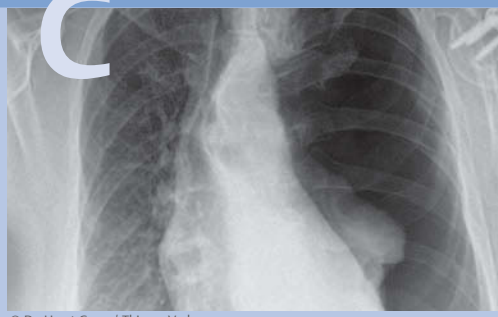
Klinik: Leitsymptom ist die **Dyspnoe**. Vorübergehend können Thoraxschmerzen auftreten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

9 Erkrankungen von Pleura und Mediastinum

9.1 Pneumothorax 443
9.2 Pleuraerguss 445
9.3 Pleuramesotheliom 447
9.4 Mediastinitis 449
9.5 Mediastinalemphysem 450
9.6 Mediastinaltumoren 451



© Dr. Horst Gross / Thieme Verlagsgruppe

9.1 Pneumothorax

► Definition. Ein Pneumothorax ist eine Luftansammlung im Pleuraraum, also zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis.

► Definition.

Ätiologie: Die Luft kann entweder spontan oder traumabedingt in den Pleuraspalt eindringen.

- **Spontanpneumothorax:** Dieser tritt spontan und ohne Fremdeinwirkung auf. Ein primärer Spontanpneumothorax entsteht meist durch den Einriss einer kleinen subpleuralen Emphysemblase bei Druckanstieg (Husten, Pressen), oft sind Raucher betroffen. Ein sekundärer Spontanpneumothorax tritt im Rahmen einer Grundkrankheit auf (z. B. bei COPD, Asthmaanfall, Tuberkulose oder interstitiellen Lungenkrankheiten).
- **Traumatischer Pneumothorax:** Dieser ist durch Einwirkung von außen bedingt, entweder durch einen Unfall (z. B. perforierende Stichverletzung, stumpfes Thoraxtrauma) oder iatrogen im Rahmen medizinischer Eingriffe (z. B. Pleurapunktion, Thoraxoperation) mit der Sonderform des diagnostischen Pneumothorax (z. B. Thorakoskopie).

Ätiologie:

- **Spontanpneumothorax:** Er entsteht ohne Fremdeinwirkung. **Primär** durch Einriss kleiner subpleuraler Emphysemblasen, **sekundär** bei Grundkrankheiten (z. B. COPD).
- **Traumatischer Pneumothorax:** Er entsteht durch Fremdeinwirkung, unfallbedingt oder iatrogen.

► Merke. Beim **offenen Pneumothorax** (Abb. **C-9.1**) besteht eine Verbindung der Pleurahöhle zur Außenluft, entweder über eine Öffnung in der Thoraxwand (= **äußerer** Pneumothorax, z. B. Stichverletzung) oder über das Tracheobronchialsystem (= **innerer** Pneumothorax, z. B. bei Rippenfraktur). Beim **geschlossenen Pneumothorax** besteht keine Verbindung zur Außenluft.

► Merke.

Pathogenese: Der Lufteintritt hebt den Unterdruck im Pleuraspalt auf und führt allmählich zu einem Lungenkollaps. Falls es sich um ein kleines Leck der Pleura visceralis handelt, kann sich diese Öffnung durch die Verkleinerung der Lunge spontan schließen und die Lunge kollabiert nur partiell (**Mantelpneumothorax**).

Pathogenese: Bei kleinen Luftmengen im Pleuraspalt kommt es zum partiellen Lungenkollaps (**Mantelpneumothorax**).

Größere Pleuralecks führen zu einem kompletten Pneumothorax. Durch die atemabhängigen thorakalen Druckschwankungen kann ein Ventilmechanismus entstehen: inspiratorisch gelangt Luft in den Pleuraraum, die exspiratorisch nicht entweichen kann, da sich das Leck verschließt. Dadurch nimmt der Druck im Pneumothorax zu und das Mediastinum wird zur gesunden Seite hin verlagert (**Spannungspneumothorax**,Abb. **C-9.1**).

Große Luftansammlungen führen zum kompletten Pneumothorax. Ventilmechanismen können einen **Spannungspneumothorax** hervorrufen (Abb. **C-9.1**).

Die Kompression der gesunden Lunge führt zur **respiratorischen Insuffizienz**, die Verlagerung des Mediastinums behindert den venösen Blutfluss in den rechten Vorhof mit der Folge einer oberen Einflussstauung oder eines **Kreislaufversagens**.

Ein offener traumatischer Pneumothorax ist meist mit einer Lungenverletzung verbunden, d. h. man findet Blut in der Pleurahöhle (**Hämatopneumothorax**) und der Patient hustet Blut (**Hämoptyse**). Wenn das Leck der Pleura visceralis an der Mediastinalseite liegt, kann es zu einem Lufteintritt ins Mediastinum kommen (**Mediastinalemphysem**). Die Luft bahnt sich ihren Weg entlang mediastinaler Strukturen nach kranial, wo sie als **Hautemphysem** (S. 450) an der oberen Thoraxapertur, am Hals und im Gesicht tastbar wird.

Bei einem offenen traumatischen Pneumothorax kann sich ein **Hämatopneumothorax** mit **Hämoptysen** bilden. Ein Luftaustritt an der Pleura mediastinalis kann zu **Mediastinal-** und nachfolgendem **Hautemphysem** führen.

Klinik: Oft geben die Patienten einen kurzen stechenden Schmerz an, danach beginnt eine **Belastungsdyspnoe**, später entwickelt sich eine **Ruhedyspnoe** mit Tachypnoe und Zyanose. Es kann Husten auftreten. Eine Hypotonie mit Tachykardie spricht für einen Spannungspneumothorax (Notfall!).

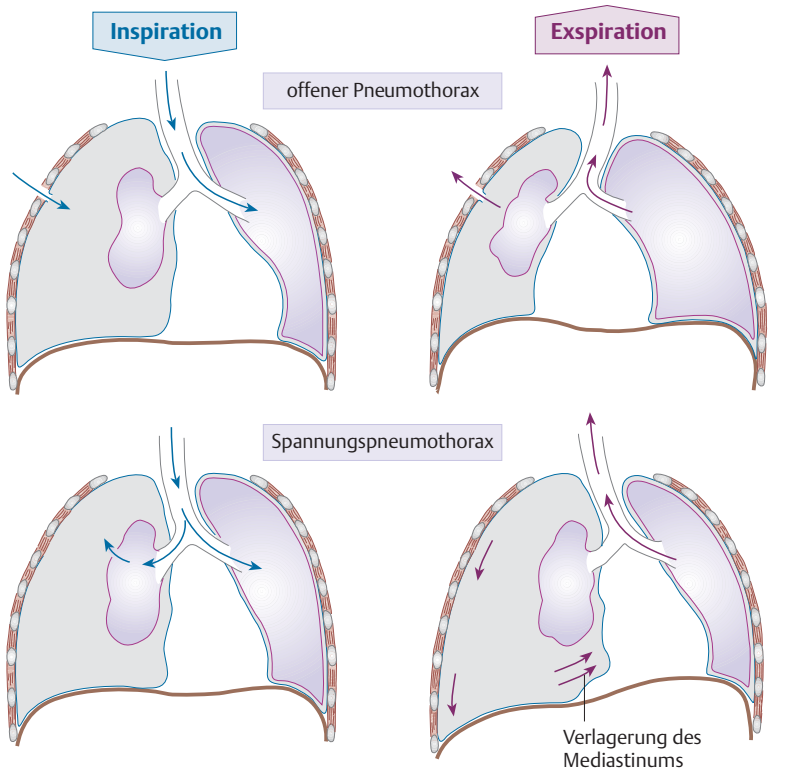
Klinik: Leitsymptom ist die **Dyspnoe**. Vorübergehend können Thoraxschmerzen auftreten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-9.1

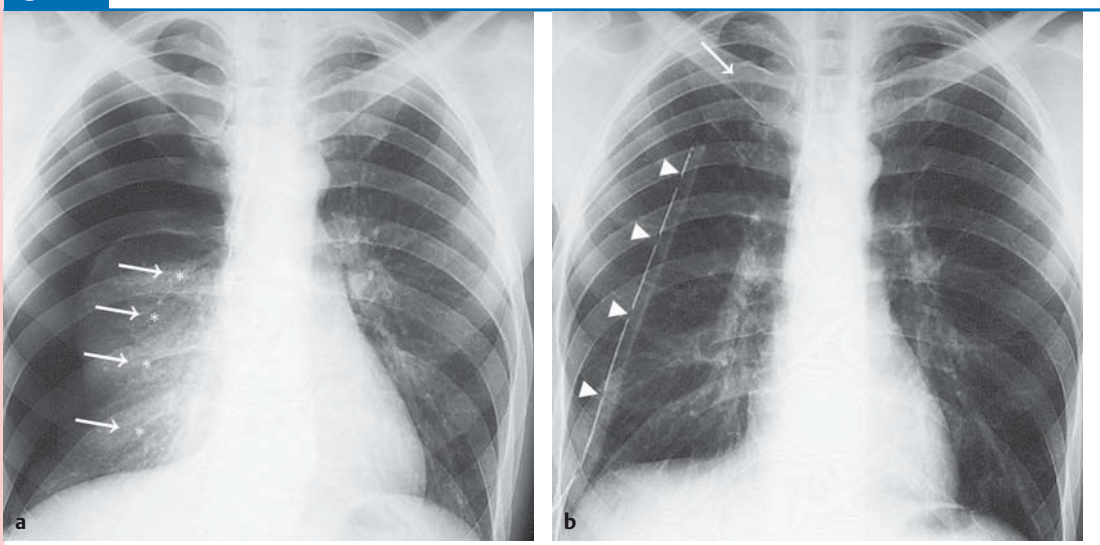
C-9.1 Formen des Pneumothorax



Diagnostik: Die endgültige Diagnose wird anhand einer **Röntgen-Thorax-Übersicht** in Exspiration (Abb. **C-9.2**) gestellt. In Zweifelsfällen hilft eine thorakale CT.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung ist ein größerer Pneumothorax durch ein abgeschwächtes Atemgeräusch mit hypersonorem Klopfschall und einseitig tiefstehendem, wenig beweglichem Zwerchfell zu erkennen. Die Ultraschalluntersuchung des Thorax zum Nachweis bzw. Ausschluss eines Pneumothorax hat durch die technische Verbesserung der Sonografie deutlich an Bedeutung gewonnen. Die endgültige Diagnose erhält man durch eine **Röntgen-Thorax-Übersicht**, ggf. in Exspiration, da hier der Pneumothoraxspalt erst richtig sichtbar wird (Abb. **C-9.2**). In Zweifelsfällen hilft eine thorakale CT. Eine Blutgasanalyse gibt Auskunft über die Beeinträchtigung des Gasaustausches.

C-9.2 Spontanpneumothorax



37-jähriger Mann mit plötzlich aufgetretenen rechtsseitigen Thoraxschmerzen und Belastungsdyspnoe. Klinisch hypersonorer Klopfschall und abgeschwächtes Atemgeräusch über der rechten Lunge.

a Ausgeprägter Pneumothorax rechts mit sichtbaren Pneulinien (→) und fehlender Lungengefäßzeichnung jenseits der Lungengrenzen (*).

b Nach Anlage einer Pleuradränage (►) ist die Lunge bis auf einen schmalen Kuppelpneumothorax (→) ausgedehnt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Der Spannungspneumothorax ist ein lebensbedrohlicher Notfall, der nur durch eine unverzügliche Druckentlastung zu beheben ist. Vorher können weder eine effektive Beatmung noch eine effektive Herzdruckmassage durchgeführt werden. Die Druckentlastung erfolgt durch **Punktion im 2. Interkostalraum** in der Medioklavikularlinie mit einer großlumigen Kanüle; ein Ventil ist nicht unbedingt erforderlich. Bei Rezidiven (ca. ⅓ der Fälle) sollte nicht nur dräniert, sondern auch auf chirurgischem Wege die Ursache beseitigt werden; ggf. kann sich eine Pleurodese (S. 447) anschließen.

Therapie: Ein Spannungspneumothorax muss durch **Punktion im 2. Interkostalraum** (Medioklavikularlinie) sofort druckentlastet werden.

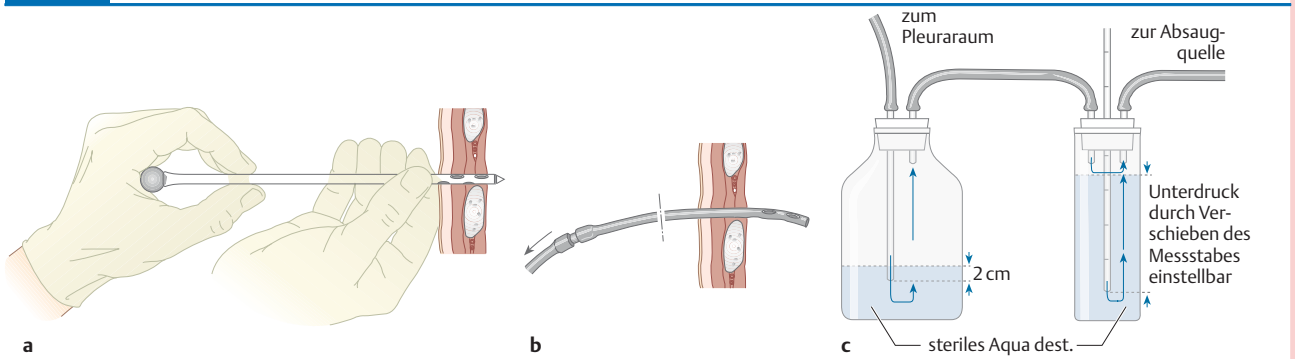
Alle anderen Pneumothoraxformen lassen einen ausreichenden Gasaustausch in Ruhe zu. Unter O_2-Zufuhr wird die Hypoxämie zunächst besser. Bei einem sehr kleinen Pneumothoraxspalt (Mantelpneumothorax ≤ 2 cm in der Röntgen-Thorax-Übersicht) kann unter **Beobachtung** abgewartet werden. Bei Husten gibt man **Antitussiva**, um größere Druckschwankungen zu vermeiden. Kontinuierliche **O_2-Zufuhr** (5–10 l/min über Nasensonde) führt zum Auswaschen des schwer resorbierbaren Stickstoffes und verbessert so die Gasresorption aus dem Pleuraspalt erheblich.

Bei einem Mantelpneumothorax kann man unter **Beobachtung** abwarten, ggf. Gabe von **Antitussiva** und kontinuierliche **O_2-Zufuhr**.

Größere Pneumothoraxformen erfordern eine **Pleuradränage** (Abb. **C-9.3**). Der Thoraxkatheter wird je nach Situation meist **im 5.** oder **6. Interkostalraum** in der mittleren bis vorderen Axillarlinie in Lokalanästhesie eingebracht. Die Dränage dauert einige Tage, der Effekt wird durch Röntgen-Thorax-Übersicht kontrolliert. Falls sich die Lunge nicht mehr entfaltet, muss ein **thorakoskopischer Verschluss** des Pleuralecks erfolgen; siehe hierzu auch die aktuellen Leitlinien 2018 zur Diagnostik und Behandlung des Pneumothorax (www.awmf.org).

Größere Pneumothoraxformen erfordern eine **Pleuradränage** über einen Thoraxkatheter **im 5.** oder **6. Interkostalraum** (Abb. **C-9.3**). Ggf. erfolgt ein **thorakoskopischer Verschluss**.

C-9.3 Technik der Pleuradränage (Bülau-Dränage)



a Nach Lokalanästhesie und Stichinzision wird der Thoraxkatheter am Oberrand der Rippe eingeführt. Absicherung mit der zweiten Hand gegen zu tiefes Einführen.
b Anschluss eines Katheters an ein Absaugsystem mit Wasserschloss, ein Heimlich-Ventil oder ein Mehrkammerabsaugsystem.
c Absaugsystem mit Wasserschloss (Bülau-Dränage).

9.2 Pleuraerguss

9.2 Pleuraerguss

▶ Definition. Der Pleuraerguss ist eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Pleurahöhle.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Bei Überforderung der lymphatischen Dränage des Pleuraspaltes (≥ 500 ml/d/Hemithorax) entsteht ein Pleuraerguss. Je nach Zusammensetzung unterscheidet man:

- **Transsudate** (eiweißarme Pleuraergüsse): Sie entwickeln sich infolge eines erhöhten hydrostatischen Drucks in den Gefäßen (z. B. Linksherzinsuffizienz) oder eines verminderten onkotischen Drucks des Blutes bei Hypalbuminämie (z. B. Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom), (Tab. **C-9.1**).
- **Exsudate** (eiweißreiche Pleuraergüsse: Sie entstehen meist durch entzündliche oder tumoröse Veränderungen (Tab. **C-9.1**). Exsudate sind auch der **Hämatothorax** (Einblutung, vorwiegend traumtischer Genese), der **Chylothorax** (traumatischer oder tumorbedingter Einriss des Ductus thoracicus) oder der **Pseudochylothorax** (chronische Pleuraentzündungen).

Ätiopathogenese: Die Überforderung der lymphatischen Dränage des Pleuraspaltes führt zum Pleuraerguss.

- **Transsudate** (eiweißarme Pleuraergüsse): meist infolge eines erhöhten hydrostatischen oder eines verminderten onkotischen Drucks (Tab. **C-9.1**)
- **Exsudate** (eiweißreiche Pleuraergüsse): meist durch entzündliche oder tumoröse Veränderungen (Tab. **C-9.1**).

Klinik: Ein Pleuraerguss verursacht **Belastungsdyspnoe**, später Ruhedyspnoe. Es können **Thoraxschmerzen** (evtl. atemabhängig) und bei Reizung der Pleura visceralis **Husten** auftreten.

Klinik: Leitsymptome sind Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Husten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

C-9.1

C-9.1 Ursachen von Pleuraergüssen

Transudat	■ Herzinsuffizienz (v. a. Linksherzinsuffizienz) ■ Lungenembolie ■ Leberzirrhose ■ nephrotisches Syndrom ■ Perikarderkrankungen, z. B. Perikarderguss
Exsudat	■ Malignome, z. B. Bronchial-, Ovarial- und Mammakarzinom, Pleuramesotheliom, Lymphome (Morbus Hodgkin) ■ Infektionen, z. B. Pneumonie, Tbc ■ seltenere Ursachen: z. B. Kollagenosen, Sarkoidose

Diagnostik:

Körperliche Untersuchung: gedämpfter Klopfschall, aufgehobener Stimmfremitus, verminderte Thoraxexkursion.

Bildgebende Verfahren: Sonografie (ab 100 ml Erguss), Röntgen-Thorax-Übersicht (ab 500 ml Erguss), thorakale CT (ab 70 ml Erguss).

Diagnostische Pleurapunktion: Sie ist bei unklarer Ätiologie indiziert. Die Punktion erfolgt unter sonografischer Kontrolle.

- **Inspektion:**
  - **hell,** bersteinfarben, **klar** (normal)
  - **blutig:** Hämatothorax, hämorrhagischer Erguss
  - **trüb:** zellreich (Entzündungen, Tumoren)
  - **milchig:** Chylothorax, Pseudochylothorax
  - **eitrig:** Pleuraempyem.

- **Biochemie:**
  - Pleura-TP, Pleura-LDH (Tab. **C-9.2**)
  - Pleura-Glukose
  - Pleura-pH-Wert.

Diagnostik:

Körperliche Untersuchung: Typisch sind ein gedämpfter Klopfschall mit schwachem bis fehlendem Atemgeräusch, ein aufgehobener Stimmfremitus und eine verminderte Thoraxexkursion.

Bildgebende Verfahren: Mit der **Sonografie** lässt sich die liquide Separation am schnellsten nachweisen (erforderliche Ergussmenge etwa 100 ml). Die **Röntgen-Thorax-Übersicht** zeigt eine lateral ansteigende Linie als Projektionsphänomen (Ellis-Damoiseau-Linie; erforderliche Ergussmenge etwa 500 ml). Die sensitivste Nachweismethode ist die **thorakale CT** (Erguss ab etwa 70 ml Ergussmenge nachweisbar).

Diagnostische Pleurapunktion: Sie ist immer dann erforderlich, wenn es keine treffende klinische Erklärung für den Erguss gibt. Man punktiert unter sonografischer Kontrolle über dem nächstgelegenen Oberrand einer Rippe (s. Abb. **C-9.3**). Wenn man nicht zugleich symptomatisch entlasten will, genügen 10–20 ml Pleuraflüssigkeit. Folgende Untersuchungen sind erforderlich:

- **Inspektion:** Die Farbe und die Konsistenz des Ergusses erlauben erste diagnostische Aussagen:
  - **hell**, **bernsteinfarben**, **klar:** normal
  - **Blutig:** Ein **Hämatothorax** liegt vor, wenn der Hämatokrit größer als 50 % des Bluthämatokrits ist. Bei geringerem Hämatokrit spricht man von einem **hämorrhagischem Erguss** (bei z. B. Tumoren, Lungenembolie, Tuberkulose).
  - **trüb:** zellreicher Erguss, der nach Zentrifugieren klar wird (bei Entzündungen und Tumoren)
  - **milchig:** enthält Fette. **Chylothorax** bei Triglyzeriden > 110 mg/dl. **Pseudochylothorax** bei Triglyzeriden < 110 mg/dl, aber hohem Cholesterin (> 200 mg/dl)
  - **eitrig:** typisch für ein **Pleuraempyem** (zusätzlich faulig fötider Geruch).
- **Biochemie:**
  - **Pleura-Totalprotein** (Pleura-TP) und die **Pleura-Laktatdehydrogenase** (Pleura-LDH) sind die wichtigsten Kriterien der Ergussdiagnostik (Tab. **C-9.2**).
  - Die **Pleura-Glukose** liegt im selben Konzentrationsbereich wie die Serumglukose. Bei Infektionen sinkt sie unter 60 mg/dl.
  - Der **Pleura-pH-Wert** kann für die Therapie des Pleuraempyems entscheidend werden: Werte > 7,2 sprechen für einen unkomplizierten Verlauf, Werte < 7,0 erfordern eine schnelle Dränage.

C-9.2

C-9.2 Differenzialdiagnose bei Pleuraerguss

Parameter	Transsudat	Exsudat
Pleura-TP/Serum-TP	< 0,5	> 0,5
Pleura-LDH/Serum-TP	< 0,6	> 0,6

- **Zytologie:** Neutrophilie, Monozytose, Lymphozytose, Eosinophilie, Tumorzellen.

- **Mikrobiologie:** Bakteriennachweis durch natives Material.

- **Zytologie:**Eine Neutrophilie spricht für eine akute, eine Monozytose für eine chronische Entzündung. Lymphozytosen findet man bei Tuberkulose und Tumoren. Eine Eosinophilie ist selten und differenzialdiagnostisch schwierig abzugrenzen (z. B. Pleuraasbestose, Churg-Strauss-Syndrom, Dressler-Syndrom, Pneumothorax, Medikamente, parapneumonischer Erguss, Lungenembolie). Außerdem sollte man bei jeder Punktion den Erguss zytololgisch nach malignen Zellen untersuchen.
- **Mikrobiologie:** Der Bakteriennachweis erfordert natives Material, das ohne Verzögerung im Labor eintreffen sollte.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

In etwa 40 % der Fälle kann die Diagnose mit diesen Untersuchungen nicht gesichert werden. Zur weiteren Abklärung sollte eine **Thorakoskopie** (S. 360) mit **Pleurabiopsie** (Histologie) durchgeführt werden.

In etwa 40 % der Fälle ist eine **Thorakoskopie** mit **Pleurabiopsie** zur Diagnosesicherung erforderlich.

Therapie: Transsudate haben extrapulmonale Ursachen, die kausal behandelt werden müssen. **Exsudate** bedürfen einer differenzierten pneumologischen Behandlung.

Therapie: Transsudate werden kausal (Grundkrankheit), Exsudate symptomatisch behandelt.

- **parapneumonischer Erguss und Pleuraempyem:** Etwa ein Drittel aller Pneumonien gehen mit einem parapneumonischen Erguss einher. Die Therapie richtet sich nach dem Pleura-pH-Wert:
  - **pH > 7,2:** antibiotische Behandlung
  - **pH 7,0–7,2:** Thoraxdränage mit Fibrinolyse. Man gibt täglich 250 000 IU Streptokinase (oder 100 000 IU Urokinase), klemmt den Katheter für einige Stunden ab und dräniert anschließend weiter. Nach wenigen Tagen ist die Pleurahöhle gereinigt und heilt ohne große Schwielenbildung ab.
  - **pH ≤ 7,0:** Saug-Spül-Dränage (evtl. nach chirurgischer Lösung von Verwachsungen) über mehrere Wochen

- **parapneumonischer Erguss und Pleuraempyem:**
  - pH > 7,2: antibiotisch
  - pH 7,0–7,2: Thoraxdränage mit Fibrinolyse
  - pH ≤ 7,0: chirurgische Saug-Spül-Dränage

- **Maligner Pleuraerguss:** Wenn die Prognose der Tumorkrankheit kürzer als 3 Monate geschätzt wird oder der Patient durch die Tumorerkrankung sehr geschwächt ist, kann **regelmäßig** zur **Entlastung** eine Pleurapunktion durchgeführt werden. Die regelmäßige Punktion führt jedoch zu einem Eiweißverlust. Wenn die Prognose länger als 3 Monate beträgt und es keine andere Therapieoption gibt, kann bei rezidivierendem Erguss eine **Pleurodese** durchgeführt werden.
  Bei einer Pleurodese wird über eine Thoraxdränage eine sklerosierende Substanz (z. B. Talkum, Bleomycin, Doxycyclin) in den Pleuraspalt eingebracht. Nach einer Einwirkdauer von etwa 4 Stunden erfolgt eine kontinuierliche Absaugung des Ergusses, sodass die beiden Pleurablätter über einige Tage direkten Kontakt haben. Die durch die eingebrachte Substanz chemisch induzierte Entzündung führt zu einer Fibrinausschwitzung und zur Verklebung der Pleurablätter.
- Allerdings treten im Rahmen der Plurodese nicht selten Komplikationen auf, sodass zunehmend eine Dauerdrainage durchgeführt wird: Über einen verbleibenden Katheter in der Pleura entlastet der Patient den Erguss zu Hause regelmäßig mittels eines speziellen Auffangsystems.
- **Chylothorax:** Wenn ein Verschluss des Ductus thoracicus unmöglich ist, kann durch eine **Thoraxdränage** und durch **diätetische** Maßnahmen (spezielle fettmodifizierte Kost) versucht werden, den Druck auf den Ductus thoracicus zu vermindern. Häufig wird eine **Pleurodese** durchgeführt.

- **maligner Erguss:**
  - regelmäßige Entlastung durch Punktion
  - Pleurodese

- **Chylothorax:**
  - chirurgischer Verschluss des Ductus thoracicus
  - Thoraxdränage + Diät
  - Pleurodese.

9.3 Pleuramesotheliom

9.3 Pleuramesotheliom

▶ Definition. Der genuine maligne Tumor der Pleura heißt Pleuramesotheliom. Die Bezeichnung malignes Pleuramesotheliom ist verlassen, da das früher sogenannte „benigne Pleuramesotheliom“ ein Pleurafibrom ist (s. Tab. **C-8.1**).

▶ Definition.

Epidemiologie: Das Pleuramesotheliom tritt bei etwa 1,0–1,5/100 000 Einwohnern/Jahr auf mit leicht steigender Tendenz. Die Latenzzeit nach Asbestexposition bis zur Tumormanifestation beträgt bis zu 30 Jahre. Nach partiellen Anwendungseinschränkungen ab 1979 besteht seit 1993 ein absolutes Asbestverbot in Produktion, Handel und Montage in Deutschland. Man erwartet deshalb noch einen Anstieg der Tumorinzidenz bis zum Jahr 2020 und erst danach eine Abnahme.

Epidemiologie: Aufgrund des seit 1993 bestehenden Asbestverbotes im industriellen Bereich erwartet man noch einen Anstieg der Tumorinzidenz bis zum Jahr 2020 und erst danach eine Abnahme (Latenzzeit bis zu 30 Jahre).

Ätiopathogenese: Bei etwa 90 % der Erkrankungen lässt sich eine frühere **Asbestexposition** (S. 413) nachweisen. In diesen Fällen ist das Pleuramesotheliom eine meldepflichtige Berufskrankheit.
Histologisch unterscheidet man den bösartigeren **epithelialen** vom **mesenchymalen** (fibrosarkomatösen) **Typ**. Das Tumorwachstum findet anfangs lokal entlang der thorakalen Strukturen statt (Pleura, Thoraxwand, Zwerchfell). Später kann es per continuitatem in Leber, Niere oder Mediastinum einwachsen. Ein Befall von Peritoneum und Perikard ist ebenfalls möglich. Lymphknotenmetastasen sind selten, beim epithelialen Typ können sehr selten Fernmetastasen auftreten. Eine Besonderheit ist das Tumorwachstum entlang von Dränagekanälen und Operationsnähten.

Ätiopathogenese: In fast allen Fällen ist eine **Asbestexposition** nachweisbar.

Histologisch unterscheidet man den bösartigeren **epithelialen** vom **mesenchymalen** (fibrosarkomatösen) **Typ**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Leitsymptome sind **Thoraxschmerz** und **Atemnot**. Fast immer besteht ein **Pleuraerguss**.

Klinik: Im Vordergrund der Symptome stehen **Thoraxschmerzen** und **Atemnot**. Fast immer besteht ein **Pleuraerguss**. In Spätstadien sind die perforierenden Tumormassen auch tastbar. Es entwickelt sich eine ausgeprägte Tumorkachexie mit erhöhter Temperatur und Schweißausbrüchen.

Diagnostik: körperliche Untersuchung: abgeschwächtes Atemgeräusch, perkutorische Dämpfung, verminderter Stimmfremitus. Bei V. a. Pleuraerguss wird ein **Röntgen-Thorax** angefertigt. Die Diagnose wird mittels **thorakaler Sonografie** und **thorakaler CT** bestätigt (Abb. **C-9.4**). Zur Sicherung der Diagnose ist eine Histologie notwendig (Gewebeentnahme im Frühstadium thorakoskopisch). Zum **Staging:** thorakale und abdominelle CT (Tab. **C-9.3** und Tab. **C-9.4**).

Diagnostik: Die körperliche Untersuchung mit abgeschwächtem Atemgeräusch, perkutorischer Dämpfung und vermindertem Stimmfremitus weist auf einen Pleuraerguss oder eine Pleuraschwiele hin. Bei Verdacht auf Pleuraerguss wird ein **Röntgen-Thorax** angefertigt. Die empfindlichsten bildgebenden Methoden zum Nachweis eines Pleuramesothelioms sind die **thorakale Sonografie** und die **thorakale CT** (Abb. **C-9.4**). Endgültig kann die Diagnose nur über die **Histologie** gestellt werden. Die Gewebeproben werden im Frühstadium thorakoskopisch gewonnen, im Spätstadium evtl. auch durch eine CT-gesteuerte transthorakale Nadelbiopsie. Zum **Staging** sind eine thorakale CT und eine abdominelle CT notwendig. Die TNM-Stadien und die klinische Stadieneinteilung sind in Tab. **C-9.3** und Tab. **C-9.4** dargestellt.

C-9.3 TNM-Schema des Pleuramesothelioms (2017)

TNM	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor limitiert auf die ipsilaterale parietale Pleura mit oder ohne Beteilgung der mediastinalen Pleuraoder Pleura des Zwerchfells
T2	Tumorausbreitung ipsilateral auf der viszeralen und parietalen Pleura mit ▪ Infiltration der Zwerchfellmuskulatur ▪ und/oder Tumorinfiltration des Lungenparenchym
T3	Tumorausbreitung auf sämtliche ipsilateralen Pleuraanteile mit Infiltration ▪ der Fascia endothoracica ▪ und/oder des mediastinalen Fettgewebes ▪ und/oder der Thoraxwand (solitär) ▪ und/oder des Perikards (nicht transmural)
T4	Tumorausbreitung auf sämtliche ipsilaterale Pleuraanteile mit Infiltration ▪ Infiltration der Thoraxwand mit oder ohne begleitende Rippenarrosion ▪ und/oder Infiltration durch das Zwerchfell ins Peritoneum ▪ und/oder direkte Ausbreitung in die kontralaterale Pleura ▪ und/oder Mediastinalorgane (Trachea, Herz, Ösophagus) ▪ und/oder Infiltration der Wirbelsäule, Neuroforamina, Rückenmark ▪ Ausbreitung auf die innere Oberfläche des Perikards (transmurale Invasion)
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilaterlen intrathorakalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in kontralateralen intrathorakalen Lymphknoten oder Metastasen in ipsi- oder kontralateralen supraklavikulären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

C-9.4

C-9.4 Klinische Stadien des Pleuramesothelioms (2017)

Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T2, T3 N0 M0
Stadium II	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIA	T3 N1 M0
Stadium IIIB	alle T1, T2, T3, alle N1 und N2 M0 T4 jedes N M0
Stadium IVB	jedes T, jedes N, M1

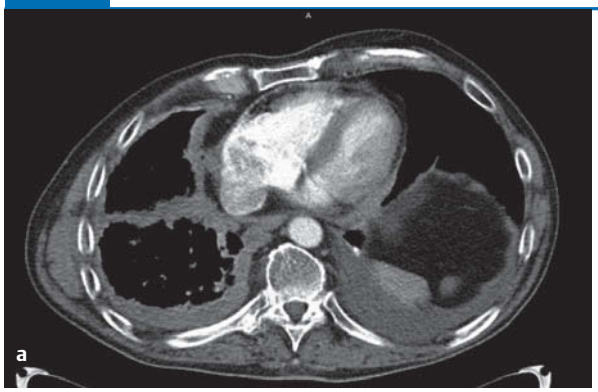
Therapie: im sehr frühen Stadium (Ia und Ib) wird **kurativ operiert**. Für spätere Stadien bleibt die **palliative Chemotherapie** und Strahlentherapie.

Therapie: Die einzig mögliche kurative Behandlung ist eine **radikale Pleuropneumonektomie** mit Entfernung des ipsilateralen Perikards und des Zwerchfells in den Tumorstadien Ia und Ib. Interdizplinär muss entschieden werden, ob vor der Operation eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wird. In der Regel sollte sich aber immer eine adjuvante Therapie anschließen. Ob in höheren Stadien eine palliative chirurgische Tumor

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

C-9.4 Thorakaler CT-Befund und PET-Befund bei Mesotheliom







a Thorakale CT transversal und
b koronar rekonstruiert: Der rechte Hemithorax zeigt ein breit an der Thoraxwand, am Mediastinum, auf dem Zwerchfell und im Interlobärspalt wachsendes Pleuramesotheliom.
c FDG-PET: Das Mesotheliom kleidet den rechten Pleuraraum wie eine Tapete aus.

Palliative Chemotherapien (z. B. Platinsalz + Pemetrexed) erreichen eine Symptomkontrolle in etwa 50 %. Alle Zugangswege ins Mesotheliom sollten bestrahlt werden, um einen Durchbruch per continuitatem zu verhindern. Besonders wichtig beim Mesotheliom ist eine solide Schmerztherapie.

Prognose: Die meisten Pleuramesotheliome werden erst in den Stadien III und IV diagnostiziert. Die mittlere Überlebenszeit liegt dann bei 12–18 Monaten. Nach kurativer Operation in den Stadien Ia und Ib mit adjuvanter Strahlentherapie liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa 2 Jahren; allerdings gab es in Einzelfällen auch ein langjähriges Überleben.

Prognose: Die mittlere Überlebenszeit liegt in den Stadien III und IV bei 12–18 Monaten, nach kurativer Operation bei 2 Jahren.

9.4 Mediastinitis

9.4 Mediastinitis

▶ Definition. Bei den entzündlichen Erkrankungen des Mediastinums werden akute und chronische Mediastinitis unterschieden.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Die **akute Mediastinitis** wird durch akute **bakterielle Infektionen** ausgelöst. Meist besteht eine Perforation des Ösophagus durch Tumoren, Fremdkörper oder Eingriffe; auch schweres Erbrechen kann zu einer epiphrenischen Ruptur führen (Boerhaave-Syndrom). Infektionen benachbarter Organe können übergreifen, z. B. bei Tonsillitis.

Ätiopathogenese: Die akute Mediastinitis ist eine akute **bakterielle Infektion**.

Die **chronische Mediastinitis** wird durch chronische Infektionskrankheiten verursacht, z. B. durch Mykobakterien, Aktinomyzeten, Kryptokokken oder (in Amerika) durch Histoplasma. Daraus kann sich eine progressive **Mediastinalfibrose** entwickeln, bei der eine Narbenbildung das ganze Mediastinum erfasst. Es gibt auch idiopathische Mediastinalfibrosen.

Die chronische Mediastinitis wird durch **chronische Infektionskrankheiten** verursacht. Eine **Mediastinalfibrose** kann nach chronischer Mediastinitis oder idiopathisch entstehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik:
- **akute Mediastinitis:** hohes Fieber, Tachykardie, Hypotonie
- **chronische Mediastinitis:** subfebrile Temperatur, Müdigkeit, Schwäche
- **Mediastinalfibrose:** Stenosierungen.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt mittels **thorakaler CT**.

Therapie:
- **akute Mediastinitis:** Antibiotika, ggf. chirurgischer Verschluss mit Dränage
- **chronische Mediastinitis:** Antibiotika, Antimykotika
- **Mediastinalfibrose:** Beseitigung der Stenosen.

Prognose: Die akute Mediastinitis hat eine **hohe Letalität**.

Klinik: Die **akute Mediastinitis** ist ein hoch fieberhaftes Krankheitsbild mit Tachykardie und Hypotonie. Es kann zu Perikarditis, Rekurrensparese und Phrenikusparese kommen. Die **chronische Mediastinitis** kann mit subfebrilen Temperaturen, Müdigkeit und Schwäche verbunden sein. Bei der **Mediastinalfibrose** werden Vena cava, Perikard, Ösophagus und Bronchien eingeengt. Es kommt zur oberen Einflussstauung, zu Schluckstörungen und Atemnot.

Diagnostik: Alle Formen der Mediastinitis werden mittels **thorakaler CT** erkannt. Es findet sich eine Verbreiterung des Bindegewebes, das oft von Gasbläschen durchsetzt ist. Zeichen der Entzündung sind eine Leukozytose im Blut, eine BSG-Erhöhung und ein Anstieg des CRP. Ein mikrobiologischer Erregernachweis ist anzustreben.

Therapie: Bei der akuten Mediastinitis kommen **Antibiotika** (i. v.) zum Einsatz; ein **chirurgischer Verschluss** der Bakterieneintrittspforte mit Dränage des Mediastinums kann indiziert sein. Die chronische Mediastinitis wird je nach Erreger **antibiotisch** oder **antimykotisch** behandelt. Bei der Mediastinalfibrose kann ein Versuch zur Behebung der Stenosierungen unternommen werden, z. B. durch Stent-Implantationen in Blutgefäße und Bronchien.

Prognose: Die akute Mediastinitis hat eine **hohe Letalität**, bei der chronischen Mediastinitis hängt die Prognose von der Entwicklung der Mediastinalfibrose ab.

9.5 Mediastinalemphysem

9.5 Mediastinalemphysem

▶ Definition.

▶ Definition. Es handelt sich um eine Luftansammlung im Mediastinum.

Ätiopathogenese:
- **primär:** bei körperlicher Anstrengung, Hustenattacken, heftigem Erbrechen
- **sekundär:** durch Verletzungen an Pleura, Bronchien, Ösophagus, Darm oder durch Eingriffe.

Ätiopathogenese: Das Mediastinalemphysem kann primär (spontan) oder sekundär auftreten:
- **primäres Emphysem:** bei körperlicher Anstrengung, Hustenattacken, heftigem Erbrechen, Gebärenden oder Tauchern
- **sekundäres Emphysem:** durch Verletzungen an Pleura, Bronchien, Ösophagus, Darm oder durch Eingriffe (z. B. Operationen am Hals, Fremdkörperentfernungen), bei schweren Asthmaanfällen oder im Rahmen einer Beatmungstherapie.

Die Luft gelangt entweder direkt (Eingriffe) oder über einen Einriss der Pleura visceralis auf der mediastinalen Seite ins Mediastinum. Oft findet sich gleichzeitig ein Pneumothorax.

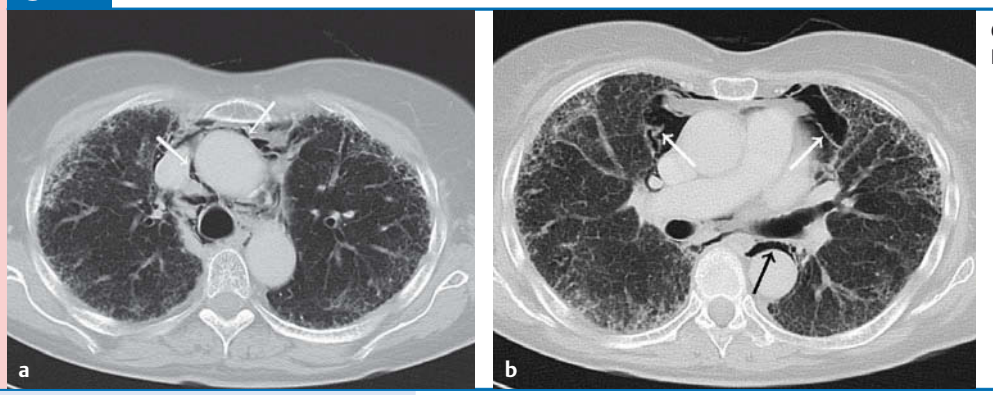
Klinik und Komplikationen: Leitsymptom ist meist das **Hautemphysem**, oft mit Dysphonie und Atemnot. Es kann sich eine **Mediastinitis** entwickeln.

Klinik und Komplikationen: Wenn sich die mediastinale Luft nach apikal ausbreitet, zeigt sich ein **Hautemphysem**. Es ist als subkutane Schwellungen an Hals, oberer Thoraxapertur und im Gesicht erkennbar. Typisch ist ein luftkissenartiger Befund mit deutlichem Knistern. Oft kommt es zu Dysphonie und Atemnot. Es kann sich eine **Mediastinitis** entwickeln.

Diagnostik: Die Diagnose wird mit der **thorakalen CT** gestellt (Abb. **C-9.5**).

Diagnostik: Eine **thorakale CT** zeigt das Ausmaß der Veränderung und oft auch die Ursache (Abb. **C-9.5**). Bei Verdacht auf innere Verletzungen ist eine Ösophagoskopie oder eine Bronchoskopie erforderlich.

C-9.5 Thorakale CT bei Mediastinalemphysem



Gut sichtbare Lufteinschlüsse im Mediastinum (→).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Folgende Maßnahmen sollten durchgeführt werden:
1. **Antitussiva:** Der Patient sollte möglichst wenig husten.
2. **Verschluss vorhandener Lecks:** z. B. chirurgischer Verschluss bei gastrointestinalen Lecks, Dränage eines bestehenden Pneumothorax (wenn beide Pleurablätter dicht anliegen, kann sich das mediastinale Leck verschließen).
3. **Kontinuierliche O_2-Zufuhr** über eine Nasensonde (4–8 l/min) fördert die Gasresorption.
4. Aufgrund der Gefahr einer Mediastinitis intravenöse Gabe von **Antibiotika**.

Therapie:
1. Antitussiva.
2. Verschluss vorhandener Lecks.
3. O_2-Zufuhr über eine Nasensonde.
4. Antibiotika i. v.

Prognose: Bei unkompliziertem Verlauf ist die Prognose gut und das Mediastinalemphysem klingt innerhalb weniger Tage ab. Wenn sich die Ursache nicht beseitigen lässt, besteht erhebliche Infektionsgefahr. Dann bestimmt die akute Mediastinitis die Prognose.

Prognose: Bei unkompliziertem Verlauf ist die Prognose gut.

9.6 Mediastinaltumoren

Ätiologie: Mediastinaltumoren sind selten. Am häufigsten kommen Thymome, Lymphome und neurogene Tumoren vor (ca. 60 %). Je nach anatomischer Lokalisation sind verschiedene Tumoren (oder tumorähnliche Strukturen) zu erwarten (Tab. **C-9.5**).

9.6 Mediastinaltumoren

Ätiologie: Mediastinaltumoren sind selten. Am häufigsten kommen Thymome, Lymphome und neurogene Tumoren vor (Tab. **C-9.5**).

C-9.5 Lokalisation von Mediastinaltumoren

oberes Kompartiment	Epithelkörperchenadenome, Thymome, Schilddrüsentumoren, Lymphome, Keimzelltumoren
vorderes Kompartiment	Thymome, Schilddrüsentumoren, Lymphome und Lymphknotenmetastasen, Keimzelltumoren, Paragangliome, Perikardzysten
mittleres Kompartiment	Lymphome und Lymphknotenmetastasen, Paragangliome, bronchogene Zysten, Ösophagusdivertikel
hinteres Kompartiment	neurogene Tumoren (Schwannome, Neurofibrome, Ganglioneurome, Neuroblastome), Paragangliome, gastroenterale Zysten

Klinik: Kleinere Mediastinaltumoren verursachen keine Symptome und werden zufällig entdeckt. Bei großen Tumoren kommt es zur **Verdrängung von Nachbarorganen** und somit zu Schluckstörungen, Husten, Heiserkeit (N. laryngeus recurrens), Atemnot mit Stridor, Zwerchfellhochstand (N. phrenicus), Herzbeschwerden oder oberer Einflussstauung. Nur das Thymom kann spezifischere Symptome verursachen (Bild einer Myasthenia gravis mit Muskelschwäche).

Klinik: Die meisten Mediastinaltumoren werden zufällig entdeckt. Größere Tumoren führen zu **Kompressionserscheinungen**, z. B. Schluckstörungen, Husten, Dyspnoe mit Stridor.

Diagnostik: Das entscheidende Untersuchungsverfahren ist die **thorakale CT**, ggf. ergänzt durch die MRT, die transösophageale Sonografie, die Ösophagoskopie und die Bronchoskopie. Bei Verdacht auf eine intrathorakale Struma kann die Szintigrafie weiterhelfen. Problematisch ist in vielen Fällen die **histologische Sicherung**. Wenn der Tumor einer Thorakoskopie oder transthorakalen Nadelbiopsie nicht zugänglich ist, bleiben die diagnostisch-chirurgischen Methoden Mediastinoskopie oder parasternale Mediastinotomie mit kurativer Zielsetzung.

Diagnostik: Entscheidend ist die **thorakale CT**. Es folgen eine **histologische Sicherung** oder ggf. diagnostisch-chirurgische Methoden.

Therapie: Je nach Ätiologie unterscheidet sich die Therapie grundlegend. Eine operative Sanierung wird bei allen bösartigen Tumoren angestrebt. Eine Ausnahme ist das Lymphom, das durch Chemo- und Strahlentherapie therapiert werden kann. Gutartige Tumoren, die verdrängend wachsen, werden ebenfalls operativ behandelt.

Therapie: je nach Ätiologie entweder operative Sanierung oder Radiochemotherapie.

9.6.1 Thymome

9.6.1 Thymome

▶ Definition. Ein Thymom beschreibt einen gutartigen oder bösartigen Tumor der Thymusdrüse.

▶ Definition.

Epidemiologie: Etwa 20 % aller Mediastinaltumoren sind Thymome. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 40 Jahren.

Epidemiologie: Etwa 20 % aller Mediastinaltumoren sind Thymome.

Ätiologie und Pathologie: Die WHO-Klassifikation unterscheidet drei Typen:
- **A-Thymome:** Meist sind sie abgekapselt, zeigen kein infiltratives Wachstum und verursachen keine Metastasen. Die Prognose ist gut.
- **B-Thymome:** Sie können lokal infiltrierend wachsen und intrathorakal metastasieren.
- **C-Thymome:** Es handelt sich um hochmaligne Karzinome mit infiltrativem Wachstum, die auch Fernmetastasen verursachen.

Ätiologie und Pathologie:
- **A-Thymome:** gutartig
- **B-Thymome:** lokal infiltratives Wachstum
- **C-Thymome:** hochmaligne Karzinome.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Typische Symptome sind:
- Myasthenia gravis
- Dyspnoe
- Vena-cava-superior- Syndrom.

Diagnostik: Die Diagnose kann anhand der **CT** vermutet werden. Eine **Biopsie** ist zur Therapieplanung erforderlich.

Therapie: Die Therapie ist **operativ**, ggf. kann eine neoadjuvante **Chemotherapie** durchgeführt werden.

Prognose: A- und B-Thymome haben eine gute Prognose.

Klinik: In bis zu 40 % der Fälle besteht eine Assoziation zur **Myastenia gravis** (Sehstörungen, Ptosis, Dysphagie, Muskelschwäche und Müdigkeit). Weitere Symptome sind **Dyspnoe** und **Vena-cava-superior-Syndrom**. Selten bestehen erhöhte Temperatur, Schwitzen und Gewichtsverlust. Als Paraneoplasie können Hypogammaglobulinämie, Anämie und Leukopenie auftreten.

Diagnostik: Anhand der Bildgebung (**CT**) kann ein Thymom vermutet werden. Wenn möglich, sollte eine **Biopsie** erfolgen, um mithilfe der histologischen Klassifikation die Therapie zu planen. Das Staging beruht auf der thorakalen und abdominellen CT.

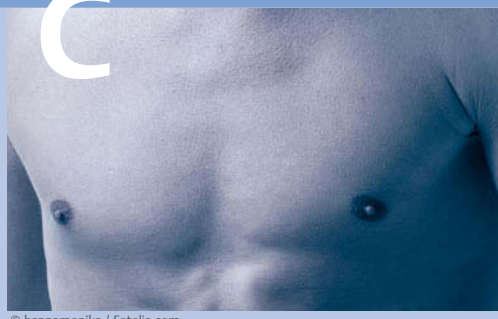
Therapie: Wenn möglich, sollte jedes Thymom **operativ** entfernt werden. In geeigneten Fällen kann eine neoadjuvante **Chemotherapie** die Operabilität verbessern. Falls Tumorreste verbleiben, wird eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt.

Prognose: Die Prognose hängt hauptsächlich vom histologischen Typ und damit von der Tumorausbreitung ab. Bei A-Thymomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 100 %, bei B-Thymomen zwischen 70 und 90 % und bei C-Thymomen (Thymuskarzinome) unter 25 %.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

10 Erkrankungen von Zwerchfell und Thoraxwand

10.1 Zwerchfellhernien 453
10.2 Zwerchfelllähmungen 453
10.3 Neuromuskuläre Erkrankungen 453
10.4 Singultus 454
10.5 Kyphoskoliose 454
10.6 Trichterbrust 454



© hannamonika / Fotolia.com

10.1 Zwerchfellhernien

Eine **Hiatushernie** (häufigste Hernie) kann selten zu restriktiven Ventilationsstörungen führen. Häufig geht sie mit einem gastroösophagealen Reflux einher, der zu Hustenattacken führt. Die **Morgagni-Hernie** (im Trigonum sternocostale) oder die **Bochdalek-Hernie** (im Trigonum lumbocostale) sind sehr selten. Sie verursachen ein thorakales Druckgefühl und selten Tachykardie oder Atemot.
Man differenziert die Zwerchfellhernien in der **thorakalen CT**. Symptomatische Hernien können **operativ** saniert werden.

10.1 Zwerchfellhernien

Hiatushernien gehen häufig mit Reflux und Hustenattacken einher. Die **Morgagni-Hernie** oder die **Bochdalek-Hernie** sind sehr selten.

10.2 Zwerchfelllähmungen

Die **einseitige Phrenikusparese** entsteht durch Verletzungen (medizinische Eingriffe, Unfälle, Tumoren, mediastinale Lymphknoten, Aortenaneurysma) des Nervs auf seiner langen Strecke zwischen Halswirbelsäule (C 4–C 6) und Zwerchfell. Die Patienten sind oft symptomlos, ggf. klagen sie über **Belastungsdyspnoe**. Die Diagnose kann über eine thorakale Sonografie gestellt werden (**Zwerchfellhochstand** und fehlende Beweglichkeit oder asynchrone Bewegung). Bei unklaren Fällen kann unter Durchleuchtung die **paradoxe Zwerchfellbeweglichkeit** nachgewiesen werden. Die gesunde Zwerchfellkuppel senkt sich bei Inspiration ab, die kranke steigt nach kranial an. Besonders deutlich ist dies bei ruckartiger Inspiration erkennbar (Hitzenberger-Schnupfversuch).
Die seltene **beidseitige** Phrenikusparese entsteht fast immer infolge medizinischer Eingriffe oder ist traumatisch bedingt. Es besteht immer eine **respiratorische Insuffizienz** mit Tachypnoe und Einsatz der Hilfsmuskulatur. Die Patienten sind körperlich nicht belastbar. Insbesondere beim Liegen leiden die Patienten unter schwerer Atemnot, sodass manche Patienten nachts nur im Sitzen schlafen können. Funktionsanalytisch findet man eine **restriktive Ventilationsstörung**, der maximale Inspirationsdruck ist stark reduziert. Der $PaCO_2$ ist erhöht, der PaO_2 erniedrigt. Es handelt sich um ein bedrohliches Krankheitsbild, eine Beatmung kann erforderlich werden. Alternativ gibt es implantierbare Zwerchfellschrittmacher.

10.2 Zwerchfelllähmungen

Einseitige Phrenikusparese: Leitsymptom der einseitigen Phrenikusparese ist die **Belastungsdyspnoe**. Diagnostisch findet man einen **Zwerchfellhochstand** und eine **paradoxe Zwerchfellbeweglichkeit**.

Beidseitige Phrenikusparese: Es besteht immer eine **respiratorische Insuffizienz** mit Tachypnoe und Einsatz der Hilfsmuskulatur. Funktionsanalytisch findet man eine **restriktive Ventilationsstörung**. Der $PaCO_2$ ist erhöht, der PaO_2 erniedrigt. Bedrohliches Krankheitsbild!

10.3 Neuromuskuläre Erkrankungen

Neuromuskuläre Erkrankungen können das Zwerchfell und die übrige Atemmuskulatur betreffen. Dazu zählen **Myopathien** (z. B. Muskeldystrophien, Speicherkrankheiten, Dermatomyositis/Polymyositis), **Myasthenie-Erkrankungen**, **spinale Muskelatrophien** und **Motoneuronerkrankungen** (z. B. Poliomyelitis, Muskelatrophie Aran-Duchenne, amyotrophe Lateralsklerose, Guillain-Barré-Syndrom). Funktionsanalytisch entwickelt sich eine **restriktive Ventilationsstörung**, der maximale Inspirationsdruck ist deutlich reduziert und der $PaCO_2$ erhöht. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung. Vorübergehend kann auch (nichtinvasiv) beatmet werden.

10.3 Neuromuskuläre Erkrankungen

Bei neuromuskulären Erkrankungen findet man eine **restriktive Ventilationsstörung** mit Abnahme der Inspirationskraft und einen erhöhten $PaCO_2$.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

10.4 Singultus

Ein Singultus (Schluckauf) kann durch eine **Vielzahl von Erkrankungen** ausgelöst werden wie z. B. zentralnervöse, infektiös-toxische Erkrankungen oder lokale Alteration des N. phrenicus.
Der **meist linksseitige**, über den N. phrenicus vermittelte **Zwerchfellspasmus** sistiert häufig spontan. Da immer nur ein Zwerchfell betroffen ist, führt dieser zu **keiner relevanten Behinderung der Atmung**.

Therapie: Meist sind **„Hausmittel“** (z. B. Atem anhalten, kaltes Wasser trinken) ausreichend. Selten ist eine **medikamentöse** Therapie erforderlich (z. B. mit Metoclopramid oder Chloramphenicol). Bei **Therapieresistenz** bleibt als Ultima Ratio nur die Ausschaltung des N. phrenicus.

10.4 Singultus

Eine spastische Kontraktion des Zwerchfells löst den Singultus (Schluckauf) aus. Ihm liegen eine **Vielzahl von Erkrankungen** zugrunde, die von zentralnervös über infektiös-toxisch bis zur lokalen Alteration des N. phrenicus reichen. Plötzlicher Temperaturwechsel, kalte Füße, rasches Trinken heißer oder eiskalter Getränke, psychische Belastung, komatöse oder toxische Zustände (z. B. diabetisches Koma, Alkoholintoxikation) sowie organische Erkrankungen im Hals-, Thorax- und Abdominalbereich (z. B. gastroösophagealer Reflux, Pankreatitis, Lymphome, Peritonitis, Metastasen) können einen Singultus auslösen. Der **meist linksseitige**, über den N. phrenicus vermittelte **Zwerchfellspasmus** sistiert häufig spontan, kann jedoch bei längerem Anhalten zu Störungen des Allgemeinbefindens (z. B. Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme und des Schlafes) führen. Da immer nur ein Zwerchfell (meist das linke) betroffen ist, gibt es **keine relevante Störung der Atmung**.

Therapie: Die Therapie hat sich nach der Ursache zu richten. In der Regel sind sogenannte **Hausmittel** (z. B. Atem anhalten, Trinken von Eiswasser, psychische Ablenkungsmanöver [wie Erschrecken]) ausreichend. **Medikamentöse Maßnahmen** (z. B. Metoclopramid, Chlorpromazin, Amitryptilin, Carbamazepin, Protonenpumpenhemmer) spielen eine untergeordnete, in seltenen Fällen jedoch wichtige Rolle. Bei **Therapieresistenz** bleibt als Ultima Ratio nur die Ausschaltung des N. phrenicus (vorherige Bestimmung der Lungenfunktion!).

10.5 Kyphoskoliose

Eine Kyphoskoliose führt zu einer erheblichen **Störung der Atemmechanik**. Langfristig wird die Inspirationsmuskulatur ermüden. Die Folge ist eine **respiratorische Globalinsuffizienz**.

10.5 Kyphoskoliose

Die Kyphoskoliose ist eine s-förmige Deformation der BWS mit gleichzeitiger Vorwärtsbeugung. Sie führt zu einer komplexen **Störung der Atemmechanik:** Der eine Hemithorax wird verkleinert und die Atemmuskulatur steht in Exspirationshaltung. Der andere Hemithorax wird vergrößert und die Atemmuskulatur steht in Inspirationshaltung. Langfristig wird die Inspirationsmuskulatur ermüden. Eine effektive Ventilation ist so kaum möglich, was sich zuerst als **Belastungsdyspnoe**, später auch als **Ruhedyspnoe** äußert. Funktionsanalytisch sieht man eine **restriktive Ventilationsstörung**. Anfangs findet man eine Hypoxämie unter leichter Belastung, später eine Hyperkapnie schon bei Ruheatmung (**respiratorische Globalinsuffizienz**). Durch nichtinvasive **Heimbeatmung** kann die Lebensqualität erheblich gesteigert und die Prognose verbessert werden.

10.6 Trichterbrust

▶ Synonym.

Eine Trichterbrust führt selten zu Behinderungen der Atmung oder der Blutzirkulation.

10.6 Trichterbrust

▶ Synonym. Pectus excavatum.

Der Trichterbrust liegt wahrscheinlich eine **Störung im Bindegewebehaushalt** zugrunde. Es gibt eine familiäre Häufung, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Je nach Ausprägung der Veränderung findet man funktionsanalytisch eine eher **leichte restriktive Ventilationsstörung** ohne Diffusionshindernis und ohne Verschlechterung der Blutgase. Trotz Verlagerung arbeitet das Herz ohne Einschränkung. Die körperliche Belastbarkeit ist meist normal, allenfalls leicht eingeschränkt. Aus internistischer Sicht besteht fast nie eine Operationsindikation. Da die Trichterbrust jedoch bei vielen Patienten zu psychischen Störungen (mangelndes Selbstbewusstsein, psychosoziale Störungen) führt, kann eine medizinisch-kosmetische Operationsindikation bestehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Säure-Basen-Haushalt

*M. Pfeifer, M. Schmidt**

D



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Diagnostik der Störungen des Säure-Basen-Haushalts

1.1 Definition 457
1.2 Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts 457
1.3 Untersuchungsmethoden 457
1.4 Kompensationsmechanismen 458
1.5 Bewertungen der Befundkonstellationen 459



© Thomas Möller / Thieme Verlagsgruppe

1.1 Definition

Die Diagnostik dient der Feststellung einer Azidose oder Alkalose mit Differenzierung der Formen und Klärung der Ursache.
Ziel der Diagnostik von Störungen des Säure-Basen-Haushalts ist die Feststellung einer Azidose oder Alkalose mit Differenzierung in metabolische, respiratorische und gemischte Formen sowie die Klärung der Ursache.

1.2 Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts

Die wichtigsten Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts sind
- **pH:** negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
- **PCO_2:** Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg oder kPa)
- **$[HCO_3^-]$: Aktuelle Bikarbonat-Konzentration** im Blut (mmol/l)
- **Standard-Bikarbonat:** Bikarbonat-Konzentration im Vollblut (mmol/l) bei einem PCO_2 von 40 mmHg, einer O_2-Sättigung von 100 % und 37 °C
- **BE:** Base Excess, Basenüberschuss oder Basenabweichung = titrierbare Base (mmol/l) bei Titration bis pH 7,40 bei PCO_2 von 40 mmHg und 37 °C
- **Anionenlücke:** Differenz zwischen den Konzentrationen der wichtigsten Serum-Kationen $[Na^+]$ und Serum-Anionen $[Cl^-]$ und $[HCO_3^-]$: $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

Die **Anionenlücke** enthält normalerweise Phosphate, Sulfate, Proteine und andere organische Anionen. Eine Zunahme der Anionenlücke ist Ausdruck einer erhöhten Konzentration organischer Anionen (Laktat, Azetessigsäure usw.) und somit Zeichen einer metabolischen Azidose.
Anmerkung: Eine Anionenlücke existiert im Körper natürlich nicht. Sie ist eine Rechengröße, die auf eine Störung des normalen Ionengleichgewichts hinweist und Hinweise auf die Ursache einer metabolischen Azidose geben kann.

1.3 Untersuchungsmethoden

pH und PCO_2 werden im Allgemeinen zusammen mit PO_2 im Rahmen der Blutgasanalyse im arteriellen Blut oder im arterialisierten Kapillarblut (nach Hyperämisierung des Ohrläppchens, z. B. mit Finalgon) (= P_aO_2 bzw. P_aCO_2) gemessen. Mithilfe der **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** lassen sich aus pH und P_aCO_2 die aktuelle Bikarbonat-Konzentration $[HCO_3^-]$, die Standard-Bikarbonat-Konzentration und die Basen-Abweichung errechnen:

$$pH = pK + \log\left[\frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}\right] = 6,1 + \log\left[\frac{HCO_3^-}{0,03}\right] \times P_aCO_2$$

$$[HCO_3^-] = 10^{(pH-6,1)} \times 0,03\ P_aCO_2$$

Das Verhältnis $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ bzw. $[HCO_3^-]/(0,03 \times P_aCO_2)$ beträgt normalerweise 20 : 1, das Zahlenverhältnis von aktuellem Bikarbonat (in mmol/l) zum P_aCO_2 (in mmHg) dementsprechend etwa 0,6 : 1.
Standard-Bikarbonat und Basenabweichung haben im Vergleich zum aktuellen Bikarbonat (HCO_3^-) den Vorteil, dass ausschließlich metabolische Veränderungen und nicht die durch Hypo- oder Hyperkapnie verursachten Bikarbonat-Veränderungen angezeigt werden. Die Beurteilung gemischter metabolischer und respiratorischer Veränderungen wird hierdurch erleichtert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1 Definition

1.2 Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts

Die wichtigsten Parameter des Säure-Basen-Haushalts sind:
- pH
- PCO_2
- aktuelles Bikarbonat
- Standard-Bikarbonat
- Basenabweichung
- Anionenlücke.

Die **Anionenlücke** enthält Phosphate, Sulfate, Proteine und andere organische Anionen. Eine Vergrößerung der Anionenlücke spricht für eine erhöhte Konzentration organischer Säuren (z. B. Laktat) und somit für eine metabolische Azidose.

1.3 Untersuchungsmethoden

pH und PCO_2 werden zusammen mit PO_2 im Rahmen der Blutgasanalyse im arteriellen Blut oder im arterialisierten Kapillarblut (= P_aO_2 bzw. P_aCO_2) gemessen. Aus pH und P_aCO_2 können aktuelles Bikarbonat, Standard-Bikarbonat und Basenabweichung nach der **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** errechnet bzw. durch Nomogramme ermittelt werden.

Die Umrechung auf Standard-Bikarbonat oder Basenabweichung eliminiert den Einfluss des P_aCO_2 und erleichtert so die Beurteilung gemischter metabolisch-respiratorischer Störungen.

► Merke. Standardbikarbonat und Basenabweichung sind die beiden wichtigsten Parameter zur Feststellung metabolischer Störungen!

Zur genaueren Beurteilung des Säure-Basen-Status ist die Kenntnis der Serum-Elektrolyte (S. 967), insbesondere von Natrium, Kalium und Chlorid, erforderlich, aus denen sich die Anionenlücke errechnen lässt. Eine weitere Klärung der metabolischen Azidose ist durch die Bestimmung der Serum-Laktat-Konzentration, den Nachweis von Ketonkörpern im Urin, den Urin-pH und die Elektrolyt-Ausscheidung im 24-h-Urin möglich.

1.4 Kompensationsmechanismen

1.4 Kompensationsmechanismen

Kompensationsmechanismen dienen der Aufrechterhaltung der Homöostase des Säure-Basen-Haushaltes.

Die Homöostase des Säure-Basen-Haushalt s wird durch**Kompensationsmechanismen** aufrechterhalten, die den Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration entgegenwirken. Hierfür stehen unterschiedliche Puffersysteme zur Verfügung:

Puffersysteme:

- **extrazelluläre Puffer:** v. a. Bikarbonat/Kohlensäure-Puffer
- **intrazelluläre und Gewebs-Puffer:** Hämoglobin, Bikarbonat, Proteine, Phosphate.

- **extrazelluläre Puffer:** im Wesentlichen der Bikarbonat/Kohlensäure-Puffer, daneben Proteine, Phosphate
- **intrazelluläre und Gewebspuffer:** Hämoglobin, Bikarbonat, Proteine, Phosphate.

► Merke. Das wichtigste Puffersystem ist der **Bikarbonat/Kohlensäurepuffer**; Bikarbonat (HCO_3^-) und Kohlensäure (H_2CO_3) befinden sich in einem chemischen Gleichgewicht, wie die Gleichgewichtsreaktion $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$ zeigt. Bikarbonat fungiert hier als Base (Protonenakzeptor), Kohlensäure als Säure (Protonendonator). Dieses Puffersystem ist in der Lage, den pH-Wert sowohl respiratorisch über die Abatmung von CO_2 als auch metabolisch über die renale Bikakarbonat-Ausscheidung bzw. -Resorption zu regulieren. Pro Tag werden etwa 40–60 mmol mit der Nahrung zugeführte oder im Stoffwechsel gebildete Säureäquivalente renal ausgeschieden und etwa 20 000–24 000 mmol CO_2 pulmonal eliminiert. Dabei kann die pulmonale CO_2-Ausscheidung auf etwa das 20-Fache, die renale H^+-Elimination auf etwa das 10-Fache gesteigert werden.

Die **respiratorische** Kompensation erfolgt durch eine Veränderung der alveolären Ventilation mit konsekutiver Änderung der CO_2-Ausscheidung (s. Gleichgewichtsreaktion).

Die **respiratorische** Kompensation erfolgt durch eine Veränderung der alveolären Ventilation mit daraus resultierender Änderung der CO_2-Ausscheidung. Der Einfluss der Atmung auf die Wasserstoffionenkonzentration lässt sich aus der oben genannten Gleichgewichtsreaktion ableiten. Im Falle einer metabolischen Azidose werden die überschüssigen H^+-Ionen durch die Pufferbase HCO_3^- gebunden; es entsteht Kohlensäure (H_2CO_3), die als CO_2 abgeatmet werden kann. Bei einer metabolischen Alkalose dissoziiert die Säure H_2CO_3 zu Bikarbonat (HCO_3^-) und H^+, die Wasserstoffionenkonzentration steigt und die Abatmung von CO_2 sinkt.

Die **metabolische Kompensation** erfolgt v. a. renal; folgende Mechanismen spielen eine Rolle:

- Rückresorption von HCO_3^-
- Steigerung der H^+-Ionen-Ausscheidung
- Bildung und Sekretion von Ammoniumionen (NH_4^+) und Dihydrogenphosphat in das Tubuluslumen.

Die **metabolische Kompensation** erfolgt v. a. renal, hierbei spielen im Wesentlichen 3 Mechanismen eine Rolle:

- **Rückresorption von HCO_3^-:** Im Tubuluslumen bildet sich aus dem filtrierten Bikarbonat und sezerniertem H^+ Kohlensäure. Diese zerfällt anschließend in CO_2 und Wasser. Das CO_2 diffundiert in die Tubuluszelle, hydratisiert unter Beteiligung der Carboanhydratase zu H_2CO_3 und dissoziiert zu H^+ (wird mit dem Urin ausgeschieden) und Bikarbonat (wird an das Blut abgegeben).
- **Steigerung der H^+-Ionen-Ausscheidung** (im Austausch mit Na^+), überwiegend im proximalen Tubulus; dabei konkurrieren H^+ und K^+, sodass bei Hyperkaliämie eine Neigung zur metabolischen Azidose und bei Hypokaliämie eine Neigung zur metabolischen Alkalose besteht
- Bildung und Sekretion von **Ammoniumionen** (NH_4^+) und **Dihydrogenphosphat** in das Tubuluslumen.

► Merke. Metabolische Störungen werden respiratorisch, respiratorische Störungen werden metabolisch kompensiert!

Die respiratorische Anpassung erfolgt sehr rasch (Minuten), renale Anpassungsmechanismen benötigen 1–3 Tage.

Während die respiratorische Anpassung sehr rasch (innerhalb von Minuten) wirksam wird, benötigen die renalen Anpassungsmechanismen 1–3 Tage.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.5 Bewertungen der Befundkonstellationen

Normwerte und Bewertung von Normabweichungen der Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts sind Tab. **D-1.1** zu entnehmen. Zumeist liegt eine Teilkompensation vor, d. h. Azidose oder Alkalose sind nicht vollständig ausgeglichen. Bei vollständiger Kompensation befindet sich der pH-Wert wieder im Normbereich.

1.5 Bewertungen der Befundkonstellationen

Normwerte und Bewertung von Normabweichungen der Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts zeigt Tab. **D-1.1**.

D-1.1 Kenngrößen des Säure-Basen-Haushalts – Normwerte und Bewertung von Normabweichungen*

Kenngröße	Normbereich	Azidose		Alkalose	
		metabolisch	respiratorisch	metabolisch	respiratorisch
pH	7,38–7,45	↓ (bis n)	↓ (bis n)	↑ (bis n)	↑ (bis n)
P_aCO_2	35–46 mmHg	n (↓)	↑	n (↑)	↓
Standard-Bikarbonat	21–26 mmol/l				
Basen-Überschuss	–2 bis + 3 mmol/l	↓	n (↑)	↑	n (↓)
Anionenlücke	7–16 mmol/l	↑**	–	–	–

* in Klammern: durch Kompensation eintretende Veränderungen
** metabolische Azidose durch Vermehrung organischer Anionen (Laktat, Azetat, andere Säureradikale) (S. 457)

Eine vollständig kompensierte metabolische Azidose ist von einer vollständig kompensierten respiratorischen Alkalose mitunter nur durch Berücksichtigung der Vorgeschichte, des klinischen Befundes und weiterer Laborparameter (Elektrolyte, Anionenlücke, evtl. Laktat) abzugrenzen. Dasselbe gilt für die Differenzierung zwischen einer vollkompensierten metabolischen Alkalose von einer vollkompensierten respiratorischen Azidose.

Vollkompensierte Azidosen und Alkalosen sind mitunter schwer voneinander abzugrenzen. Nicht selten sind metabolische und respiratorische Störungen miteinander kombiniert.

Nicht selten sind metabolische und respiratorische Störungen miteinander kombiniert, z. B. metabolische und respiratorische Azidose im Schock mit akuter respiratorischer Insuffizienz.

Zur genaueren Differenzierung der Störung des Säure-Basen-Haushalts ist daher die Kenntnis der Anamnese, der Klinik und weiterer Laborwerte (Elektrolyte, Anionenlücke, Ketonkörper in Urin oder Serum) notwendig.

Zur Beurteilung der Störung des Säure-Basen-Haushalts sind daher auch Anamnese, Klinik und weiterer Laborwerte (z. B. Elektrolyte, Anionenlücke, Ketonkörper) erforderlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© ccvision

D

2 Metabolische und respiratorische Störungen

2.1 Metabolische Azidose 460
2.2 Metabolische Alkalose 462
2.3 Respiratorische Azidose 463
2.4 Respiratorische Alkalose 465
2.5 Typische Befunde bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts 465

2.1 Metabolische Azidose

▶ Definition.

▶ Definition. Die metabolische Azidose ist primär mit einer Abnahme des Standard-Bikarbonats (oder einer negativen Basenabweichung) verbunden. Der pH-Wert ist im Allgemeinen vermindert, kann aber infolge einer respiratorischen Kompensation im Normbereich liegen. Abzugrenzen ist eine sekundäre kompensatorische Verminderung der Plasma-Bikarbonat-Konzentration bei einer respiratorischen Alkalose.

Ätiopathogenese: 3 Mechanismen:
- **Säureaddition** (vermehrte Bildung oder Zufuhr von Säuren)
- **Säureretention** (verminderte renale Ausscheidung von H^+Ionen oder verminderte Bikarbonat-Reabsorption in der Niere)
- **Basenverlust** (enteraler oder renaler Bikarbonatverlust).

Ätiopathogenese: Eine metabolische Azidose kann durch drei Mechanismen verursacht werden:
- **Säureaddition:** vermehrte Bildung oder Zufuhr von Säuren, z. B. Milchsäure, Ketosäuren, Chloride, Intoxikationen
- **Säureretention:** verminderte renale Ausscheidung von H^+-Ionen oder verminderte Bikarbonatreabsorption in der Niere infolge Niereninsuffizienz, tubulärer Funktionsstörung oder hormoneller Störung)
- **Basenverlust:** enteraler oder renaler Bikarbonatverlust.

▶ Merke.

▶ Merke. Die metabolischen Azidosen lassen sich unterteilen in Azidosen mit **vergrößerter Anionenlücke** (Tab. **D-2.1**) und **hyperchlorämischen Azidosen,** bei denen die Anionenlücke nicht vergrößert ist (Tab. **D-2.2**).

D-2.1 Formen und Ursachen der metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Formen	Ursachen
Ketoazidose	▪ Diabetes mellitus, chronischer Alkoholismus, Hunger
Laktatazidose (größer 5 mmol/l)	▪ Gewebshypoxie (Schock, schwere Anämie, Kohlenmonoxidintoxikation, Methämoglobinämie) ▪ mitochondriale Stoffwechselstörungen (Zyanidintoxikation, Salicylatintoxikation, schwerer Eisenmangel, mitochondriale Enzymdefekte) ▪ primäre Laktatüberproduktion (zerebrale Krampfanfälle, Hitzschlag bei körperlicher Anstrengung, Enzymdefekte der Glukoneogenese) ▪ verminderte Laktat-Extraktion (Leber-/Nierenversagen) ▪ Intoxikationen (Salizylate, Ethylenglykol, Methanol, Paraldehyd) ▪ Metforminüberdosierung (Cave bei Niereninsuffizienz, Kontrastmittelgabe)
Urämie	▪ Niereninsuffizienz (akut, chronisch)

▶ Merke.

▶ Merke. Die Azidose selbst führt zu einem erhöhten Anfall von Laktat im Organismus, da der Laktatmetabolismus in der Leber und Niere beeinträchtigt ist!

Pathophysiologische Folgen:
- kompensatorische alveoläre Hyperventilation mit vertiefter regelmäßiger Atmung (Kußmaul-Atmung)
- Abnahme der Reaktivität der Gefäß- und Herzmuskulatur auf Katecholamine
- Vasokonstriktion im kleinen Kreislauf (Gefahr: pulmonale Hypertonie)
- Hyperkaliämie
- Abnahme der O_2-Affinität des Hb mit erleichterter O_2-Abgabe im Gewebe
- zentralnervöse Störungen.

Pathophysiologische Folgen:
- kompensatorische alveoläre Hyperventilation mit **vertiefter regelmäßiger Atmung (Kußmaul-Atmung)**
- Abnahme der Reaktivität der Gefäß- und Herzmuskulatur auf Katecholamine
- **Vasokonstriktion** im kleinen Kreislauf mit Gefahr der Entstehung einer pulmonalen Hypertonie
- **Hyperkaliämie** durch Kaliumverschiebung aus dem Intra- in den Extrazellulärraum
- **Abnahme der O_2-Affinität des Hämoglobins** durch Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve (Bohr-Effekt) mit **erleichterter O_2-Abgabe im Gewebe**
- **zentralnervöse Störungen** infolge zerebraler Vasodilatation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

D-2.2 Pathomechanismen und Ursachen der hyperchlorämischen metabolischen Azidose mit normaler Anionenlücke

Pathomechanismus	Serumkalium	Ursache
verminderte Säureelimination	↓	distal renal-tubuläre Azidose
	↑	renal-tubuläre Azidose Typ IV (interstitielle Nephritis, Hypoaldosteronismus, Hydronephrose)
erhöhte Säurezufuhr	↓	Ureterosigmoidostomie, Ileumconduit (mit Stase des Urins) Korrekturphase der diabetischen Ketoazidose
	↑ bis n	HCl-Zufuhr
Bikarbonatverlust	↓	Kompensation nach Hypokapnie
	↑	medikamenteninduzierte proximal renal-tubuläre Azidose (z. B. Azetazolamid) Diarrhö Pankreasfistel und biliäre Dränage
Verdünnungsazidose	↑ bis n	rasche Zufuhr nichtbikarbonathaltiger Infusionslösungen

Klinik: Das klinische Bild der metabolischen Azidose wird durch die zugrunde liegende **Ursache** der verschiedenen Formen und durch den **Schweregrad** der Azidose bestimmt. **Gemeinsame Symptome** aller Formen einer ausgeprägten metabolischen Azidose sind die **Hyperventilation mit vertiefter regelmäßiger Atmung** (**Kußmaul-Atmung,** s. Abb. **C-3.1**), zerebrale Störungen (**Apathie** bis **Bewusstseinstrübung**) sowie **hämodynamische** und **kardiale Veränderungen.** Bei mäßiger Azidose kommt es infolge vermehrter Katecholaminfreisetzung zu einem Blutdruckanstieg; bei schwerer Azidose (pH < 7,1) führt das verminderte Ansprechen der Gefäß- und Herzmuskulatur auf Katecholamine zu einem Blutdruckabfall. Daneben können Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien und Bradykardien) auftreten. Die Darmmotilität ist herabgesetzt, es kann das Bild der „**Pseudoperitonitis**“ entstehen.

Klinik: Die Symptomatik wird durch das **Grundleiden** und den **Schweregrad der Azidose** bestimmt. Eine ausgeprägte metabolische Azidose geht mit **Hyperventilation** (**Kußmaul-Atmung,**Abb. **C-3.1**, **Apathie** bis **Bewusstseinstrübung, Blutdruckanstieg** bei mäßiger bzw. **Blutdruckabfall** bei schwerer Azidose, **Herzrhythmusstörungen** und einer **„Pseudoperitonitis“** einher.

► Merke. Während akute metabolische Azidosen immer symptomatisch sind, kann das klinische Bild bei sich langsam entwickelnden, chronischen Azidosen unauffällig sein.

► Merke.

Diagnostik: Bei blutgasanalytischem Nachweis einer metabolischen Azidose sollten eine **gezielte Anamnese** erhoben und entsprechende **klinische Untersuchungen** durchgeführt werden. Daneben sind **Blutzucker, harnpflichtige Substanzen (Harnstoff, Kreatinin), Na^+, K^+ und Cl^- im Serum** zu bestimmen. Ist die **Anionenlücke** vergrößert, sollten Untersuchungen auf **Ketone in Urin oder Serum,** in unklaren Fällen auch Bestimmungen des **Serum-Laktats** und **toxikologische Serum-Untersuchungen** auf **Salizylate, Ethylenglykol** und **Methanol** erfolgen.

Diagnostik: Die metabolische Azidose wird durch die Bestimmung der Blutgase nachgewiesen. Die Klärung der Ursache erfolgt durch **Anamnese**, **klinische Untersuchungen,** die Bestimmung von **Blutzucker, harnpflichtigen Substanzen** und **Elektrolyten i. S., Ketonen** im Urin oder Serum und durch **toxikologische Untersuchungen.**

Therapie: Bei **metabolischen Azidosen mit großer Anionenlücke** steht die **Therapie des Grundleidens** im Vordergrund (z. B. Insulingabe, Schockbehandlung mit Flüssigkeitszufuhr, Dialyse). Eine **Bikarbonat-Zufuhr** ist bei Azidosen mit großer Anionenlücke nur dann indiziert, wenn die Azidose selbst bedrohlich wird (pH ≤ 7,1, P_aCO_2 ≤ 12 mmHg). Allerdings sollte die Azidose durch Bikarbonat nur teilweise ausgeglichen werden. Als Komplikationen einer zu hochdosierten Bikarbonat-Zufuhr drohen Hyperosmolarität, Hypokaliämie und metabolische Alkalose.
Da der Effekt der Bikarbonat-Zufuhr nicht exakt errechnet werden kann, sollte **die Dosis fraktioniert in Mengen von 100 mmol unter Kontrolle der Blutgase und des Säure-Basen-Status verabreicht werden,** wobei eine Anhebung des pH-Wertes auf 7,2–7,3 ausreichend ist.

Therapie: Bei **metabolischen Azidosen mit großer Anionenlücke** steht die Behandlung des **Grundleidens** im Vordergrund. Eine **Bikarbonat-Zufuhr** ist hier nur bei bedrohlicher Azidose (pH ≤ 7,1) indiziert; dann fraktionierte Infusion in Teildosen von 100 mmol i. v. unter Kontrolle der Blutgase und des Säure-Basen-Status (Anhebung des pH-Wertes auf 7,2–7,3 ausreichend). Komplikationen einer zu hochdosierten Bikarbonat-Zufuhr: Hyperosmolarität, Hypokaliämie, metabolische Alkalose.

► Merke. Als **Faustregel** für den **Bikarbonatbedarf** bei metabolischer Azidose gilt die Formel: Bikarbonatbedarf (mmol/l) = |BE| × 0,3 × kg KG.

► Merke.

Bei Kontraindikationen gegen die Gabe von Bikarbonat (z. B. Hypernatriämie) kann **Tris-Puffer** verabreicht werden. Beachte hierbei: Tris-Puffer wirkt atemdepressiv, sodass er auf keinen Fall bei noch spontan atmenden Patienten mit respiratorischer Insuffizienz eingesetzt werden darf!
Die **hyperchlorämischen metabolischen Azidosen,** die auf eine verminderte Säure-Ausscheidung oder einen HCO_3^--Verlust zurückzuführen sind, sprechen zumeist gut auf eine orale Natriumbikarbonat-Zufuhr an.

Bei Kontraindikationen gegen die Gabe von Bikarbonat kann **Tris-Puffer** verabreicht werden (Cave: atemdepressive Wirkung!).

Die **hyperchlorämischen metabolischen Azidosen** sprechen zumeist gut auf eine orale Zufuhr von Natriumbikarbonat an.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Die unter der Behandlung mit Bikarbonat eintretende Abnahme der H^+-Ionen-Konzentration führt zu einer Verschiebung von K^+-Ionen in den Intrazellularraum mit Abnahme des Serum-Kaliums, sodass **Kontrollen der Kalium-Werte** erforderlich sind und häufig auch Kalium substituiert werden muss.

2.2 Metabolische Alkalose

► Definition. Die metabolische Alkalose ist definiert durch eine **Erhöhung des Standard-Bikarbonats bzw. eine positive Basen-Abweichung.** Der pH-Wert ist im Allgemeinen erhöht, kann sich aber durch respiratorische Kompensation normalisieren. Abzugrenzen ist die metabolische Kompensation einer respiratorischen Azidose.

Ätiopathogenese: Die metabolische Alkalose wird hervorgerufen durch:
- **Säureverlust** (z. B. Magensaftverlust durch häufiges Erbrechen oder Magendränage)
- **exzessive Alkalizufuhr** (z. B. Zufuhr von Bikarbonat, Laktat, Zitrat; Milch-Alkali-Syndrom).

Da die Bikarbonat-Ausscheidung bei ungestörter Nierenfunktion kompensatorisch stark gesteigert werden kann (S. 458), entwickelt sich eine anhaltende metabolische Alkalose nur, wenn zugleich eine **Störung der Bikarbonat-Exkretion** vorliegt. Ursächliche Mechanismen sind:
- **verminderte glomeruläre Filtrationsrate** mit daraus resultierender verminderter HCO_3^--Filtration (z. B. bei Volumenkontraktion oder Niereninsuffizienz)
- **gesteigerte HCO_3^- -Rückresorption** im proximalen Tubulus
- **gesteigerte K^+-Sekretion** im distalen Tubulus mit konsekutiv verminderter **H^+-Ionen-Sekretion** (z. B. bei Hyperaldosteronismus). (Erinnerung: Kalium und Wasserstoff konkurrieren bei der renalen Ausscheidung. Durch die Verschiebung von H^+-Ionen aus dem Extra- in den Intrazellularraum kann die Alkalose verstärkt werden).

Tab. **D-2.3** zeigt Ursachen und Formen der metabolischen Alkalose mit differenzialdiagnostischen Hinweisen.

Bedeutsame **pathophysiologische Folgen** der metabolischen Alkalose sind:
- **zentralnervöse Veränderungen** (Bewusstseinstrübung, neurologische Symptome) durch zerebrale Vasokonstriktion und Abnahme der Hirndurchblutung
- Zunahme der O_2-Affinität des Hämoglobins durch **Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve** (Bohr-Effekt) mit erschwerter O_2-Abgabe im Gewebe
- kompensatorische **alveoläre Hypoventilation mit Hypoxämie**
- **Hypokaliämie:** sie ist in der Regel Folge einer erhöhten Mineralokortikoid-Aktivität mit erhöhtem Plasmaaldosteronspiegel.

Klinik: Die Symptomatik der metabolischen Alkalose ist unspezifisch und zumeist **diskret**. Im Vordergrund stehen die **Symptome des Grundleidens.** Bei schwerer Alkalose können **Schwäche, Apathie, Verwirrtheitszustände** und **Bewusstseinstrübung** eintreten. Die begleitende **Hypokaliämie** kann mit **Polyurie, Polydipsie, Muskelschwäche** und **EKG-Veränderungen** (QT-Verlängerung, U-Wellen, **Herzrhythmusstörungen**) einhergehen.

Diagnostik: Die Ursache einer blutgasanalytisch verifizierten metabolischen Alkalose kann zumeist durch die **gezielte Anamnese** und **klinische Untersuchung** geklärt werden. Zusätzlich ist die Bestimmung des **Serum-Kaliums** differenzialdiagnostisch wertvoll (Tab. **D-2.3**).

Für die Therapieentscheidung (s. u.) sind der Volumenstatus und die **Chloridkonzentration im Urin** zu beachten. Unterschieden werden eine Volumenkontraktion (Hypovolämie oder vermindertes effektives arterielles Blutvolumen) und eine Volumenexpansion. Diese können **klinisch** (Hautturgor, Ödeme, Kreislaufsituation) und durch die Bestimmung der Chloridkonzentration im Urin abgeschätzt werden. Eine **Chloridkonzentration des Urins < 20 mmol/l** spricht für eine **Volumenkontraktion,** eine **Konzentration > 30 mmol/l** im Allgemeinen für eine **Volumenexpansion.** Eine Aldosteron-Bestimmung ist nur bei speziellen Fragestellungen (primärer Hyperaldosteronismus?) erforderlich.

► Merke.

2.2 Metabolische Alkalose

► Definition.

Ätiopathogenese: Die metabolische Alkalose wird hervorgerufen durch:
- **Säureverlust** oder
- **exzessive Alkalizufuhr.**

Die Alkalose kann nur aufrechterhalten werden, wenn zugleich eine **Störung der Bikarbonat-Exkretion** vorliegt, z. B. durch:
- **verminderte glomeruläre Filtrationsrate** mit resultierender verminderter HCO_3^--Filtration
- **gesteigerte HCO_3^--Rückresorption im proximalen Tubulus**
- **gesteigerte K^+-Sekretion** im distalen Nephron mit verminderter H^+-Ionen-Sekretion.

Tab. **D-2.3** zeigt Ursachen und Formen.

Pathophysiologische Folgen der metabolischen Alkalose sind:
- **zentralnervöse Veränderungen**
- **Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve** mit erschwerter O_2-Abgabe im Gewebe
- **alveoläre Hypoventilation** mit Hypoxämie
- **Hypokaliämie:** meist durch erhöhte Mineralokortikoid-Aktivität.

Klinik: Die Symptomatik ist zumeist **diskret** und vom **Grundleiden überlagert.** In schweren Fällen können **Schwäche, Bewusstseinstrübung, EKG-Veränderungen** und **Herzrhythmusstörungen** auftreten.

Diagnostik: Ursachenklärung meist durch **gezielte Anamnese** und **klinische Untersuchung** möglich. Zusätzlich Bestimmung des Serum-Kaliums (Tab. **D-2.3**).

Für die Therapieentscheidung müssen der **Volumenstatus** und die **Chloridkonzentration im Urin** beachtet werden. Der **Volumenstatus** kann sowohl **klinisch** als auch durch Bestimmung der **Chlorid-Konzentration im Urin** abgeschätzt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

D-2.3 Ursachen der metabolischen Alkalose und differenzialdiagnostisch bedeutsame Befunde

Ursachen	differenzialdiagnostisch bedeutsame Befunde				
		Volumenstatus ↑ expandiert ↓ kontrahiert	arterieller Blutdruck	Serum-Kalium	Plasma-Aldosteron
gastrointestinaler Säureverlust	▪ häufiges Erbrechen ▪ Ableitung von Magensaft ▪ kongenitale Chloriddiarrhö	↓	n–↓	↓	↑
renaler Säureverlust	▪ posthyperkapnisch ▪ Z. n. Diuretika-Therapie (Thiazide, Ethacrynsäure, Furosemid)	↓	n–↓	↓	↑
Volumenkontraktion		↓	n–↓	↓	↑
Kaliummangel	▪ einseitige Ernährung ▪ Alkoholismus ▪ Laxanzienabusus ▪ Diuretikatherapie			↓	
vermehrte Alkalizufuhr	▪ Milch-Alkali-Syndrom	↓–↑	n–↑	n	n–↓
primärer Hyperaldosteronismus	▪ Conn-Syndrom	↑	↑	↓	↑
sekundärer Hyperaldosteronismus	▪ maligne Hypertonie ▪ reninproduzierende Tumoren	↑	↑	↓	↑
	▪ dekompensierte Herzinsuffizienz ▪ Leberzirrhose	↑	n–↓	↓	↑
erhöhte Mineralkortikoidwirkung	▪ Cushing-Syndrom (mineralkortikoide Wirkung von Kortison) ▪ exogene Mineralokortikoid-Zufuhr ▪ adrenogenitales Syndrom	↑	n–↑	↓	↓
Bartter-Syndrom		↓	↓	↓	↑

n = normal, ↓ = vermindert, ↑ = erhöht

Therapie: In leichteren Fällen ist außer der **Behandlung des Grundleidens** keine Therapie erforderlich. Metabolische Alkalosen mit Volumenmangel bzw. verminderter Chloridkonzentration des Urins sprechen gut auf die **Infusion isotoner NaCl-Lösung** an. Bei Hypervolämie, Ödemen und hoher Chloridkonzentration im Urin ist diese nicht wirksam oder kontraindiziert. Hier empfehlen sich **kaliumsparende Diuretika** (z. B. Spironolacton, Amilorid, Triamteren). Zusätzlich ist oft eine **Kalium-Substitution mit KCl** erforderlich. Die posthyperkapnische metabolische Alkalose kann in ausgeprägten Fällen mit dem Carboanhydratasehemmer **Azetazolamid** (z. B. Diamox, 1 × 250–500 mg i. v. oder p. o.) behandelt werden, der die renale Bikarbonat-Ausscheidung steigert.

Therapie: In leichteren Fällen ist **Behandlung des Grundleidens** ausreichend, bei Volumenkontraktion ist die **Infusion isotoner NaCl-Lösung** wirksam, bei Hypervolämie, Ödemen und hoher Chloridkonzentration im Urin sind **kaliumsparende Diuretika** indiziert. Die posthyperkapnische metabolische Alkalose kann mit **Azetazolamid** behandelt werden.

2.3 Respiratorische Azidose

2.3 Respiratorische Azidose

▶ Definition. Die respiratorische Azidose ist definiert durch eine Hyperkapnie (P_aCO_2 > 45 mmHg). Sie muss gegen die respiratorische Kompensation einer metabolischen Alkalose abgegrenzt werden.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Ursächlich liegt der Hyperkapnie eine **alveoläre Hypoventilation (= respiratorische Insuffizienz)** zugrunde. Diese kann durch zahlreiche Erkrankungen von Atemwegen, Lunge, Herz-Kreislauf-System, Pleura, Thoraxwand, Atemmuskulatur sowie peripherem und zentralem Nervensystem bedingt sein (S. 369). Zu unterscheiden sind eine **akute** und eine **chronische respiratorische Azidose.**

Die **akute respiratorische Azidose** wird zumeist durch eine akute Exazerbation chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen oder durch eine akute respiratorische Insuffizienz bei schweren akuten Erkrankungen hervorgerufen und ist durch eine fehlende oder nur geringe metabolische Kompensation (Basenabweichung oder Standard-Bikarbonat nicht oder nur gering erhöht) gekennzeichnet. Dagegen findet sich bei der **chronischen respiratorischen Azidose** eine weitgehende metabolische Kompensation der Azidose. Ursächlich sind am häufigsten obstruktive Atemwegserkrankungen (chronische obstruktive Bronchitis und Lungenemphy

Ätiopathogenese: Ursächlich liegt immer eine **alveoläre Hypoventilation** vor, die bei Luftatmung regelmäßig mit einer **arteriellen Hypoxämie** einhergeht **(respiratorische Insuffizienz).**

Die **akute respiratorische Azidose** ist meist durch eine akute Exazerbation chronischer obstruktiver Atemwegserkrankungen oder ein akute respiratorische Insuffizienz bedingt. Die **chronische respiratorische Azidose** ist metabolisch weitgehend kompensiert und zumeist auf chronische obstruktive Atemwegserkrankungen zurückzuführen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Die respiratorische Azidose geht bei Luftatmung immer mit einer **arteriellen Hypoxämie** einher (= respiratorische Globalinsuffizienz).

Pathophysiologische Folgen sind:
- zentralnervöse Störungen
- Abnahme der Reaktivität der Gefäß- und Herzmuskulatur auf Katecholamine
- Vasokonstriktion im Lungenkreislauf
- **Hyperkaliämie** durch Kaliumverschiebung aus dem Intra- in den Extrazellulärraum
- Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve mit **erleichterter O_2-Abgabe im Gewebe.**

Pathophysiologische Folgen der respiratorischen Azidose sind:
- **zentralnervöse Störungen,** z. T. als Folge der zerebralen Vasodilatation; da die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für CO_2 deutlich stärker ist als die für andere Stoffwechselsäuren, kommt es bei respiratorischer Azidose deutlich früher zu zentralnervösen Störungen als bei metabolischer Azidose
- Abnahme der Reaktivität der Gefäß- und Herzmuskulatur auf Katecholamine
- Vasokonstriktion im kleinen Kreislauf mit Gefahr der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie
- Hyperkaliämie durch Kaliumverschiebung aus dem Intra- in den Extrazellulärraum
- Abnahme der O_2-Affinität des Hämoglobins durch Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve (Bohr-Effekt) mit **erleichterter O_2-Abgabe im Gewebe.**

Klinik: Bei **raschem P_aCO_2-Anstieg** (akute respiratorische Azidose) entwickeln sich **Dyspnoe, Zyanose, Angstgefühl, Tachykardie, Verwirrtheitszustände** und zunehmende **Bewusstseinstrübung (hyperkapnisches Koma).** Bei **chronischer Hyperkapnie** ist die Symptomatik diskreter **(Gedächtnisstörungen, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Koordinationsstörungen, Tremor).**

Klinik: Die Symptomatik hängt von der Grunderkrankung, dem Schweregrad, der Dauer und der begleitenden Hypoxämie ab.
Bei **raschem P_aCO_2-Anstieg** (akute respiratorische Azidose) sind die Symptome am deutlichsten ausgeprägt. Im Vordergrund stehen **Dyspnoe, Zyanose, Angstgefühl, Tachykardie, Verwirrtheitszustände** und zunehmende **Bewusstseinstrübung (hyperkapnisches Koma).**
Bei **langsamem P_aCO_2-Anstieg** und **chronischer Hyperkapnie** ist die Symptomatik diskreter (**Gedächtnis-** und **Persönlichkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Koordinationsstörungen, Tremor,** Reflexabnormitäten, Muskelschwäche).

► Merke.

► Merke. Während die akute respiratorische Azidose bei einem P_aCO_2 von etwa 60 mmHg zur Bewusstseinstrübung führt, kann eine chronische respiratorische Azidose mit P_aCO_2-Werten von 80–90 mmHg ohne Bewusstseinstrübung toleriert werden.

Diagnostik: Die Klärung der Ursache einer nachgewiesenen respiratorischen Azidose ergibt sich zumeist aus **Anamnese** und **klinischer Untersuchung.** Eine weitere Klärung ist durch **Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung** und evtl. **nächtliche Registrierung der O_2-Sättigung** sowie **Polysomnografie** möglich.

Diagnostik: Die Ursache einer blutgasanalytisch nachgewiesenen respiratorischen Azidose ergibt sich im Allgemeinen aus der **Anamnese** und der **klinischen Untersuchung.** Weitere diagnostische Maßnahmen zur ursächlichen Klärung sind **Röntgen-Thorax, Spirometrie, Bodyplethysmografie** und Bestimmung des **Hämatokrits** (Polyglobulie durch chronische Hyperkapnie und Hypoxämie). Da die respiratorische Insuffizienz zum einen im Schlaf häufig zunimmt, zum anderen häufig in Kombination mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom auftritt, sind eine **nächtliche Registrierung der Sauerstoffsättigung** und evtl. auch eine **Polysomnografie** indiziert. Die Messung von $P_{0,1}$ und Pi_{max} kann Schwächen der Atempumpe differenzieren (S. 354).

Therapie: Die **akute respiratorische Insuffizienz** ist im Allgemeinen eine **Beatmungsindikation.** Die **chronische respiratorische Azidose** wird in den meisten Fällen **medikamentös antiobstruktiv** sowie mit **O_2-Insufflation** und **Physiotherapie** behandelt.

Therapie: Die **akute respiratorische Azidose** stellt im Allgemeinen eine **Indikation** zur **Beatmung** dar. Eine **chronische respiratorische Azidose** kann in den meisten Fällen durch eine **medikamentöse antiobstruktive Behandlung** (Kortikoide, β-Sympathomimetika, Anticholinergica) in Kombination mit einer **O_2-Insufflation** und **physiotherapeutischen Maßnahmen** behoben oder gebessert werden.

► Merke.

► Merke. Da unter einer höher dosierten O2-Therapie (S. 370) eine Verschlechterung der Hyperkapnie mit hyperkapnischem Koma auftreten kann, sollte die O_2-Insufflation immer niedrig dosiert (0,5–l l/min) und unter engmaschiger klinischer Beobachtung mit Blutgaskontrolle begonnen werden.

Bei **chronischer respiratorischer Azidose** sollte die Indikation zur trachealen Intubation und Beatmung sehr zurückhaltend gestellt werden. Mittel der Wahl sind nichtinvasive Beatmungsmethoden.

Bei **chronischer respiratorischer Azidose** sollte die Indikation zur trachealen Intubation und Beatmung zurückhaltend und erst bei Auftreten von **Bewusstseinstrübung** oder **Kreislaufinsuffizienz** gestellt werden. Alternativ kommt auch eine nichtinvasive Beatmung über eine Nasen- oder Gesichtsmaske in Betracht (nächtliche Heimbeatmung), insbesondere bei COPD und neuromuskulären Störungen oder einer schweren Kyphoskoliose.

► Merke.

► Merke. Die Hyperkapnie sollte durch die Respiratorbeatmung nicht sofort beseitigt, sondern allmählich reduziert werden, um Komplikationen durch den plötzlichen P_aCO_2-Abfall und das Auftreten einer metabolischen Alkalose (Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, zerebrale Anfälle) zu vermeiden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.4 Respiratorische Alkalose

► Definition. Die respiratorische Alkalose ist definiert durch eine Hypokapnie (P_aCO_2 < 35 mmHg). Abzugrenzen ist eine sekundäre Verminderung des P_aCO_2 als Folge einer Kompensation einer metabolischen Azidose.

Ätiopathogenese: Die respiratorische Alkalose bzw. Hypokapnie ist immer Folge einer **alveolären Hyperventilation** (S. 374), die durch zahlreiche Ursachen bedingt sein kann. Häufig liegt ein **gesteigerter Atemantrieb** (Hypoxie, Anämie, Schock, Sepsis, Fieber, Asthma bronchiale, Lungenkrankheiten, zentralnervöse Erkrankungen oder Hirntrauma, Leberversagen, hormonelle Einflüsse [Progesteron], Schwangerschaft, Medikamentenwirkung [Salizylate, Theophyllin], Zustand nach metabolischer Azidose) vor. Daneben können **psychische Faktoren** (Angst, emotionelle Erregung) und **Gewohnheitsbildungen** zugrunde liegen. Bei **Respiratorbeatmung** ist eine alveoläre Hyperventilation als Folge eines zu hoch eingestellten Atemminutenvolumens zu beobachten.

Während bei der **akuten respiratorischen Alkalose** keine oder nur eine geringe metabolische Kompensation erfolgt, wird die **chronische respiratorische Alkalose** weitgehend metabolisch kompensiert (Abnahme des Bikarbonats bzw. negative Basenabweichung).

Die wichtigsten **pathophysiologischen Folgen** der respiratorischen Alkalose sind:

- **Abnahme der Hirndurchblutung** durch zerebrale Vasokonstriktion (wahrscheinlich direkte Folge der Hypokapnie)
- **Zunahme der O_2-Affinität des Hämoglobins** durch Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve (Bohr-Effekt) mit erschwerter O_2-Abgabe im Gewebe
- **Zunahme der neuromuskulären Erregbarkeit**: Durch die Abnahme der proteingebundenen Wasserstoffionenkonzentration steht mehr Protein für die Bindung von Kalzium zur Verfügung; der Anteil des freien Kalziums im Plasma sinkt.

Klinik: Eine akute starke Senkung des P_aCO_2 führt zu **Schwindel, Verwirrtheitszuständen,** selten zu **zerebralen Anfällen**. Eine leichtergradige oder chronische respiratorische Alkalose verursacht **im Allgemeinen** keine oder nur eine diskrete Symptomatik (z. B. thorakales Kompressionsgefühl, Kloßgefühl im Hals).

Den Symptomenkomplex aus perioralem Kribbeln mit Taubheitsgefühl, Kloßgefühl, Schwindel, Pfötchenstellung der Hände, Zittern (machmal auch Krämpfen) und Panik bezeichnet man als **Hyperventilationstetanie**.

Diagnostik: Die Klärung der Ursache einer blutgasanalytisch festgestellten respiratorischen Alkalose ergibt sich aus der **gezielten Anamnese** im Hinblick auf die möglichen Ursachen und der **klinischen Untersuchung.** In unklaren Fällen oder bei gemischten Störungen sind weitere Untersuchungen (Serum-Elektrolyte, Anionenlücke, Salizylat-Spiegel, Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung) erforderlich.

Therapie: Die respiratorische Alkalose lässt sich fast immer durch die **Behandlung des Grundleidens** beheben. Der **akute Hyperventilationsanfall** kann durch **verbale Beruhigung** mit Aufklärung über den Zusammenhang zwischen forcierter Atmung und Auftreten der beängstigenden Symptome sowie Anleitung zu langsamer flacher Atmung, ggf. auch durch Sedierung, unterbrochen werden. Eine durch Respiratorbeatmung induzierte respiratorische Alkalose ist durch **Verminderung des Atemminutenvolumens** zu korrigieren.

2.5 Typische Befunde bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Tab. **D-2.4** zeigt typische und häufige blutgasanalytische Befunde bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts; die Abb. **D-2.1** Störungen des Säure-Basen-Haushalts und mögliche Kompensationen.

2.4 Respiratorische Alkalose

► Definition.

Ätiopathogenese: Die respiratorische Alkalose ist Folge einer **alveolären Hyperventilation.** Diese wird verursacht durch:

- **gesteigerten Atemantrieb** (z. B. durch Hypoxie, Anämie, Schock etc.)
- **psychische Faktoren** und **Gewohnheitsbildungen**
- falsch eingestellte **Respiratorbeatmung.**

Die **akute respiratorische Alkalose** ist nicht oder nur gering metabolisch, die **chronische respiratorische Alkalose** weitgehend metabolisch kompensiert.

Pathophysiologische Folgen:

- Abnahme der Hirndurchblutung
- Verschlechterung der O_2-Dissoziation
- Zunahme der neuromuskulären Erregbarkeit.

Klinik: Eine akute schwere respiratorische Alkalose geht mit **Schwindel, Verwirrtheitszuständen,** selten mit **zerebralen Anfällen** einher.

Als **Hyperventilationstetanie** bezeichnet man den Symptomenkomplex: perioralen Kribbeln, Kloßgefühl, Schwindel, Pfötchenstellung und Panik.

Diagnostik: Anamnese und **klinische Untersuchung** erlauben im Allgemeinen die Klärung einer respiratorischen Alkalose. In unklaren Fällen oder bei gemischten Störungen sind zusätzliche Untersuchungen (Serum-Elektrolyte, Anionenlücke, Salizylat-Spiegel) indiziert.

Therapie: Die respiratorische Alkalose ist durch die **Behandlung des Grundleidens** zu beheben. Der akute Hyperventilationsanfall kann durch **verbale Beruhigung** unterbrochen werden.

2.5 Typische Befunde bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Typische Befunde zeigen Tab. **D-2.4** und Abb. **D-2.1**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

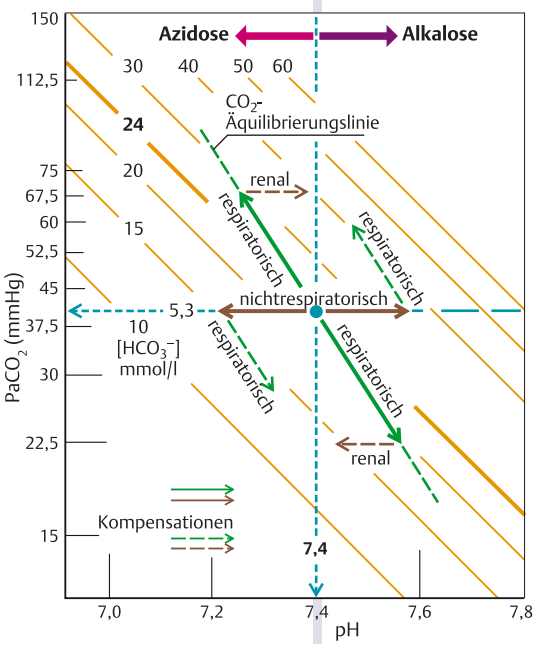
D-2.4 Störungen des Säure-Basen-Haushalts – klinische Beispiele

Blutgasanalyse				Klinik zusätzliche Laborwerte	Beurteilung des Säure-Basen-Status	weitere Maßnahmen, Therapie
pH	P_aCO_2 (mmHg)	Basenabweichung (mmol/l)	P_aO_2 (mmHg)			
7,55	23	–0,5	105	23-jährige Frau, Gefühl, „nicht richtig durchatmen“ zu können; Kloßgefühl im Hals	akute respiratorische Alkalose (alveoläre Hyperventilation)	Klärung akuter psychischer Belastung, verbale Beruhigung, Aufklärung über Zusammenhang zwischen Hyperventilation und Beschwerden
7,46	24	–5,2	102	28-jährige Frau mit unklarem thorakalen Engegefühl	kompensierte respiratorische Alkalose (chronische alveoläre Hyperventilation)	Ausschluss organischer Ursachen, chronische Konfliktsituation? – evtl. Psychotherapie
7,42	80,4	20,8	56,8 (unter 1,5 l O_2/min)	69-jährige Frau, schwere COPD, Cor pulmonale	schwere chronische kompensierte respiratorische Azidose (chronische respiratorische Globalinsuffizienz)	antiobstruktive Behandlung (orale Kortikoide, β-Sympathomimetika, Anticholinergika), O_2-Langzeit-Therapie, evtl. nichtinvasive Beatmung
7,29	26	–12	58	42-jähriger Mann, insulinbedürftiger Diabetes mellitus, Pneumonie. Anionenlücke 24 mmol/l Blutglukose 485 mg/dl Ketonkörper i. Urin + +	teilweise kompensierte metabolische Azidose (diabetische Ketoazidose), arterielle Hypoxämie	Insulin nach Blutglukose, isotone Kochsalzlösung, Kaliumsubstitution nach Serum-Kalium, O_2-Insufflation, Antibiotikum
7,28	29	–13	74	45-jähriger Mann, terminale Niereninsuffizienz. Anionenlücke 20 mmol/l Kreatinin i. S. 5,8 mg/dl	teilweise kompensierte metabolische Azidose (urämische Azidose)	Dialyse
7,52	46	+ 12	64	48-jähriger Mann, anhaltendes Erbrechen Natrium i. S. 130 mmol/l Kalium i. S. 2,8 mmol/l Chlorid i. S. 84 mmol/l	teilweise kompensierte metabolische Alkalose (hypochlorämische Alkalose durch Magensaftverlust) mit Hypokaliämie	Volumensubstitution mit isotoner Kochsalzlösung und Kalium-Substitution mit KCl-Lösung

D-2.1

D-2.1 Störungen des Säure-Basen-Haushalts und Kompensationen

(nach: Klinke R, Pape H.-C., Silbernagl S.: Physiologie, Thieme; 2005)



	Azidose		Alkalose	
	respiratorisch	nicht-respiratorisch	respiratorisch	nicht-respiratorisch
pH	↓	↓	↑	↑
$PaCO_2$	↑	•	↓	•
aktuelle $[HCO_3^-]$	↑	↓	↓	↑
BE	•	↓	•	↑
Standard $[HCO_3^-]$	•			

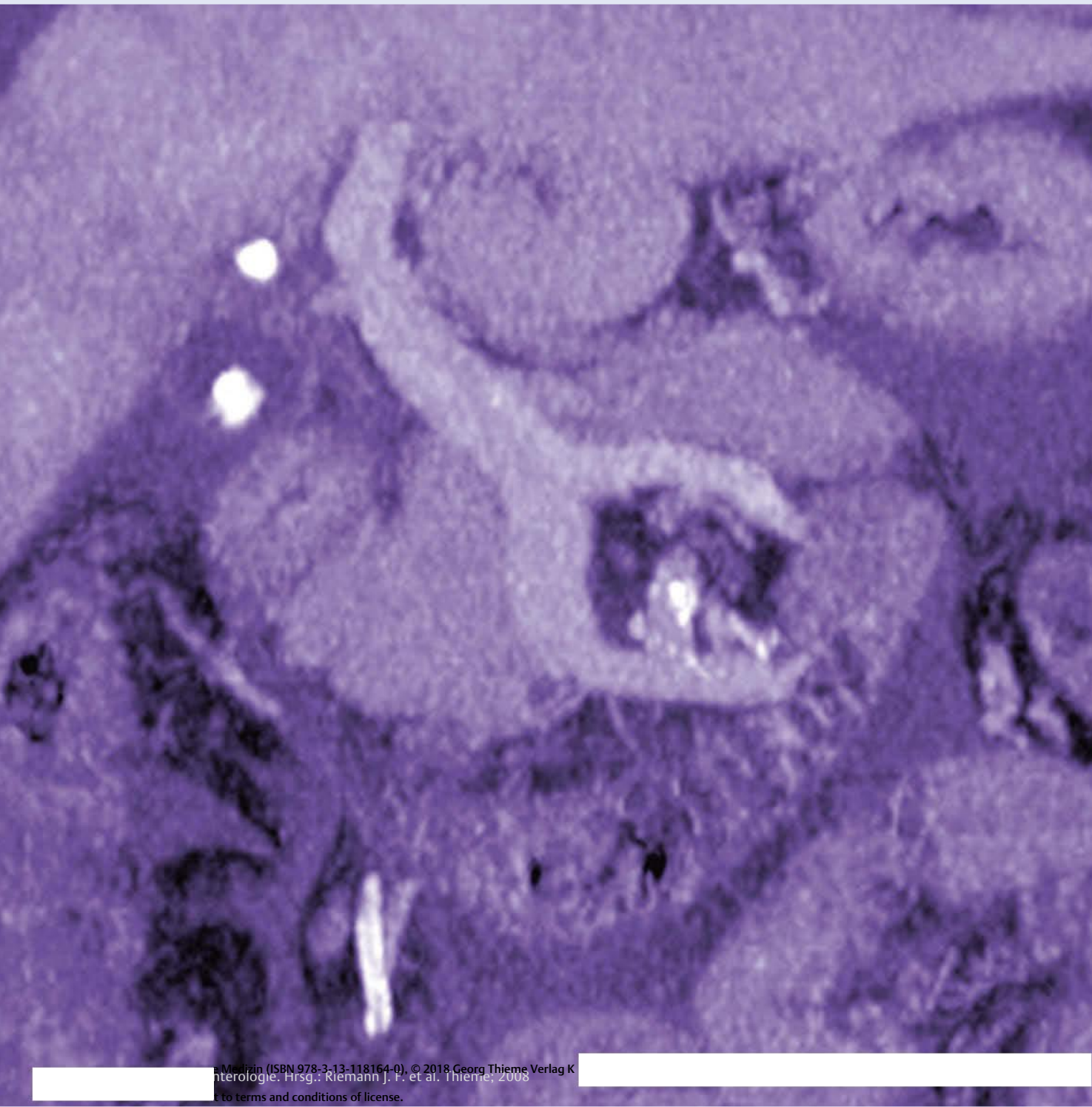
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Gastroenterologie

*S. Zeuzem, M. Schöffauer, W. Rösch**

E



Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K
nterologie. Hrsg.: Riemann J. F. et al. Thieme, 2008
to terms and conditions of license.

1 Gastroenterologische Leitsymptome

1.1 Leitsymptome bei Erkrankungen von Mund, Mundhöhle und Rachen . 469
1.2 Leitsymptome bei Erkrankungen des Ösophagus 470
1.3 Leitsymptome bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes 472
1.4 Leitsymptome bei Erkrankungen des Anorektums 487



© Digital Vision

1.1 Leitsymptome bei Erkrankungen von Mund, Mundhöhle und Rachen

Die Inspektion von Mund, Mundhöhle und Rachen gehört zu jeder klinischen Routineuntersuchung. Daher werden im Folgenden einige Leitsymptome dieser Region kursorisch dargestellt (Tab. **E-1.1**).

1.1 Leitsymptome bei Erkrankungen von Mund, Mundhöhle und Rachen

Die Inspektion von Mund, Mundhöhle und Rachen gehört zur klinischen Routineuntersuchung (Tab. **E-1.1**).

E-1.1 Leitsymptome bei Erkrankungen des Mundes, der Mundhöhle und des Rachens

Symptom	Ursachen	Bemerkungen
Cheilitis (entzündliche Veränderung im Lippenbereich)	**primär infektiöse Entzündung** ▪ virale Infektionen (z. B. Herpes simplex) ▪ mykotische Infektionen (z. B. Candida albicans) ▪ bakterielle Infektionen (z. B. Impetigo contagiosa)	Bei den Infektionen dominieren Virusinfekte und Mykosen.
	nicht infektiöse Entzündung ▪ allergisch (z. B. Kontaktekzem) ▪ dermatologisch (z. B. Psoriasis, Lichen planus) ▪ metabolisch (z. B. Eisen-, Vitamin-B-Mangel) ▪ autoimmunologisch (z. B. Lupus erythematodes) ▪ radiogen (z. B. durch UV-Licht)	Bei den nicht infektiösen Entzündungen am häufigsten als Begleiterscheinung einer allergischen Reaktion, dermatologischer Erkrankungen oder allgemeiner Stoffwechselstörungen (Eisenmangel, Vitamin-B-Mangel).
Makrocheilie (abnorme Verdickung der Lippen)	**akute** ▪ Quincke-Ödem (z. B. als angioneurotische Reaktion auf Arzneimittel oder Nahrungsmittelallergene), häufig mit Zungen- und Glottisbeteiligung (s. Abbildung) **chronische** ▪ Lymphangiektasien, Hämangiome ▪ Melkersson-Rosenthal-Syndrom (idiopathische familiäre periphere Fazialisparese mit Lippen- und Gesichtsschwellung und Lingua plicata)	
Stomatitis aphthosa (Aphthen = linsenförmige fibrinbedeckte, schmerzhafte Epitheldefekte)	▪ habituelle Aphthen ▪ Herpes-simplex-Infektion ▪ Malabsorptionssyndrome ▪ Morbus Behçet ▪ Morbus Crohn	Jeder 10. Erwachsene leidet an „habituellen Aphthen“, die zu Rezidiven neigen und therapeutisch nicht zugänglich sind (Myrrhentinktur wirkt schmerzlindernd). Bei einer Herpes-simplex-Infektion ist eine antivirale Therapie möglich (z. B. Aciclovir). Bei Morbus Crohn zeigen sich typische Granulome in der Biopsie.
Mundtrockenheit	**chronische** ▪ mangelnder Speichelfluss (Xerostomie) durch: – Langzeitmedikation mit Antidepressiva – Sjögren-Syndrom (Sicca-Syndrom) – Amyloidose	Eine Xerostomie kann Ursache eines Foetor ex ore sein (s. u.). **Therapie:** Wird mit Kauen von Kaugummi keine ausreichende Speichelproduktion erreicht, kann symptomatisch künstlicher Speichel (z. B. Glandosane als Spray) eingesetzt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-1.1 Leitsymptome bei Erkrankungen des Mundes, der Mundhöhle und des Rachens (Fortsetzung)

Symptom	Ursachen	Bemerkungen
Foetor ex ore (übler Mundgeruch)	▪ Knoblauch, Zwiebel ▪ mangelhafte Mundhygiene und Zahnpflege, Karies, Parodontose bzw. schlecht sitzende und zur Belagsbildung neigende Zahnprothesen ▪ starker Nikotinkonsum ▪ Xerostomie ▪ (bakterielle) Entzündungen ▪ zerfallende Tumoren	Ist der Foetor ex ore für die Umgebung nicht reproduzierbar, muss eine endogene Depression ausgeschlossen werden.
Halitosis (übler Geruch der Atemluft – auch bei geschlossenem Mund)	▪ Gastrointestinaltrakt: Zenker-Divertikel, Achalasie, Ösophagus-, Kardia- oder Magenkarzinom oder benigne Magenausgangsstenose, flüchtige Fettsäuren aus dem Dünndarm (durch Reflux in den Magen) ▪ Respirationstrakt: eitrige Bronchitis, Bronchiektasen, Pneumonie, Lungenabszess, evtl. werden auch entsprechende Gase (H_2S, Methan) resorbiert und über die Lunge abgeatmet. ▪ Stoffwechselerkrankungen: Urämie, Coma diabeticum oder Coma hepaticum	**Therapie:** primär wird kausal behandelt (z. B. bei Zenker-Divertikel) bzw. symptomatisch (z. B. Zahnreinigung, Mund- und Rachenspray, Gurgellösungen). Weiterhin können Prokinetika (z. B. Metoclopramid), hilfreich sein.
Melaninflecken an Lippen und Mundschleimhaut	▪ hamartomatöses Polyposis-Syndrom: Peutz-Jeghers-Syndrom	Polyposis des Dünn-, gelegentlich auch Dickdarms mit erhöhtem Risiko für: ▪ kolorektale Karzinome ▪ Pankreaskarzinom (100-fach)
Hämangiome auf den Lippen	▪ Morbus Osler	punktförmige Teleangiektasien am Übergang der Arteriolen und Venolen

integrierte Abbildung aus: Füeßl H.S., Middeke M.: Duale Reihe Anamnese und klinische Untersuchung. Thieme; 2010

1.2 Leitsymptome bei Erkrankungen des Ösophagus

1.2.1 Dysphagie

▶ Definition.

Formen: Unterschieden werden die **oropharyngeale** und die **ösophageale Dysphagie**. Die ösophageale Dysphagie ist meist auf eine organische oder funktionelle Stenose zurückzuführen (Abb. **E-2.1** und Tab. **E-1.2**).

▶ Merke.

▶ Merke.

Diagnostisches Vorgehen: Tab. **E-1.3**.
Bei der **Pseudodysphagie** (Globus hystericus) ist eine normale Nahrungsaufnahme möglich. Die Betroffenen klagen über ein intermittierend auftretendes Engegefühl im Hals, unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

1.2 Leitsymptome bei Erkrankungen des Ösophagus

1.2.1 Dysphagie

▶ Definition. Unter einer Dysphagie versteht man Schwierigkeiten beim Schlucken und beim Transport der Nahrung durch die Speiseröhre.

Formen: Je nach Lokalisation der Missempfindung während des Schluckens wird die **oropharyngeale** von der **ösophagealen Dysphagie** unterschieden. Die oropharyngeale Dysphagie entsteht durch einen gestörten Eintritt der Nahrung in den Ösophagus und geht in der Regel auf Koordinationsstörungen im Bereich des Ösophagusmundes zurück. Die ösophageale Dysphagie ist meist auf organische oder funktionelle Stenosen im Ösophagus zurückzuführen und durch einen unzureichenden Nahrungstransport in der Speiseröhre selbst bedingt (Abb. **E-2.1** und Tab. **E-1.2**).

▶ Merke. Allein die Tatsache, dass sich die Speiseröhre bei einem Patienten bemerkbar macht, d. h. der Patient seinen Ösophagus spürt, rechtfertigt eine gezielte Untersuchung.

▶ Merke. Das Leitsymptom Dysphagie sollte immer ernst genommen werden, da bei Patienten > 40 Jahre das Ösophaguskarzinom die häufigste Ursache darstellt. Bei jüngeren Patienten sind Refluxösophagitis, die eosinophile Ösophagitis und Motilitätsstörungen die häufigsten Ursachen einer Dysphagie.

Diagnostisches Vorgehen: Tab. **E-1.3**.
Bei der **Pseudodysphagie** (Globus hystericus) ist im Gegensatz zur „echten" Dysphagie die Nahrungsaufnahme unproblematisch; das Enge- bzw. Fremdkörpergefühl im Hals besteht zwischen den Mahlzeiten und tritt intermittierend auf. Ein Globusgefühl kann auch durch einen **gastroösophagealen Reflux** (S. 495) bedingt sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-1.2 Ursachen der oropharyngealen bzw. ösophagealen Dysphagie

oropharyngeale (= oroösophageale) Ursachen

zentralnervöse Systemerkrankungen
- Bulbärparalyse
- zerebrale Ischämie
- amyotrophe Lateralsklerose
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Polyneuritis und Pseudobulbärparalyse

myogene Erkrankungen
- Muskeldystrophie
- Myasthenia gravis
- thyreotoxische Myopathie

postoperative Dysphagie
- nach ausgedehnten Eingriffen am Oropharynx

weitere
- idiopathische Dysfunktion
- Zenker-Divertikel
- Tumoren des Pharynx oder Zungengrundes

seltene Ursachen: Dysphagia lusoria bei Aortenbogenanomalie (mit röntgenologisch nachweisbarer Ösophagusimpression), retrosternale Struma, Aortenaneurysma, Mediastinaltumoren, Plummer-Vinson-Syndrom (postkrikoidale Membranen bei Eisenmangel)

ösophageale Ursachen

mechanische Läsionen (65 %)
- Ösophaguskarzinom (40 %)
- mediastinale Prozesse (z. B. Lymphom)
- peptische Stenosen (Folge von Reflux)
- Narben, Membranen und „webs“ (z. B. Plummer-Vinson-Syndrom)
- Osteophyten (bei degenerativen HWS-Veränderungen)

neuromuskuläre Motilitätsstörungen (15 %)
- neurogene oder myogene Funktionsstörungen
- Achalasie
- diffuser oder hyperkontraktiler Ösophagusspasmus
- Kollagenosen

Schleimhautläsionen (15 %)
- Ösophagusulkus (z. B. bei Morbus Crohn, medikamentös induziert, Barrett-Ulkus)
- Refluxösophagitis
- virale Ösophagitis (meist CMV)
- eosinophile Ösophagitis
- Candidamykose

ohne organischen Befund (5 %)
- Pseudodysphagie (Globusgefühl)

E-1.3 Diagnostisches Vorgehen bei Dysphagie

Basisdiagnostik	**Anamnese**	▪ Wann tritt das Symptom auf? – ausschließlich bei fester Nahrung: V. a. mechanische Obstruktion – bei fester und flüssiger Nahrung: V. a. motorische Störung des Ösophagus (z. B. Achalasie) – Zunahme der Dysphagie während der Nahrungsaufnahme: V. a. Divertikel ▪ Wie ist der zeitliche Verlauf? – über Tage/Wochen zunehmend: z. B. Karzinom – über Jahre zunehmend: z. B. Achalasie ▪ Begleitsymptome? – z. B. Gewichtsabnahme (Karzinom), Anämie (Refluxkrankheit, Karzinom) ▪ Weitere Symptome, die bei Ösophaguserkrankungen auftreten können, s. Tab. **E-1.4**.
	Inspektion	▪ Oropharynx
	Endoskopie (evtl. mit Biopsie)	
weiterführende Diagnostik	**Funktionsdiagnostik**	▪ Röntgen-Barium-Breischluck oder Röntgen mit wasserlöslichem Kontrastmittel (mit Gastrografin bei V. a. Divertikel) ▪ Ösophagusmanometrie (bei V. a. Motilitätsstörung) ▪ Ösophagus-pH-Metrie (bei V. a. Reflux)

1.2.2 Weitere Leitsymptome bei Ösophaguserkrankungen

1.2.2 Weitere Leitsymptome bei Ösophaguserkrankungen

E-1.4 Weitere Leitsymptome und deren mögliche Ursachen bei Ösophaguserkrankungen

Odynophagie (Schmerzen beim Schlucken)	**Sodbrennen** (retrosternales und pharyngeales Brennen)	**Regurgitation** (Zurücklaufen von Nahrungsbrei)	**retrosternales Druckgefühl**	**epigastrischer Schmerz**	**Aphagie** (Bolusobstruktion)
▪ medikamenteninduzierte Ulzera ▪ Ösophagusverätzung ▪ Soorösophagitis ▪ CMV-Ösophagitis ▪ eosinophile Ösophagitis	▪ Refluxkrankheit	▪ Zenker-Divertikel ▪ Achalasie ▪ peptische Stenosen ▪ Karzinom ▪ neuromuskuläre Motilitätsstörungen	▪ Achalasie ▪ idiopathischer diffuser Ösophagusspasmus ▪ Refluxösophagitis	▪ Refluxkrankheit ▪ Paraösophagealhernie	▪ idiopathischer diffuser Ösophagusspasmus ▪ Ösophagustumor

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.3 Leitsymptome bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

1.3.1 Dyspepsie

▶ Synonym.

▶ **Synonym.** nicht ulzeröse Dyspepsie (NUD), funktionelle Dyspepsie, Reizmagen.

▶ Definition.

▶ **Definition.** Unter dyspeptischen Beschwerden fasst man unspezifische Oberbauchbeschwerden ohne organischen Befund zusammen.

Epidemiologie: Vorkommen bei ca. 30 % der mitteleuropäischen Bevölkerung.

Epidemiologie: Etwa ein Drittel der mitteleuropäischen Bevölkerung ist betroffen, Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer.

Einteilung: Je nach Leitsymptom unterscheidet man: Dyspepsie vom **Ulkustyp**, vom **Dysmotilitätstyp**, vom **Refluxtyp** und eine **idiopathische Dyspepsie**.

Einteilung: Je nach Leitsymptom werden eine Dyspepsie vom **Ulkustyp** (Leitsymptom epigastrischer Nüchternschmerz), vom **Dysmotilitätstyp** (Leitsymptom frühes Sättigungsgefühl, postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen), vom **Refluxtyp** (Leitsymptom Sodbrennen) und eine **idiopathische Dyspepsie** (wechselnde Symptome) unterschieden.

Ätiopathogenese: Bei bis zu 60 % aller Patienten mit Reizmagensymptomen lässt sich eine **verzögerte Magenentleerung** nachweisen.

Ätiopathogenese: Bei bis zu 60 % der Patienten lässt sich eine **verzögerte Magenentleerung** nachweisen. Eine Übersäuerung scheint beim Reizmagen eher die Ausnahme zu sein. Inwieweit eine Besiedlung der Magenschleimhaut mit H. pylori oder der Einfluss zentralnervöser Störungen („nervöser Magen") zu einer Dyspepsie führen können, ist umstritten.

Klinik: Epigastrischer Schmerz, postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen und Meteorismus sind häufige Symptome (Tab. **E-1.5**).

Klinik: Epigastrischer (Nüchtern-)Schmerz, postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen und Meteorismus kennzeichnen den Patienten mit einer Reizmagensymptomatik, wobei die Beschwerden konstant oder intermittierend auftreten können (Tab. **E-1.5**).

E-1.5 Symptome, die auf eine funktionelle Dyspepsie hinweisen können

allgemein
- abgesehen von dyspeptischen Beschwerden fühlt sich der Patient wohl
- konstantes Körpergewicht
- „besorgter Typ"

refluxähnliche Symptome
- retrosternale Beschwerden: besonders beim Bücken, nach üppigen Mahlzeiten, bei flachem Liegen
- brennender Retrosternalschmerz (temporäre Besserung durch Antazida)

Motilitätsstörung
- Auftreibung des Leibes
- postprandiales Völlegefühl im Oberbauch
- variable, multiple Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- diffuser Schmerz, der nur tagsüber auftritt (oft mehrere Schmerzformen)
- vor allem Übelkeit
- ähnliche Erscheinungen wie beim Reizdarm
- nicht episodisch, eher kontinuierlich

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Bei der Diagnose Dyspepsie handelt es sich um eine klassische **Ausschlussdiagnose**: Durch eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens muss eine organische Erkrankung (z. B. Refluxösophagitis, peptisches Geschwür) ausgeschlossen werden.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Diagnose „Reizmagen" ist nach wie vor eine klassische **Ausschlussdiagnose.** Überwiegen Oberbauchsymptome und fehlen Stuhlunregelmäßigkeiten, kann nach Ausschluss einer organischen Erkrankung mittels bildgebender Verfahren (wie z. B. Endoskopie, Ultraschall) von funktionellen Oberbauchbeschwerden ausgegangen werden. Differenzialdiagnostisch kommen z. B. Refluxösophagitis, peptisches Geschwür, Neoplasma, Cholelithiasis und chronische Pankreatitis infrage.

▶ Merke.

▶ **Merke.** Auch bei makroskopisch unauffälliger Magenschleimhaut wird neben der Histologie der Urease-Schnelltest (S. 509) empfohlen, um eine Helicobacter-pylori-Besiedlung der Magenschleimhaut auszuschließen.

Therapie: Im Vordergrund steht die Aufklärung über Häufigkeit und Harmlosigkeit des Leidens.

Zur **symptomatischen Therapie** eignen sich z. B. bei Nüchternschmerz antisekretorisch aktive Substanzen, bei postprandialem Völlegefühl Gastroprokinetika.

Therapie: Dyspeptische Beschwerden zeichnen sich wie alle funktionellen Erkrankungen durch eine hohe Plazeboansprechrate aus. Der Patient muss über die Harmlosigkeit seiner Krankheit aufgeklärt werden.
Ferner empfiehlt sich eine leitsymptomorientierte **symptomatische Therapie.** Beim dominierenden Symptom Nüchternschmerz („Ulcus sine ulcere") kommen z. B. H_2-Blocker oder PPI, bei postprandialem Völlegefühl Gastroprokinetika oder Phytotherapeutika infrage. Bei diffusen abdominalen Beschwerden und positivem H.-pylori-Nachweis ist eine Eradikationstherapie zu diskutieren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prognose: Die Langzeitprognose ist gut, ein Übergang einer funktionellen Oberbaucherkrankung in eine organische Erkrankung ist nicht zu erwarten.

1.3.2 Erbrechen

▶ **Definition.** Retrograde Entleerung des Magen-Darm-Inhaltes durch den Mund nach außen infolge unwillkürlicher Kontraktion der Magen- und Zwerchfellmuskulatur und der Bauchpresse.

Ätiopathogenese: Das Brechzentrum (Area postrema) kann entweder direkt über vagale Reize (z. B. Dehnung eines viszeralen Hohlorgans, peritoneale Reizung), indirekt über die sog. dopaminerge „Triggerzone", die das Brechzentrum umgibt (metabolische und hormonelle Reize, z. B. durch Medikamente) oder über zentralnervöse Einflüsse (z. B. erhöhter Hirndruck, optische/olfaktorische Reize) gereizt bzw. stimuliert werden.
Mögliche Ursachen zeigt Tab. **E-1.6**.

E-1.6 Mögliche Ursachen von Erbrechen

gastrointestinale Ursachen	
▪ entzündlich/infektiös	Gastroenteritis, Gastritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Appendizitis, Pankreatitis, Hepatitis, Cholezystitis, Peritonitis, Pneumonie
▪ Passagehindernisse/ -störungen	Magenausgangsstenose, Ileus, Afferent-Loop-Syndrom (S. 533)
▪ obere gastrointestinale Blutung (Bluterbrechen)	blutendes Ulkus, Mallory-Weiss-Syndrom
metabolische Ursachen	Urämie, diabetische Ketoazidose
vestibuläre Ursachen	Morbus Menière, Neuritis vestibularis
medikamentöse und toxische Ursachen	zahlreiche Medikamente und Toxine können Erbrechen auslösen, häufig z. B. nach Zytostatikagabe, nach übermäßigem Alkoholkonsum, nach Lebensmittelintoxikation
zentralnervöse Ursachen	Raumforderung, Meningitis, Migräne, „Sonnenstich"
weitere Ursachen	Schwangerschaft (Hyperemesis gravidarum), Essstörungen (Bulimie), starke bis stärkste Schmerzen (Myokardinfarkt, Nierenkolik, Glaukomanfall), Herzinsuffizienz (Stauungsgastritis)

Diagnostik: Zur Diagnosefindung ist eine genaue **Anamnese**erhebung häufig wegweisend. Sie muss Fragen nach dem Aussehen des Erbrochenen, dem zeitlichen Auftreten, nach Begleitsymptomen, nach Vorerkrankungen bzw. -operationen und eine Medikamentenanamnese umfassen (Tab. **E-1.7**).
Die **körperliche Untersuchung** beinhaltet den abdominalen Befund (z. B. Abdomenauskultation mit Hyperperistaltik bei mechanischem Ileus), die Herz-und Lungenauskultation sowie die neurologische Untersuchung einschließlich Augenhintergrund.
Weiterführende Untersuchungen werden in Abhängigkeit von der Verdachtsdiagnose durchgeführt:

- Labor-Screening, z. B. Hb (Blutung?), Kreatinin (Urämie?), Amylase, Lipase (Pankreatitis?), CK-MB, Troponin (Myokardinfarkt?), Säure-Basen-Haushalt (Blut-pH, pCO_2), Elektrolyte (K, Na)
- Sonografie des Abdomens (z. B. Gallensteine?)
- Röntgenleeraufnahme des Abdomens, z. B. Ileus (Spiegelbildung)
- Gastroskopie, z. B. Gastritis, Ulkus
- evtl. EKG (Myokardinfarkt?), evtl. HNO-Konsil, CT Schädel (Hirntumor?).

Therapie: Neben der Behandlung der Grunderkrankung, symptomatische Therapie mit Antiemetika (Tab. **E-1.8**). Gegebenenfalls ist ein Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes notwendig.

Prognose: gut. Ein Übergang in eine organische Erkrankung ist nicht zu erwarten.

1.3.2 Erbrechen

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Das Brechzentrum kann entweder direkt über vagale Reize, indirekt über die sog. dopaminerge „Triggerzone" oder über zentralnervöse Einflüsse stimuliert werden.

Mögliche Ursachen s. Tab. **E-1.6**.

E-1.6

Diagnostik: Eine genaue Anamnese ist häufig wegweisend (Tab. **E-1.7**).

Die **körperliche Untersuchung** beinhaltet den abdominalen Befund, die Herz- und Lungenauskultation und die neurologische Untersuchung.

Weiterführende Untersuchungen erfolgen je nach Verdachtsdiagnose: z. B. Labor-Screening, Abdomensonografie bei V.a Gallensteine, Gastroskopie bei V. a. Ulkus.

Therapie: kausale Therapie entsprechend der Grunderkrankung, ggf. symptomatische Therapie (Tab. **E-1.8**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-1.7 Wegweisende anamnestische Fragen

Fragen	mögliche Befunde und Umstände	Verdachtsdiagnosen
Wie sieht das Erbrochene aus?	unverdaut	z. B. Zenker-Divertikel, Achalasie
	gallig	z. B. Afferent-Loop-Syndrom
	blutig	
	▪ hellrotes Blut (= Zeichen einer „frischen" Blutung)	z. B. Ösophagusvarizenblutung
	▪ dunkles Blut (kaffeesatzartig) (= Blut und Magensäure hatten Kontakt)	z. B. blutendes Ulcus ventriculi, hämorrhagische Gastritis
	fäkulent	z. B. Ileus
Wann und wie wird erbrochen?	morgens	z. B. Schwangerschaft, erhöhter intrakranialer Druck, Alkoholabusus
	ohne vorausgehende Übelkeit	z. B. zentralnervös
	postprandial	z. B. Magenausgangsstenose, Bulimie, Gastritis
Welche Begleitsymptome bestehen?	Schwindel	z. B. vestibuläre Ursache
	Fieber	z. B. entzündliches Geschehen
	Diarrhö	z. B. Gastroenteritis
	Kopfschmerzen	z. B. Migräne
	abdominale/thorakale Schmerzen	
	▪ kolikartig	z. B. Gallen- oder Nierenkolik
	▪ ausstrahlend	z. B. Myokardinfarkt
	▪ gürtelförmig	z. B. Pankreatitis
	Gewichtsabnahme	z. B. Karzinom
	Augenschmerzen	z. B. Glaukomanfall
Welche Medikamente werden eingenommen?	z. B. Digoxin, Theophyllin, Antibiotika, orale Antidiabetika, Kontrazeptiva, Glukokortikoide, Opiate, Zytostatika	Medikamenteninduzierte unerwünschte Nebenwirkung?
Bestehen Vorerkrankungen/ Voroperationen?	Gewichtsabnahme, galliges Erbrechen	z. B. Magenbypass, Magenband, Magenteilresektion, Gastrektomie

E-1.8 Antiemetika

Wirkungsweise	Wirkstoff (Handelsname)	Hauptindikation
Anticholinergika	Scopolamin (z. B. Scopoderm TTS)	Kinetosen
Antihistaminika	Meclozin (z. B. Peremesin) Dimenhydrinat (z. B. Vomex A)	Kinetosen
Dopaminantagonisten	Metoclopramid (z. B. Paspertin) Domperidon (z. B. Motilium)	Übelkeit, Erbrechen
Neuroleptika	Phenothiazine (z. B. Atosil) Droperidol (z. B. Dehydrobenzperidol)	Übelkeit, Erbrechen
Glukokortikoide	Dexamethason (z. B. Dexa)	postoperatives Erbrechen, zytostatikainduziertes Erbrechen
Serotoninantagonisten	Dolasetron (z. B. Anemet), Granisetron (z. B. Kevatril), Ondansetron (z. B. Zofran), Tropisetron (z. B. Navoban)	zytostatikainduziertes Erbrechen
NK-1-Antagonist	Aprepitant	zytostatikainduziertes Erbrechen

1.3.3 Bauchschmerz

Das Spektrum der dem Bauchschmerz zugrunde liegenden Erkrankungen ist groß.

Häufig handelt es sich um funktionelle Beschwerden.

1.3.3 Bauchschmerz

Das Spektrum der dem Bauchschmerz zugrunde liegenden Erkrankungen ist sehr groß und reicht von funktionellen Beschwerden, akuten gastroenterologischen Infektionen, über chronische Krankheitsbilder bis hin zum akuten Abdomen (s. u.), das einer umgehenden, ggf. chirurgischen Behandlung bedarf.

Häufig handelt es sich bei Bauchschmerzen um funktionelle Beschwerden im Sinne einer somatoformen Symptomatik. Abdominale (und thorakale) Schmerzen sind aber nicht selten auch vertebragener Natur.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Wichtig ist zunächst die Unterscheidung, ob es sich um **akute** oder **chronische** (oder chronisch-rezidivierende) **Bauchschmerzen** handelt. Insbesondere bei chronischen Bauchschmerzen muss zwischen organisch bedingten und funktionellen Beschwerden unterschieden werden. Hier helfen anamnestische Angaben (z. B. der Einfluss von Stress als Hinweis auf ein funktionelles Geschehen) bzw. eine weiterführende apparative Diagnostik weiter. Chronische Krankheitsbilder werden in der Regel konservativ behandelt.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen **akuten** und **chronischen Bauchschmerzen.** Insbesondere bei chronischen Bauchschmerzen muss zwischen organisch bedingten und funktionellen Beschwerden differenziert werden.

Die folgende Tab. **E-1.9** fasst wegweisende Untersuchungen zur Diagnostik der häufigsten Ursachen von Bauchschmerzen zusammen.

Die Tab. **E-1.9** führt die häufigsten Ursachen und wegweisenden Untersuchungen auf.

Wichtige anamnestische Hinweise auf die Ursache abdominaler Schmerzen geben in der Regel Fragen nach Schmerzlokalisation (Abb. **E-1.1**), Schmerzqualität und Schmerzausstrahlung (s. u.).

Wichtig sind Fragen nach Schmerzlokalisation (Abb. **E-1.1**), Schmerzqualität und Schmerzausstrahlung.

Schmerzqualität: Der **viszerale Schmerz** ist schlecht lokalisierbar und von dumpfem, krampf- oder kolikartigem Charakter. Die Patienten sind motorisch unruhig und versuchen, durch Lageänderungen den Schmerz zu lindern.

Der viszerale Schmerz entsteht durch Affektion sympathischer Nerven des viszeralen Peritoneums. Afferente, viszerale Schmerzfasern treten in das Rückenmark ein, von dort wird die **Schmerzsensation** zum ZNS, aber auch als somatische Schmerzleitung in bestimmte Zonen der Haut weitergeleitet (**Head-Zonen** = spezifische Dermatome, in die der Schmerz projiziert wird). Daher können z. B. Irritationen der Gallenblase in der rechten Schulter, Milzaffektionen als linksseitige Schulterschmerzen empfunden werden oder eine Pankreatitis als Rückenschmerz imponieren. Erkrankungen der harnableitenden Wege strahlen häufig in die Leisten- oder Genitalregion aus. Greift der Prozess auf das parietale Peritoneum über, tritt der somatische Schmerz auf, z. B. im Rahmen einer Appendizitis (S. 585).

Schmerzqualität: Der **viszerale Schmerz** ist schlecht lokalisierbar, dumpf, krampf- oder kolikartig. Die Patienten sind motorisch unruhig.

Der viszerale Schmerz geht vom viszeralen Peritoneum aus. **Head-Zonen** bezeichnen spezifische Dermatome, in die der viszerale Schmerz projiziert wird. Daher können z. B. Irritationen der Gallenblase in der rechten Schulter imponieren.

Der **somatische Schmerz** ist meist gut lokalisierbar, kontinuierlich zunehmend vorhanden und von scharfem oder brennendem Charakter. Dieser Schmerz geht vom parietalen Peritoneum aus (z. B. nach Hohlorganperforation). Die Patienten nehmen eine Schonhaltung, ggf. auch Schonatmung ein, um Schmerzintensivierung durch Bewegung zu vermeiden.

Der **somatische Schmerz** ist meist gut lokalisierbar, kontinuierlich zunehmend vorhanden und von scharfem oder brennendem Charakter. Er geht vom parietalen Peritoneum aus. Die Patienten nehmen eine Schonhaltung ein.

E-1.9 Häufige Ursachen von Bauchschmerzen und wegweisende Untersuchungen

	mögliche Ursachen	Schmerzlokalisation	Schmerzcharakter	wegweisende Diagnostik
akute Bauchschmerzen	Gastroenteritis	diffus	kolikartig	Anamnese
	Cholezystitis	Oberbauch	dumpf	Sonografie
	Pankreatitis	Oberbauch mit Ausstrahlung in den Rücken (gürtelförmig)	Dauerschmerz (zunehmend)	Labor, Palpation (Gummibauch), Sonografie
	Appendizitis	typischerweise zunächst periumbilikal, im Verlauf in den rechten Unterbauch absteigend	Dauerschmerz (zunehmend)	Palpation (Abwehrspannung), Sonografie
	Ileus	diffus	kolikartig	Auskultation, Sonografie, Röntgen-Abdomenübersicht
	Nierenstein	in die Leiste ausstrahlend	kolikartig	Sonografie
	Aortenaneurysma	Rücken	kolikartig	Blutdruck- und Pulsdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität, Sonografie, CT
	Divertikulitis	umschriebener Schmerz im linken Unterbauch	Dauerschmerz	Sonografie, CT
	Ulkusperforation	diffus	akuter Schmerzbeginn	Palpation, brettharter Bauch, Sonografie, Röntgen-Abdomenübersicht
chronische Bauchschmerzen	Reizdarm	diffus	wechselnd	Ausschlussdiagnostik
	Angina abdominalis	diffus	brennend	Auskultation, Gefäß-Doppler, Angiografie
	Morbus Crohn	oft rechter Unterbauch	kolikartig oder Dauerschmerz	Sonografie, Endoskopie
	chronische Pankreatitis	linker Oberbauch	nahrungsabhängige Schmerzen	Sonografie, CT, MRCP
	Ulcus duodeni/ventriculi	Oberbauch	nahrungsabhängige Schmerzen	Endoskopie

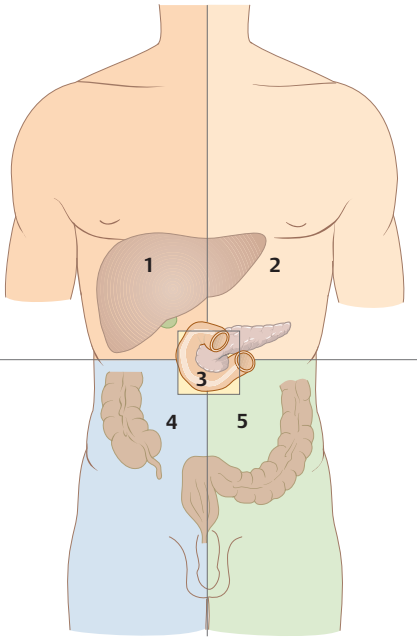
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-1.1 Typische intraabdominale Schmerzangaben beim akuten Abdomen nach dem Quadrantenschema

1 rechter Oberbauch

- **Cholezystitis**
- **Cholelithiasis**
- **Ulcus duodeni**
- Choledocholithiasis
- Papillenstenose
- Courvoisier-Zeichen
- Stauungsleber
- Pfortader-thrombose
- Nephrolithiasis
- Niereninfarkt
- akute Pyelitis
- Pyelonephritis
- Pankreaskopftumor
- Kolontumor
- subphrenischer Abszess
- basale Pleuritis
- Pneumonie
- atypische Appendizitis
- Divertikulitis



2 linker Oberbauch

- **Ulcus ventriculi**
- **Myokardinfarkt**
- **Pneumonie**
- Pankreatitis
- Pankreas-nekrose
- Milzinfarkt
- Milzruptur
- Kolontumor
- rupturiertes Aortenaneurysma
- Nephrolithiasis
- Niereninfarkt
- akute Pyelitis
- Pyelonephritis
- subphrenischer Abszess
- basale Pleuritis

4 rechter Unterbauch

- **Appendizitis**
- **Adnexitis**
- perityphlitischer Abszess
- Ileitis
- Kolontumor
- Divertikulitis
- Ovarialzysten
- Torsionsovar
- Extrauteringravidität
- Ureterstein
- inkarzerierte Leistenhernie
- Hodentorsion

5 linker Unterbauch

- **Divertikulitis**
- Kolontumor
- Kolitiskomplikationen
- Adnexitis
- Ovarialzysten
- Torsionsovar
- Extrauterin-gravidität
- Ureterstein
- inkarzerierte Leistenhernie
- Hodentorsion

3 periumbilikal

- **Pankreatitis**
- Appendizitis
- Mesenterialinfarkt
- Ulcus ventriculi/duodeni
- Pankreasnekrose
- Nabelhernie
- Porphyrie
- rupturiertes Aortenaneurysma
- Meckel-Divertikel-Komplikationen

(nach: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)

Akutes Abdomen

▶ Definition.

Pathophysiologie und Ätiologie: ursächlich kommen infrage:
- Hohlorganverschluss
- Hohlorganperforation
- intraabdominale Entzündung
- viszerale Ischämie
- intraabdominale/retroperitoneale Blutung
- extraabdominale Ursachen (Tab. **E-1.11**).

Die Tab. **E-1.10** fasst wichtige intraabdominale Ursachen des akuten Abdomens zusammen. In ca. 30 % der Fälle kann keine Ursache für den akuten Bauchschmerz gefunden werden (**NSAP = non-specific abdominal pain**).

Klinik: Leitsymptome:
- starke, akute Bauchschmerzen
- abdominale Abwehrspannung (lokalisiert oder diffus)
- Kreislaufreaktionen bis hin zum Schock
- schlechter Allgemeinzustand,
- vegetative Begleitreaktionen (Fieber, Übelkeit, Erbrechen).

Akutes Abdomen

▶ Definition. Das akute Abdomen ist ein plötzlich einsetzendes, bedrohliches Krankheitsbild mit rasch fortschreitender Abdominalsymptomatik, welches sofortiges Handeln erfordert.

Pathophysiologie und Ätiologie: Für akute abdominale Schmerzen kommen folgende pathophysiologische Mechanismen infrage:
- Hohlorganverschluss (z. B. mechanischer Ileus durch Tumor)
- Hohlorganperforation (z. B. Ulkusperforation, Divertikelperforation)
- intraabdominale Entzündung (z. B. Appendizitis, Pankreatitis)
- viszerale Ischämie (z. B. Mesenterialinfarkt, ischämische Kolitis)
- intraabdominale/retroperitoneale Blutung (z. B. Extrauteringravidität, Aneurysmaruptur)
- extraabdominale Ursachen (Tab. **E-1.11**).

Zu den häufigsten **intraabdominalen Ursachen** eines akuten Abdomens zählen die akute Appendizitis (insbesondere beim jüngeren Patienten), die akute Cholezystitis, der mechanische Ileus (z. B. durch Briden), die akute Pankreatitis und das perforierte Magen- oder Duodenalulkus (Tab. **E-1.10**). **Extraabdominale** Ursachen sind insgesamt eher selten (Tab. **E-1.11**). In ca. 30 % der Fälle kann keine Ursache für den akuten Bauchschmerz gefunden werden (**NSAP = non-specific abdominal pain**). In diesen Fällen klingen die Symptome typischerweise innerhalb von 48 h wieder ab.

Klinik: Leitsymptome des akuten Abdomens sind:
- starke, akute Bauchschmerzen
- abdominale Abwehrspannung (reflektorische Anspannung der Bauchdecke durch Peritonealreizung, die lokalisiert oder diffus vorliegen kann)
- Kreislaufreaktionen bis hin zum Schock
- schlechter Allgemeinzustand
- vegetative Begleitreaktionen wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-1.10 Wichtige intraabdominale Ursachen des akuten Abdomens

gastrointestinal	akute Appendizitis, Divertikulitis, akute Pankreatitis, perforiertes Ulcus duodeni oder ventriculi, Cholezystolithiasis, (Sub-)Ileus z. B. infolge inkarzerierter Hernie, bei Briden, Darmtumoren, Peritonitis, mesenteriale Ischämie
gynäkologisch	Adnexitis, Extrauteringravidität, Ovarialzystenruptur
urogenital	Nephrolithiasis mit Nierenkolik

E-1.10

E-1.11 Wichtige extraabdominale Ursachen des akuten Abdomens

Herz- und Kreislauferkrankungen	Hinterwandinfarkt
Lungenerkrankungen	basale (Pleuro-)Pneumonie, Lungenembolie
hämatologische Erkrankungen	hämolytische Krisen
Infektionen	Herpes-zoster-Infektion, Malaria
Intoxikationen	Blei, Arsen
Stoffwechselstörungen	diabetische Ketoazidose (Pseudoperitonitis), akute intermittierende Porphyrie
weitere	fam. Mittelmeerfieber, Hodentorsion

E-1.11

▶ Merke. Bei älteren und auch bei immunsupprimierten Patienten können die klassischen Symptome des akuten Abdomens fehlen oder weniger stark ausgeprägt sein.

▶ Merke.

Diagnostik: Wesentlich ist es, ein akutes Abdomen frühzeitig zu erkennen.

Diagnostik: Ein akutes Abdomen muss frühzeitig erkannt werden.

▶ Merke. Das akute Abdomen bedarf der sofortigen diagnostischen Abklärung und spezifischen Therapie.

▶ Merke.

Die Anamnese ist häufig bereits diagnostisch wegweisend. Anamnestische **Schlüsselfragen** zum abdominalen Schmerz lauten:
- Wo und wann begann der Schmerz?
- Welche Schmerzqualität liegt vor: viszeral/somatisch (S. 475)?
- Wie ist der Schmerzverlauf (Tab. **E-1.12**)?
- Wo ist der Schmerz lokalisiert (Abb. **E-1.1**) und wohin strahlt er aus?
- Was ging dem Schmerz voraus (z. B. Alkoholkonsum – Pankreatitis, Trauma)?

Anamnese meist wegweisend. **Schlüsselfragen**:
- Schmerzbeginn/initiale Schmerzlokalisation?
- Schmerzqualität: viszeral/somatisch (S. 475)?
- Schmerzverlauf (Tab. **E-1.12**)?
- Schmerzlokalisation (Abb. **E-1.1**) und -ausstrahlung?
- Ereignisse vor Beginn des Schmerzes?

▶ Merke. Bei Bauchschmerzen, die mit Dyspnoe einhergehen, auch immer an Myokardinfarkt, Pneumonie, Lungenembolie, Pneumothorax oder subphrenischen Abszess denken.

▶ Merke.

E-1.12 Schmerzverläufe und mögliche Differenzialdiagnosen

Schmerzverlauf		mögliche Ursachen
	akuter Schmerzbeginn, vorübergehend abklingend = Perforationsschmerz	▪ Ulkusperforation ▪ Gallenblasenperforation ▪ Mesenterialinfarkt
	an- und abschwellender Schmerz = Kolikschmerz	▪ Gallenkolik ▪ Uretersteinkolik ▪ mechanischer Ileus
	Schmerz langsam zunehmend = Entzündungsschmerz	▪ Appendizitis ▪ Pankreatitis ▪ Cholezystitis

nach: Hahn E.G. et al.: Klinische Gastroenterologie. Thieme; 1996

E-1.12

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei der **körperlichen Untersuchung** spielen lokale Abwehrspannung und Loslassschmerz als Hinweis auf eine peritoneale Reizung eine wichtige Rolle.

Bei der **körperlichen Untersuchung** ist, neben der **Inspektion** und **Perkussion** des Abdomens (Narben? Meteorismus?), die **Palpation** wesentlich. **Lokale Abwehrspannung** und Loslassschmerz spielen eine wichtige Rolle als Hinweis auf eine peritoneale Reizung oder umschriebene Peritonitis. Eine **diffuse Abwehrspannung** findet sich bei einer generalisierten Peritonitis. Bei der akuten Appendizitis, als häufigster Ursache des akuten Abdomens, dienen spezifische Provokationsmanöver (z. B. Psoas-Schmerz) der weiteren Abklärung (S. 586).

Gynäkologische bzw. andrologische Ursachen sind auszuschließen.

Auf mögliche **Bruchpforten** ist zu achten. Die **rektale Untersuchung** kann weitere Hinweise liefern.

Eine gynäkologische bzw. andrologische Untersuchung muss diesbezügliche mögliche Ursachen ausschließen (z. B. Extrauteringravidität, Hodentorsion).

Daneben ist auf **Bruchpforten** (z. B. Leisten-, Nabel-, Narbenhernie) zu achten. Im Rahmen der **rektalen Untersuchung** (in Linksseitenlage) werden Analkanal und Ampulla recti ausgetastet und geachtet auf: palpable Resistenz (z. B. Karzinom), druckschmerzhaften Douglas-Raum (z. B. Adnexitis), Blut am Fingerling (z. B. Rektumkarzinom, Mesenterialinfarkt).

Klingende „hochgestellte" Darmgeräusche weisen auf einen mechanischen Ileus hin. Fehlende Geräusche („Totenstille") finden sich beim paralytischen Ileus.

Bei der **Auskultation** des Abdomens ist auf klingende „hochgestellte" Darmgeräusche zu achten; diese sind hinweisend auf einen mechanischen Ileus. Spärliche oder fehlende Geräusche („Totenstille") finden sich hingegen beim paralytischen Ileus.

Tab. **E-1.13** fasst weitere diagnostische Maßnahmen bei akutem Abdomen zusammen.

Zur weiteren Abklärung werden **Laboruntersuchungen, EKG, Röntgen-Thorax-** und **Röntgen-Abdomenübersicht, Ultraschalldiagnostik**, **Endoskopie** und **Computertomografie** eingesetzt (Tab. **E-1.13**).

E-1.13 Weitere diagnostische Maßnahmen (Labor und apparative Diagnostik) bei akutem Abdomen

Labor	**Basisdiagnostik:** Blutbild, CRP, Kreatinin, Lipase, Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Blutzucker, Säure-Basen-Haushalt
	organspezifische Diagnostik: ▪ Leber- oder Gallenerkrankung (Hepatitis, Cholestase): LDH, GOT, GPT, γGT, Bilirubin, alkalische Phosphatase ▪ Pankreaserkrankung (Pankreatitis): Alpha-Amylase, Lipase ▪ Herzerkrankung (Myokardinfarkt): CKMB, LDH, Troponin ▪ Lungenerkrankung (Lungenembolie): D-Dimere ▪ Nierenerkrankung (Pyelonephritis, Nephrolithiasis): Urinstatus, Kreatinin, Harnstoff ▪ Darmerkrankung (z. B. Mesenterialinfarkt): Laktat, LDH, Stuhluntersuchung auf Bakterien, Parasiten, okkultes Blut ▪ Stoffwechselerkrankung (z. B. Diabetes mellitus, akute intermittierende Porphyrie): Urinstatus, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, TSH, fT_3, fT_4, Porphyrine und deren Vorstufen (Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin) ▪ β-HCG-Bestimmung (Schwangerschaftstest)
EKG	Myokardinfarkt?
Röntgen-Thoraxübersicht	Beurteilung von Herz (Größe und Konfiguration) und Lunge/Pleura (Infiltrate, Erguss?)
Röntgen-Abdomenübersicht	Abdomenübersicht im Stehen bzw. Linksseitenlage: Flüssigkeitsspiegel (z. B. Ileus), subphrenische bzw. freie Luft (Hohlorganperforation), Aerobilie (Gallensteinileus), Verkalkungen (z. B. Pankreatitis), Konkremente (z. B. Nephrolithiasis)?
Ultraschall	freie Flüssigkeit, freie Luft, Affektionen von Leber, Galle, Pankreas, Niere?
Endoskopie	z. B. bei Verdacht auf Ulkus
Weiteres	CT und MRT dienen häufig der Bestätigung einer bereits im Ultraschall erhobenen Verdachtsdiagnose.

▶ Merke.

▶ Merke. Wichtig ist eine frühzeitige, interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Chirurgen, da schnell ein operativer Eingriff erforderlich werden kann.

Therapie: Diese umfasst eine **ausreichende Volumensubstitution,** eine **suffiziente Analgesie** sowie evtl. das Legen einer Magensonde. Das Vorliegen einer Operationsindikation ist zu prüfen.

Therapie: Durchzuführende allgemeine Maßnahmen bei Patienten mit akutem Abdomen sind **ausreichende Volumensubstitution (Infusionstherapie), suffiziente Analgesie** (Analgetika mit spasmolytischer Komponente) und evtl. das Legen einer Magensonde. Die weitere Therapie richtet sich nach der auslösenden Ursache (s. einzelne Krankheitsbilder). Wesentlich ist es zu klären, ob eine Operationsindikation vorliegt oder zunächst konservativ therapiert werden kann.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Peritonitis

► Definition. Umschriebene oder diffuse Entzündung des Bauchfells, meist im Rahmen eines „akuten Abdomens". Davon zu unterscheiden ist eine peritoneale Reizung, z. B. durch einen umschriebenen Entzündungsprozess, der das Peritoneum (noch) nicht erreicht hat.

Generalisierte Peritonitis

Ätiopathogenese: Meist Folge eines akuten Abdomens, z. B. nach Perforation eines Hohlorgans oder durch die Entwicklung einer Gangrän. Eine hämatogene Streuung kann bei einer Pneumokokkenerkrankung (z. B. nach Milzexstirpation) Ursache einer eitrigen Peritonitis sein. Bei einer dekompensierten Leberzirrhose mit Aszites stellt eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP) (S. 647) eine relevante Komplikation des Grundleidens dar. Von einer Pseudoperitonitis spricht man bei Stoffwechselentgleisungen (akute intermittierende Porphyrie, diabetisches Koma), wenn keine granulozytäre Reaktion nachweisbar ist.

Klinik: Abwehrspannung bis hin zum brettharten Bauch, diffuse Bauchschmerzen, Kreislaufdekompensation bis hin zum Schock und Symptome eines paralytischen Ileus sind die wesentlichen Symptome dieses lebensbedrohlichen Krankheitsbildes, mit Gefahr der Entwicklung einer Sepsis. Eine peritoneale Abwehrspannung kann z. B. fehlen bei entzündlichen Prozessen im kleinen Becken, nach hochdosierter Kortisongabe, nach vorheriger Gabe von Spasmolytika bzw. Analgetika, bei Polyneuropathie und bei Beatmungspatienten (Sedativa, Muskelrelaxanzien).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Zu Diagnostik akutes Abdomen (S. 477). Von der akuten Peritonitis abzugrenzen sind chronische Entzündungsvorgänge wie z. B. eine Peritonealtuberkulose oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Polyserositis) oder eine Peritonealkarzinose.

Therapie: Therapeutisch muss eine chirurgische Sanierung der Grundkrankheit – nach Flüssigkeitssubstitution und Breitbandantibiose – erfolgen. Zur Therapie der SBP (S. 649).

Lokalisierte Peritonitis

Ätiologie: Lokale Mitreaktion des Bauchfells bei umschriebenem Entzündungsprozess, der durch Fibrinverklebungen oder Omentum abgedeckt wird, sodass sich ein Abszess bilden kann (perityphlitischer, subphrenischer oder Douglas-Abszess).

Klinik: Im Initialstadium findet sich bei der Auskultation des Abdomens gelegentlich ein Reibegeräusch (z. B. bei Milzabszess), später ein umschriebener Druckschmerz mit Abwehrspannung, meist keine Kreislaufsymptome. Gefahr der Bridenbildung mit Ileus, Schlingenabszess im Dünndarmbereich oder des Übergangs in eine diffuse Peritonitis.

Therapie: Zunächst Versuch einer antibiotischen Therapie. Bei Abszessbildung Sonografie- oder CT-gesteuerte Dränage oder chirurgische Exploration. Anschließend Sanierung des Grundleidens (z. B. bei rezidivierender Divertikulitis).

1.3.4 Obstipation

► Definition. Stuhlentleerung < 3 × wöchentlich bei in der Regel zu festem Stuhlgang.

Einteilung: Klinisch wird die Obstipation nach ihrer Dauer in eine **akute** (maximal 3 Monate) und eine **chronisch-funktionelle** (> 3 Monate) Obstipation unterteilt.

► Merke. Setzt die Obstipation relativ unvermittelt ein und bleibt länger bestehen, muss an einen lumenobstruierenden Prozess im Kolon gedacht werden.

Peritonitis

► Definition.

Generalisierte Peritonitis

Ätiopathogenese: Sie ist meist Folge eines akuten Abdomens, z. B. nach Hohlorganperforation. Von einer Pseudoperitonitis spricht man bei Stoffwechselentgleisungen (akute intermittierende Porphyrie, diabetisches Koma), wenn keine granulozytäre Reaktion nachweisbar ist.

Klinik: Wesentliche Symptome umfassen Abwehrspannung, diffuse Bauchschmerzen sowie Kreislaufdekompensation bis hin zum Schock. Weiterhin finden sich Symptome eines paralytischen Ileus.

Diagnostik: s. Diagnostik akutes Abdomen (S. 477).

Therapie: Eine chirurgische Sanierung der Grundkrankheit muss erfolgen.

Lokalisierte Peritonitis

Ätiologie: lokale Mitreaktion des Bauchfells bei umschriebenem Entzündungsprozess.

Klinik: Es findet sich ein umschriebender Druckschmerz mit Abwehrspannung, meist keine Kreislaufsymptome.

Therapie: zunächst Versuch einer antibiotischen Therapie, ggf. chirurgische Exploration.

1.3.4 Obstipation

► Definition.

Klinische Einteilung: akute Obstipation (max. 3 Monate), **chronische** Obstipation (> 3 Monate).

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Mit zunehmendem Lebensalter klagen immer mehr Patienten über Obstipation.

Epidemiologie: Obstipation ist eine Zivilisationskrankheit. Mit zunehmendem Lebensalter klagen immer mehr Patienten über zu harten Stuhl, Schmerzen bei der Defäkation oder Völlegefühl nach dem Stuhlgang. Ein unkontrollierter Laxanzienabusus unterhält zusätzlich diese Situation.

Ätiopathogenese: Tab. **E-1.14**.

Ätiopathogenese: Obstipation ist ein häufig vorkommendes Symptom und kann sehr vielfältige Ursachen haben (Tab. **E-1.14**).

E-1.14 Pathomechanismen der Obstipation und deren mögliche Ursachen

Störung	mögliche Ursachen
funktionell	verzögerte Kolonpassage und verminderte Rektumsensibilität auf physiologischen Dehnungsreiz bedingt durch: ballaststoffarme Kost, mangelnde Bewegung und Flüssigkeitsaufnahme, Unterdrückung des Defäkationsreizes, Reizdarm
mechanisch	z. B. Rektumkarzinom, Analkarzinom z. B. Uterus- oder Ovarialtumoren z. B. Fremdkörper z. B. entzündliche oder narbige Stenose (Morbus Crohn, stenosierende Divertikulitis)
endokrinologisch/ metabolisch	z. B. Hypothyreose, Hypokaliämie (Laxanzien!), Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Gravidität
reflektorisch/ schmerzbedingt	z. B. Analfissur, Analabszess, Perianalthrombose
medikamentös	z. B. Opiate, Antidepressiva, Anticholinergika, aluminiumhaltige Antazida, Kalziumantagonisten, Nitrate, β-Blocker, Benzodiazepine
neurogen	z. B. Morbus Parkinson, diabetische autonome Polyneuropathie, Multiple Sklerose, Morbus Hirschsprung
psychogen	z. B. Anorexia nervosa, Depression, Bulimie
situativ	z. B. Reiseobstipation

Klinik: Die Stuhlfrequenz beträgt < 3/Woche. Der Stuhl ist oft hart und die Stuhlentleerung kann schmerzhaft sein.

Klinik: Neben seltenem Stuhlgang (per definitionem < 3/Woche) ist der Stuhl oft hart, wodurch meist ein starkes Pressen bei der Stuhlentlehrung notwendig wird. Die Stuhlentleerung kann schmerzhaft sein und ist ggf. von einem Gefühl der unvollständigen Entleerung begleitet.

Diagnostik: Bei der **Anamneseerhebung** sind auch Fragen nach begleitenden Symptomen (Blut im Stuhl, Gewichtsverlust) sowie die Medikamentenanamnese zu berücksichtigen. Neben einer **körperlichen Untersuchung** einschließlich Austastung des Rektums und einer **Laboruntersuchung** wird eine **Prokto-** und **Rektosigmoidoskopie** durchgeführt.

Diagnostik: Die **Anamnese** umfasst Fragen zur Dauer der Obstipation, der Stuhlfrequenz und -konsistenz, begleitenden Symptomen (Blut im Stuhl, Gewichtsverlust) sowie die Medikamentenanamnese (Einnahme obstipierender Medikamente, Laxanziengebrauch). Die **körperliche Untersuchung** schließt die digitale Austastung des Rektums mit ein. Die **Laboruntersuchung** beinhaltet die Bestimmung von Elektrolyten, Glukose, Kreatinin und Schilddrüsenhormonen. Die endoskopische Diagnostik umfasst **Prokto-, Rekto-, Sigmoidoskopie** und ggf. ergänzend eine totale Koloskopie (v. a. bei älteren Patienten zur Karzinomfrüherkennung). Bei endoskopisch nicht passierbarer Stenose oder Verdacht einer Divertikulitis ist ein Kontrastmittel-CT-Abdomen indiziert. Zur Spezialdiagnostik bei Verdacht auf neurogene Störungen gehören die anorektale Manometrie (Obstipierte zeigen eine verminderte Rektumsensibilität) und die Defäkografie. Die **Kolontransitzeit** (S. 539) gibt Auskunft darüber, wo die Transitstörung liegt.

► Merke. Bei über 90 % aller obstipierten Patienten lässt sich keine behandelbare ursächliche Grunderkrankung finden.

Therapie: Die symptomatische Behandlung der chronisch-habituellen Obstipation beinhaltet eine ausreichende Hydratation, Bewegung und Ballaststoffgabe. Eine Übersicht der Laxanzien gibt Tab. **E-1.15**.

Therapie: Findet sich eine ursächliche Grunderkrankung, sollte diese kausal therapiert werden. Zu den möglichen, die Symptomatik bessernden Allgemeinmaßnahmen bei chronisch-habitueller Obstipation zählen: ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Bewegung und die Behandlung mit Ballaststoffen (z. B. Weizenkleie) über 4–6 Wochen. Einen Überblick über mögliche Laxanzien gibt Tab. **E-1.15**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-1.15 Symptomatische Behandlung bei Obstipation

Wirkungsweise	Wirkstoffe	Bemerkungen
hydragoge („wassertreibende") Laxanzien* (führen zu einem erhöhten Wassereinstrom ins Darmlumen)	▪ Bisacodyl (z. B. Dulcolax) ▪ Natriumpicosulfat (z. B. Laxoberal) ▪ Antrachinone ▪ Rhizinusöl	Anthrachinone führen zu einer Pseudomelanosis coli (braun-schwärzliche Verfärbung der Kolonschleimhaut).
osmotisch wirkende Laxanzien*: ▪ salinische Laxanzien: Durch osmotische Wasserbindung wird der Stuhl weniger eingedickt. ▪ Zucker: Synthetische Disaccharide aus Galaktose und Fruktose können im Darm kaum resorbiert werden und wirken laxierend.	▪ salinische Laxanzien: – Natriumsulfat (= Glaubersalz) – Magnesiumsulfat (= Bittersalz) ▪ Zucker: – Laktulose – Sorbit	Synthetischer Zucker hat ein hohes Blähpotenzial.
Füll- und Quellmittel (führen über eine Volumenzunahme zu einer reflektorischen Peristaltikzunahme)	▪ z. B. Leinsamen, Weizenkleie, indischer Flohsamen	Gefahr der Bolusobstruktion bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr Meteorismus, Flatulenz
stuhlaufweichende Mittel (vermengen sich mit dem Stuhl und wirken als Gleitmittel, gasfreisetzend, dadurch vermehrter Dehnungsreiz im Rektum)	▪ z. B. Paraffinöl ▪ z. B. Lecicarbon	
Prokinetika (Serotoninrezeptor-Agonisten und Dopamin-Antagonisten haben eine motilitätsfördernde und prokinetische Wirkung).	▪ Prucaloprid ▪ Metoclopramid ▪ Domperidon	
peripherer Opiatantagonist (bei opiatinduzierter Obstipation)	▪ Methylnaltrexon	

* Hydragoge und osmotisch wirkende Laxanzien eignen sich nicht für eine Dauertherapie.
Anmerkung: Polyethylenglycol + Elektrolyte werden primär zur Koloskopievorbereitung, aber auch bei bestimmten Formen der Obstipation (z. B. Morbus Parkinson) eingesetzt.

▶ Merke. Mit Ausnahme der Füll- und Quellmittel führen alle Laxanzien bei langfristiger Einnahme zu folgenden Nebenwirkungen: Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie), Pigmentierung der Darmschleimhaut und Darmträgheit/Darmatonie.

▶ Merke.

1.3.5 Diarrhö

1.3.5 Diarrhö

▶ Definition. Die **Diarrhö** ist durch eine häufige Stuhlentleerung (> 3 × tgl.) mit einem Stuhlgewicht > 200 g/d bei verminderter Stuhlkonsistenz (ungeformt bis wässrig) gekennzeichnet. Von **Steatorrhö** spricht man bei einer vermehrten Fettausscheidung mit dem Stuhl (> 7 g/d). Bei der **Pseudodiarrhö** ist die Stuhlfrequenz erhöht, Konsistenz und Stuhlgewicht sind jedoch normal.

▶ Definition.

Einteilung: Klinisch wird die Diarrhö nach ihrer Dauer unterteilt in eine **akute Diarrhö** (max. 3 Wochen) und eine **chronische Diarrhö** (> 3 Wochen).

Klinische Einteilung: akute Diarrhö (max. 3 Wochen), **chronische** Diarrhö (> 3 Wochen).

Pathogenese: s. Tab. **E-1.16**.

Pathogenese: s. Tab. **E-1.16**.

▶ Merke. Die osmotische Diarrhö sistiert unter Nahrungskarenz (Fastentest), während die sekretorische Diarrhö persistiert.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-1.16 Pathomechanismen der Diarrhö und mögliche Ursachen

Formen*	Pathogenese	mögliche Ursache
osmotische Diarrhö	Störung des osmotischen Gradienten zwischen Darmlumen und Darmwand durch Ansammlung größerer Mengen nicht resorbierbarer, osmotisch aktiver Substanzen im Darmlumen → erhöhte osmotische Lücke s. Exkurs (S. 484)	▪ Einnahme magnesiumhaltiger Magenschutz- oder Abführmittel (z. B. Magnesiumsulfat) ▪ Einnahme größerer Mengen nicht resorbierbarer Zuckeraustauschstoffe (z. B. Xylit, Sorbit, Laktulose) ▪ intestinaler Disaccharidasemangel, z. B. Laktoseintoleranz (S. 549), Fruktosemalresorption ▪ Sprue (S. 541), Morbus Whipple (S. 544) ▪ Pankreasinsuffizienz (S. 678)
sekretorische Diarrhö	gesteigerte Wasser- und Elektrolytsekretion fehlende osmotische Lücke im Stuhlwasser	▪ Laxanzien (z. B. Anthrachinone, Bisacodyl, Rhizinusöl) ▪ Enterotoxine, z. B. Infektion mit ETEC (S. 1060), Rotaviren, Noroviren (S. 1103) ▪ Gallensäuren, z. B. Gallensäurenverlust-Syndrom (S. 546) ▪ Hormone, z. B. Serotonin (S. 550) bei Karzinoidsyndrom; Gastrin bei Zollinger-Ellison-Syndrom, VIPom)
entzündliche/exsudative Diarrhö	Mukosaschäden durch Entzündungen und Ulzerationen führen zu einer vermehrten Exsudation von Schleim, Eiweiß und Blut	▪ chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (S. 561) ▪ Kolonkarzinom (S. 575) (paradoxe Diarrhö) ▪ bakteriell-parasitär (z. B. Salmonellen, Shigellen, Lamblien, Amöben)
Diarrhö durch Motilitätsstörung	gesteigerte Darmmotilität (mit zu schneller Nahrungspassage und verkürzter Resorptionszeit) oder verlangsamte Darmmotilität (mit bakterieller Überbesiedlung des Darms)	▪ Hyperthyreose (S. 769) ▪ Reizdarmsyndrom (S. 558) ▪ postoperativ (z. B. Postvagotomie-Syndrom, nach Magenresektion) ▪ diabetische Enteropathie (autonome Neuropathie)

* Die einzelnen Formen treten auch in Kombination auf.

Ätiologie: s. Tab. **E-1.17**.

Ätiologie: Bei den Ursachen ist die akute von der chronischen Diarrhö zu unterscheiden (Tab. **E-1.17**).

E-1.17 Ursachen der akuten und chronischen Diarrhö (Auswahl)

Ursachen	wesentliche diagnostische Hinweise/Maßnahmen
akute Diarrhö	
infektiöse Ursachen:	
bakteriell: z. B. Enteritis-Salmonellen, Campylobacter jejuni, Shigellen, EHEC	Erregernachweis im Stuhl
viral: z. B. Rotaviren, Noroviren	Erregernachweis im Stuhl
toxische Ursachen:	
Lebensmittelvergiftungen (Enterotoxine, insbesondere Staph. aureus)	Anamnese, klinisches Bild, ggf. Toxinnachweis
Pilzvergiftung	Anamnese (ggf. Diagnose an erhaltenen „Restpilzen“)
Urämie	Kreatinin, Harnstoff
Medikamente:	
pseudomembranöse Kolitis (antibiotikaassoziierte Kolitis)	Anamnese, Stuhlkultur auf Clostridium difficile inklusive Toxinnachweis (Antibiotikum absetzen) – Rektosigmoidoskopie
Einnahme von z. B. Laxanzien, Zytostatika	Anamnese (Diarrhö sistiert nach Absetzen des jeweiligen Medikaments)
allergische Ursachen:	
Nahrungsmittelallergien (z. B. Erdbeeren, Kiwi, Fisch oder Meeresfrüchte)	Anamnese (Durchfälle nach bestimmten Nahrungsmitteln), häufig begleitende Hauterscheinungen (z. B. Urtikaria), ggf. Auslass- oder Expositionsversuch
psychische Ursachen:	
Angstzustände (z. B. Examensangst)	Anamnese

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-1.17 Ursachen der akuten und chronischen Diarrhö (Auswahl) (Fortsetzung)

Ursachen		wesentliche diagnostische Hinweise/Maßnahmen
chronische Diarrhö		
funktionelle Ursache:		
Reizdarmsyndrom		Anamnese (oft über Jahre, meist jüngere Menschen in gutem AZ und EZ – Ausschlussdiagnose!)
infektiöse Ursachen:		Erregernachweis in Stuhl und Gewebeproben (Biopsie)
Yersiniose, Campylobacter-Enteritis, Amöbiasis		Kultur, Serologie, mikroskopische Stuhluntersuchung
entzündliche Ursachen:		
Colitis ulcerosa		Koloskopie
Morbus Crohn		Ileokoloskopie
Divertikulose		Koloskopie (Röntgen-Doppelkontrast/KE)
Divertikulitis		Sonografie, CT (evtl. Koloskopie)
Parasitosen		Stuhluntersuchung auf Parasiten und Wurmeier
Tumoren:		
familiäre adenomatöse Polypose (FAP)		Koloskopie
Karzinom (v. a. Kolonkarzinom)		Koloskopie
Malassimilationssyndrome:		
▪ **Maldigestion:**	▪ chronische Pankreatitis	Chymotrypsin, Elastase im Stuhl
	▪ Gallensäurenverlust-Syndrom	^{15}SeHCAT-Test
	▪ Mukoviszidose	Schweißtest
	▪ biliäre Zirrhose	AMA
	▪ Verschlussikterus	Bilirubin, alkalische Phosphatase, Sonografie
▪ **Malabsorption:**	▪ Sprue	ÖGD mit Dünndarmbiopsie (Zottenatrophie), Transglutaminase-Antikörper
	▪ Morbus Whipple	ÖGD mit Dünndarmbiopsie (PAS-positive Makrophageneinschlüsse)
	▪ Amyloidose	tiefe Rektumbiopsie (Nachweis in der Submukosa)
	▪ Durchblutungsstörungen	Dopplersonografie, Angio-CT, MRT, (Angiografie)
Nahrungsmittelintoleranz:		
Laktosemalassimilation		Laktose-Toleranztest
endokrine Ursachen:		
Hyperthyreose		Labor (TSH-basal)
Karzinoid		Bestimmung des Serotonins und der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-h-Urin, Chromogranin A
Gastrinom		Bestimmung von Gastrin
diabetische Enteropathie		Anamnese, Bestimmung des HbA_{1c}, Manometrie
Medikamente:		
Antibiotika, magnesiumhaltige Antazida, Digitalis, Laxanzien		Anamnese (Sistieren der Diarrhö nach Absetzen des Medikaments?)
weitere Ursachen:		
Aids		Nachweis von HIV-Antikörpern
Kurzdarmsyndrom		Anamnese (OP-Protokolle)
Postvagotomiesyndrom		Anamnese

Diagnostik: Da die **akute Diarrhö** in der Regel leicht und selbstlimitierend verläuft, sind meistens keine weitergehenden diagnostischen Maßnahmen erforderlich. Schwerere und länger dauernde Verläufe (z. B. Gefahr der Dehydratation) stellen jedoch, insbesondere auch in Verbindung mit Begleiterscheinungen (z. B. fieberhaft, blutig), eine Indikation zur weiteren diagnostischen Abklärung dar (Tab. **E-1.18** und Tab. **E-1.19**).

Diagnostik: Die **akute Diarrhö** verläuft in der Regel selbstlimitierend und bedarf nur der Basisdiagnostik (Tab. **E-1.18**). Indikationen für weiterführende diagnostische Maßnahmen zeigt Tab. **E-1.19**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-1.18 Diagnostisches Vorgehen bei akuter Diarrhö

Basisdiagnostik		Bemerkungen
Anamnese	▪ Krankheitsbeginn (z. B. Dauer der Symptome, nach Nahrungsaufnahme, Auslandsaufenthalt, Umgebungserkrankungen)? ▪ Begleiterscheinungen (z. B. Bauchschmerzen, Erbrechen, Fieber, Gewichtsverlust)? ▪ Stuhlbeschaffenheit (wässrig, schleimig, blutig)? ▪ Stuhlfrequenz? Stuhlmenge? ▪ Zeitpunkt der Defäkation (z. B. nachts)? ▪ Medikamenteneinnahme (z. B. Antibiotika)?	Fieber und Erbrechen treten typischerweise bei akut-entzündlichen Diarrhöen auf (z. B. Enteritis-Salmonellen oder Campylobacter jejuni). Diarrhöen aus dem Schlaf heraus mit Blutbeimengungen oder begleitendem Gewichtsverlust sind zügig abzuklären.
körperliche Untersuchung	▪ abdominaler Tastbefund (z. B. Resistenzen, Abwehrspannung?) ▪ Hydratationszustand (Exsikkose?)	
weiterführende Diagnostik		
mikrobiologische Stuhluntersuchung	z. B. bei Fieber > 38,5 °C, blutigen Diarrhöen, Diarrhö unter Antibiotikaeinnahme (V. a. pseudomembranöse Kolitis)	zunächst „Fahndung“ nach den häufigsten Erregern (Campylobacter, Clostridium difficile und Enteritis-Salmonellen)
Blutkulturen	bei Fieber > 38,5 °C	
Abdomensonografie	bei starken abdominalen Schmerzen, blutigen und fieberhaften Diarrhöen	
Koloskopie	sofern blutige Diarrhöen durch o. g. diagnostische Maßnahmen nicht abgeklärt werden konnten, bzw. bei V. a. mikroskopische Kolitis (z. B. Kollagenkolitis)	

E-1.19 Indikationen für eine weiterführende Diagnostik bei akuter Diarrhö

klinische Kriterien:
- Persistenz der Diarrhö > 2 Tage
- Fieber > 38,5 °C
- Dehydratationserscheinungen
- Blut- oder Eiterbeimengungen im Stuhl
- starke abdominale Schmerzen

weitere Kriterien:
- Patienten > 70 Jahre bzw. Kleinkinder
- immungeschwächte Personen
- Umgebungserkrankungen
- Z. n. Auslandsaufenthalt
- Beschäftigte in lebensmittelrelevanten Bereichen/Gesundheitswesen

Für die Diagnostik der **chronischen Diarrhö** gibt es aufgrund der Vielzahl an Differenzialdiagnosen kein festes Schema. Wichtig im Rahmen der **Basisdiagnostik** sind eine gezielte Anamnese (Tab. **E-1.20**) und die Stuhlinspektion (Tab. **E-1.21**). Für die **weiterführende Diagnostik** stehen zahlreiche Untersuchungen zur Verfügung, u. a. Blutuntersuchungen, Atemtests, Röntgen, Endoskopie.

Für das diagnostische Vorgehen bei **chronischer Diarrhö** lässt sich aufgrund der Vielzahl an Differenzialdiagnosen kein festes Schema aufstellen, vielmehr kommt es auf das diagnostische Geschick des Arztes an. Eine ausführliche und gezielte Anamnese kann erste Hinweise auf eine mögliche Verdachtsdiagnose geben (Tab. **E-1.20**). Eine der wichtigsten orientierenden Maßnahmen ist die Stuhlinspektion. Die wesentlichen Informationen, die daraus gewonnen werden können, sind in Tab. **E-1.21** zusammengefasst. Für die **weiterführende Diagnostik** stehen zahlreiche Untersuchungen zur Verfügung, die je nach Verdachtsdiagnose zum Einsatz kommen können. Dazu zählen u. a. Blutuntersuchungen (z. B. Blutbild, Eiweiß, Elektrolyte, alkalische Phosphatase, Serumeisen, TSH), Laktose- und Fruktosetoleranztest, Abdomensonografie, Magen-Darm-Passage, Endoskopie mit Biopsie, Stuhltests (z. B. Chymotrypsin/Elastase im Stuhl).

▸ Exkurs.

▸ Exkurs. **Stuhlosmolalität:** Unter normalen Bedingungen ist der Stuhl im Dickdarm **isoton** (Stuhlosmolalität 290 mosmol/l). Dies ist durch die Elektrolyte Na^+, K^+, Cl^- und HCO_3^- bedingt und lässt sich durch das Produkt Na^+ und $K^+ \times 2$ grob abschätzen. Als **osmotische Lücke** wird der Unterschied zwischen der auf diese Weise geschätzten und der im Labor direkt gemessenen Osmolalität des Stuhls bezeichnet (osmotische Lücke = 300 mosmol/l – $[(cNa^+) + (cK^+)] \times 2$). Diese liegt normalerweise unter 50 mosmol/kg. Ist die osmotische Lücke erhöht, deutet dies auf eine osmotische Diarrhö hin, z. B. bei Malabsorption, oder auf die Einnahme osmotischer Laxanzien.

Therapie: symptomatische Therapie in Form von Nahrungskarenz bzw. leichter Kost, Elektrolytsubstitution, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ggf. Loperamid. Eine Übersicht der Antidiarrhoika gibt Tab. **E-1.22**.

Therapie: Die **symptomatische** Therapie besteht in Nahrungskarenz bzw. leichter Kost bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr (bei Exsikkose intravenös inklusive Elektrolytsubstitution); in Verbindung mit Loperamid führt dies in der Regel rasch zum Sistieren der Durchfälle. Die WHO empfiehlt eine Lösung bestehend aus 2 Esslöffeln Rohrzucker und 1 Teelöffel Kochsalz auf 1 l Wasser (z. B. Elotrans, Oralpädon), da Glukose den Natriumeinstrom in die Enterozyten fördert. Eine Übersicht der Antidiarrhoika gibt Tab. **E-1.2**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Während die akute Diarrhö meist selbstlimitierend verläuft, erfordert die chronische Diarrhö je nach Grunderkrankung oft eine spezifische Therapie.

► Merke.

E-1.20 Anamnestische Hinweise bei chronischer Diarrhö

Dauer seit Kindheit	Mukoviszidose (mit Bronchitis), Zöliakie (seit „Breialter“)
Körpergewicht	konstant bei funktioneller Diarrhö
Wechsel Obstipation/Diarrhö	Reizdarmsyndrom, diabetische Neuropathie, Divertikulitis, Karzinom, Darmstenosen
nächtliche Diarrhö	fast immer organisch
Fieber	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Tuberkulose, Amöbiasis, malignes Lymphom
Flush und Asthma	Karzinoid
Arthritis	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Morbus Whipple
Neuropathie	Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabusus, Amyloidose
peptische Ulzera	Zollinger-Ellison-Syndrom
Auslandsaufenthalte	Protozoen, tropische Sprue, Salmonellosen
Medikamente	Laxanzien, Biguanide
Unverträglichkeiten	Laktose- und Fruktoseintoleranz
Zustand nach Bestrahlung	Strahlenenteritis, Strahlenkolitis
Operationen	Resektion von Magen und Dünndarm, Vagotomie

E-1.21 Stuhlbeschaffenheit bei nicht infektiös bedingter chronischer Diarrhö

Fettstühle (Steatorrhö)	▪ **mit abdominalen Beschwerden:** chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Morbus Crohn ▪ **ohne Schmerzsymptomatik:** Lymphangiektasien, malignes Lymphom, Sprue, Morbus Whipple, Diabetes mellitus, Mukoviszidose ▪ **acholische Diarrhö:** Verschlussikterus, intrahepatische Cholestase, biliäre Zirrhose
wässrige Diarrhö	▪ funktionelle Diarrhö, Verner-Morrison-Syndrom (WDAH-Syndrom, VIPom), villöses Adenom
schleimige Diarrhö	▪ **mit Tenesmen:** Colon irritabile, Enteritis regionalis Crohn
blutig-schleimige Diarrhö	▪ **mit Fieber, Leukozytose, Tenesmen:** Colitis ulcerosa, Divertikulitis ▪ **gelegentlich Blutbeimengungen:** kolorektales Karzinom, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
uncharakteristische Stühle	▪ **mit Koliken und Meteorismus:** Laktoseintoleranz ▪ **unter medikamentöser Therapie:** Abführmittel, Antibiotika, Zytostatika

E-1.22 Übersicht der Antidiarrhoika zur symptomatischen Therapie bei Diarrhö

Wirkstoffgruppen/Wirkstoffe	Wirkung	Kommentar
adsorbierende Mittel z. B. Kohle-Kompretten, Kaolin, Siliziumdioxid, Pectin, Tannin	Adsorption von Toxin und Bakterien und Ausscheidung mit dem Stuhl	bei infektiöser Diarrhö Wirkung fraglich
Opioide z. B. Loperamid (z. B. Imodium), Codein, Tinctura opii (Morphingehalt 1 %)	Hemmung der propulsiven Peristaltik und Reduktion der Flüssigkeitssekretion	Loperamid: Standardmedikament für alle Diarrhöformen, keine zentrale Wirkung Codein spielt aufgrund der Suchtgefahr für die chronische Diarrhö nur eine untergeordnete Rolle.
Gallensäurebinder z. B. Cholestyramin (z. B. Quantalan)	Bindung von Gallensäuren durch Ionenaustauschharz und Ausscheidung mit dem Stuhl	Mittel der Wahl bei chologener Diarrhö bei Diarrhö durch Vagotomie, bei diabetischer Polyneuropathie
Somatostatin-Analogon z. B. Octreotid	Absorptionsförderung, Hemmung der Hormonwirkung und der Darmmotilität	Diarrhö bei endokrinen Tumoren
Pankreasfermentpräparate z. B. Kreon, Panzytrat	Fermentsubstitution	bei pankreatogener Diarrhö
Antibiotika z. B. Tetrazyklin	Reduktion der „Darmflora“	indiziert bei bakterieller Fehlbesiedlung (Syndrom der blinden Schlinge), evtl. bei diabetischer Diarrhö kontraindiziert bei EHEC (Gefahr des akuten Nierenversagens)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.3.6 Blut im Stuhl

Formen:
- **Teerstuhl (Meläna):** schwarz verfärbter, klebriger Stuhl
- **frische rote Darmblutung (Hämatochezie):** peranaler Abgang frischen Blutes
- **okkulte Blutung:** makroskopisch unsichtbare Blutung.

Ätiologie: Die Ursachen für Blut im Stuhl sind äußerst vielfältig. Okkulte Blutungen können von allen Etagen des Verdauungstraktes ausgehen (Abb. **E-1.2**).

Frisches Blut im Stuhl findet sich häufig bei unteren GI-Blutungen.

Teerstuhl ist meist Zeichen einer oberen GI-Blutung (S. 589).

▶ Merke.

Diagnostik: Neben Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborscreening ist bei V. a. eine obere und/oder untere GI-Blutung eine **Ösophagogastroduodenoskopie bzw. Ileokoloskopie oder Rektosigmoidoskopie** indiziert.
Ggf. werden weiterführende diagnostische Maßnahmen (z. B. Kapselendoskopie, Mesenterikografie) notwendig.

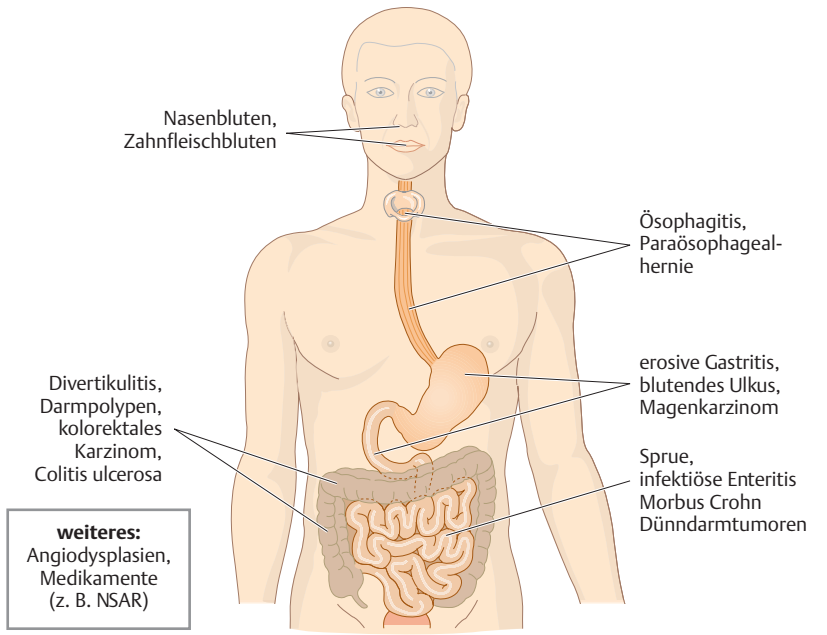
1.3.6 Blut im Stuhl

Formen:
- **Teerstuhl (Meläna):** schwarz verfärbter, klebriger, glänzender Stuhl (die Schwarzfärbung ist durch den bakteriellen Abbau des Blutes bedingt)
- **frische rote Darmblutung (Hämatochezie):** peranaler Abgang frischen Blutes (Blutauflagerung)
- **okkulte Blutung:** makroskopisch unsichtbare Blutung, die mithilfe von Teststreifen nachgewiesen werden kann.

Ätiologie: Die Ursachen für Blut im Stuhl sind äußerst vielfältig. Im Rahmen **okkulter Blutungen,** die in der Regel auf geringe Blutverluste von < 10 ml/Tag hinweisen, kommen Blutungsquellen ausgehend vom Oropharynx bis zur Analregion infrage (Abb. **E-1.2**).
Frisches Blut im bzw. auf dem Stuhl findet sich typischerweise bei unteren GI-Blutungen (z. B. Hämorrhoiden), in 10 % aber auch bei massiver oberer GI-Blutung (S. 589).
Teerstuhl entsteht bei Blutungen > 100 ml/Tag und Fermentierung des Blutes im Darm von > 5 Stunden, daher ist Teerstuhl meist Zeichen einer oberen GI-Blutung (S. 589). Bei träger Darmpassage kann er aber auch bei Blutungen aus tieferen Darmabschnitten auftreten.

▶ Merke. Die Blutungsform (Meläna, Hämatochezie oder okkulte Blutung) erlaubt keinen sicheren Rückschluss auf die Blutungslokalisation; bei allen Formen kann es sich sowohl um eine obere als auch um eine untere gastrointestinale Blutung handeln.

E-1.2 **Mögliche Ursachen bei okkultem Blut im Stuhl**



Diagnostik: Die **Basisdiagnostik** umfasst Anamnese (z. B. Fragen nach Begleitsymptomen, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme), klinische Untersuchung (wie Inspektion Oropharynx, rektale Untersuchung: Blut am Fingerling?) und Laborscreening (Hb, Serumeisen, Ferritin, Gerinnungsparameter). Bei V. a. auf eine obere und/oder untere GI-Blutung wird eine **Ösophagogastroduodenoskopie bzw. Ileokoloskopie** oder **Rektosigmoidoskopie** durchgeführt. Ist die Diagnose anhand dieser Maßnahmen nicht zu stellen, werden weiterführende diagnostische Maßnahmen (z. B. Kapselendoskopie, Mesenterikografie, Doppelballon-Enteroskopie) notwendig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Nach Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Eisen, Kohle, Wismut) bzw. Lebensmittel (z. B. Spinat, Heidelbeeren) kann es zu einer harmlosen Schwarzfärbung des Stuhls kommen.

▶ Merke.

Therapie: Die Therapie hat sich nach der Ursache zu richten.

Therapie: gezielte Therapie entsprechend Ursache.

1.4 Leitsymptome bei Erkrankungen des Anorektums

1.4 Leitsymptome bei Erkrankungen des Anorektums

1.4.1 Pruritus ani

1.4.1 Pruritus ani

▶ Definition. Nur ein **persistierender** perianaler Juckreiz ist pathologisch. Er führt infolge Schlaflosigkeit und Übermüdung häufig zu Nervosität und Reizbarkeit.

▶ Definition.

Ätiologie und Klinik: Ekzembedingter Juckreiz führt häufig zu sichtbaren Kratzeffekten. Juckreizfördernd wirken eine erhöhte Hautdurchblutung und Fieber. Ferner können ein Trichteranus, Adipositas, eine Ektoparasitose oder mangelnde Analhygiene eine juckreizverursachende Perianitis bedingen (Tab. **E-1.23**).

Ätiologie: s. Tab. **E-1.23**.

Diagnostik: Eine perianale Mykose (Candida albicans) sollte durch eine Pilzkultur ausgeschlossen werden. Sie ist nicht selten durch eine externe oder interne Kortikosteroidapplikation bedingt. Probeexzision, Bakteriologie, Abklatschpräparate auf Oxyuren, Lues-Serologie und Blutbild (Eosinophilie) ergänzen die endoskopische Diagnostik.

Diagnostik: Ausschluss einer perianalen Mykose. Probeexzision, Bakteriologie, Abklatschpräparat (Oxyuren), Lues-Serologie, Blutbild (Eosinophilie), Endoskopie.

Therapie: Pruritus ani ist häufig Ausdruck einer mangelhaften Analhygiene. Eine gründliche **Reinigung** nach Defäkation sowie **Sitzbäder** (z. B. in Eichenrindenextrakt) schaffen daher Erleichterung. Ansonsten sind auslösende Ursachen zu beseitigen.

Therapie: auslösende Ursache beseitigen. Sorgfältige Analhygiene und Sitzbäder sind hilfreich.

E-1.23 Ursachen des Pruritus ani

systemische Erkrankungen	Parasitosen (z. B. Oxyuren), Tuberkulose, Lues, Diabetes mellitus, Gicht, Leukämie, Diarrhö (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Ikterus
lokalisierte anorektale Erkrankungen	Hämorrhoiden, Analfisteln, Analfissuren, Marisken, Condylomata acuminata, Condylomata lata, Analkarzinome, Morbus Paget, Morbus Bowen, Anal- oder Rektumprolaps, radiogene Proktitis/Anitis
Dermatosen	Hyperhidrosis, Mykosen, Erythrasma, Psoriasis (isomorpher Reizeffekt), toxisches Exanthem (z. B. Seife), lang dauernde lokale Kortikoidtherapie
Allergien	Arzneimittel (z. B. Laxanzien, Salben), Nahrungsmittel (z. B. Gewürze), Parfümstoffe (z. B. Intimspray, Toilettenpapier)
psychogene Erkrankungen	Depressionen
Besonderheiten	wollene Unterwäsche, Trichteranus

▶ Merke. Kortisonhaltige Salben erleichtern die Entwicklung einer Mykose und sollten daher nicht zur Anwendung kommen.

▶ Merke.

1.4.2 Analinkontinenz (Stuhlinkontinenz)

1.4.2 Analinkontinenz (Stuhlinkontinenz)

▶ Definition. Eine Analinkontinenz führt zu einer Stuhlinkontinenz verschiedener Schweregrade. Stuhlinkontinenz bezeichnet die Unfähigkeit, den Stuhl bis zur willentlichen Defäkation zurückzuhalten. Bis zu 3 % der Bevölkerung klagen über einen unfreiwilligen Stuhlabgang.

▶ Definition.

Ätiologie: Eine Störung des Kontinenzorgans kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen. Ursächlich kann z. B. eine Überlaufinkontinenz sein, z. B. bei Einnahme von Ballaststoffen ohne ausreichende Flüssigkeitszufuhr, wodurch es zu einer vermehrten Flüssigkeitsabsonderung auf den Dehnungsreiz hin kommt. Weiterhin können eine muskuläre Schädigung, eine Zerebralsklerose, eine chronische Durchfallerkrankung oder ein Verlust sensibler Rezeptoren (Whitehead-Anus nach Operation) zugrunde liegen (Weiteres s. Tab. **E-1.24**).

Ätiologie: Die Schädigung des Kontinenzorgans kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen (Tab. **E-1.24**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-1.24 Ursachen der Analinkontinenz

funktionell	idiopathische Inkontinenz, Rektumprolaps, Diarrhö, Colon irritabile, Laxanzienabusus, Überlaufinkontinenz
neurologisch	vaskuläre und degenerative Erkrankungen des ZNS, Multiple Sklerose, Querschnittlähmung, Diabetes mellitus, Tabes dorsalis, Kompression der Cauda equina
entzündlich	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, venerische Infektionen, Fisteln, Strahlenproktitis
traumatisch	Dammriss, Operationen (Karzinom, Hämorrhoiden 3. Grades, Fisteln, Abszesse, Fissuren, Colitis ulcerosa), Korrektur kongenitaler Defekte (Morbus Hirschsprung, Atresien), Pfählungsverletzungen, Beckenringfrakturen
neoplastisch	Analkarzinom, Rektumkarzinom
ischämisch	ischämische Proktitis
kongenital	Atresien, Meningomyelozele
myopathisch	Dystrophia myotonica, Dermatomyositis, hyperthyreote Myopathie

Klinik: Schweregrade der Stuhlinkontinenz:
- **Grad I:** Winde
- **Grad II:** flüssiger Stuhl
- **Grad III:** fester Stuhl.

Klinik: Man unterscheidet folgende **Schweregrade** der Stuhlinkontinenz:
- **Grad I:** unkontrollierter Abgang von Winden
- **Grad II:** unkontrollierter Abgang von flüssigem Stuhl
- **Grad III:** unkontrollierter Abgang von festem Stuhl.

Eine Sonderform ist das isolierte Stuhlschmieren (Abgang geringster Stuhlmengen). Das Urge-Symptom beschreibt die Notwendigkeit zum sofortigen Toilettengang bei Stuhldrang.

Diagnostik: Anamnese, körperliche Untersuchung, ggf. Prokto-/Rekto-/Sigmoidoskopie, Analmanometrie.

Diagnostik: Zur Basisdiagnostik zählen Anamnese, körperliche Untersuchung (einschließlich rektal-digitaler Untersuchung und Beurteilung des Sphinktertonus), Prokto-/Rekto-/Sigmoidoskopie und Analmanometrie. Defäkografie und MRT des Sphinkterapparates kommen je nach Verdacht ergänzend hinzu.

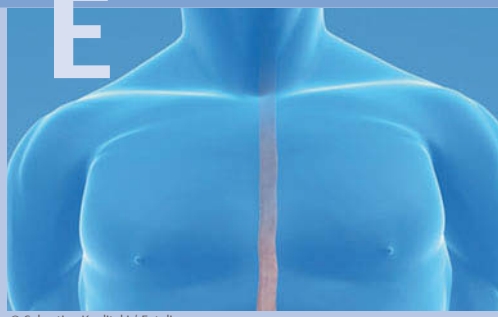
Therapie: Allgemeinmaßnahmen: Stuhlregulierung und pflegerische Maßnahmen. Loperamid und Biofeedback-Training dienen der Kräftigung des M. sphincter ani externus.

Therapie: Die Allgemeinmaßnahmen umfassen Stuhlregulierung und pflegerische Maßnahmen. Antidiarrhoika wie Loperamid erhöhen den Tonus des M. sphincter ani internus. Beckenbodengymnastik und Elektrostimulation sind weniger überzeugend als das Biofeedback-Training, das der Kräftigung der Willkürkontraktion des M. sphincter ani externus dient. Alternativ sind chirurgische Verfahren zur Wiederherstellung der Sphinkterfunktion in Erwägung zu ziehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2 Ösophagus

2.1 Anatomie und Physiologie 489
2.2 Diagnostische Methoden 490
2.3 Funktionelle Motilitätsstörungen 491
2.4 Refluxkrankheit des Ösophagus (GERD) 495
2.5 Ösophagitis 499
2.6 Hiatushernie 500
2.7 Mallory-Weiss- und Boerhaave-Syndrom 501
2.8 Ösophagusdivertikel 502
2.9 Ösophaguskarzinom 503



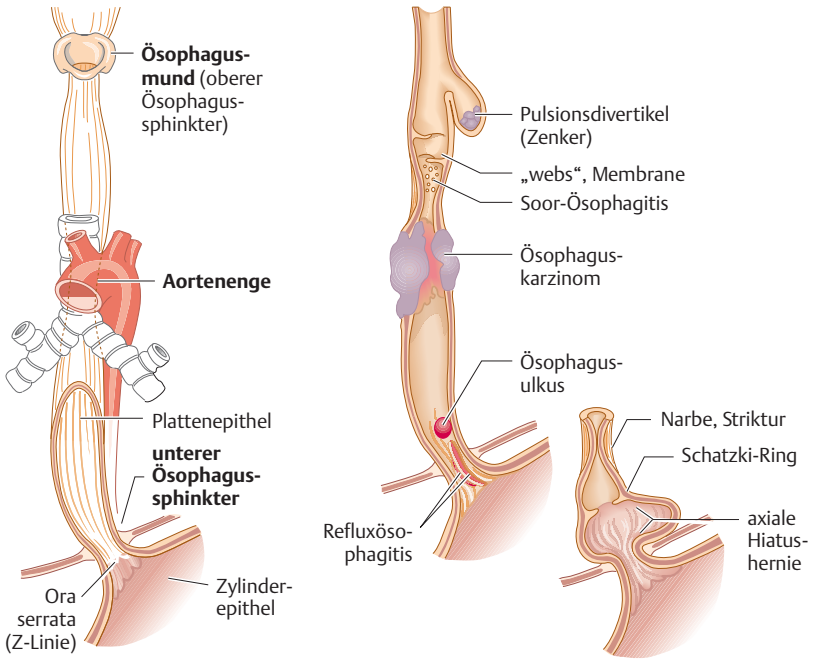
© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

2.1 Anatomie und Physiologie

Anatomie: Der ca. 25 cm lange Ösophagus beginnt in Höhe des Ringknorpels und endet an der Kardia. Der Ösophagus ist bis zur sog. **Ora serrata** (Z-Linie) mit **Plattenepithel** ausgekleidet; die Ora serrata stellt den Übergang zum Zylinderepithel der Kardia dar, sie verläuft 2–3 cm oberhalb der anatomischen Kardia und ist, insbesondere bei einer axialen Hernie, als ringförmige Struktur (Schatzki-Ring) ausgebildet. Die Wand des Ösophagus besteht aus der Mukosa, Submukosa, Muskularis und Adventitia, im Gegensatz zu den anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes fehlt dem Ösophagus der Serosaüberzug.

Als **physiologische Engen** werden der Ösophagusmund (oberer Ösophagussphinkter), die **leichte Einengung in Höhe des Aortenbogens** und der **untere Ösophagussphinkter** bezeichnet (Abb. **E-2.1**).

E-2.1 Physiologische Engen des Ösophagus und mögliche Ursachen einer ösophagealen Dysphagie



a Physiologische Engen.

b Mögliche Ursachen einer ösophagealen Dysphagie.

2.1 Anatomie und Physiologie

Anatomie: Der ca. 25 cm lange Ösophagus reicht vom Ringknorpel bis zur Kardia. Die Auskleidung der Speiseröhre mit **Plattenepithel** reicht bis zur **Ora serrata** (Z-Linie), der Grenze zum Zylinderepithel des Magens.

Die 3 **physiologischen Engen** des Ösophagus zeigt Abb. **E-2.1**.

E-2.1

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Physiologie: Peristaltik und Antirefluxmechanismen: Durch **gerichtete peristaltische Wellen** werden Nahrung und Flüssigkeit in den Magen befördert. Die Kardiamuskulatur verhindert den Reflux von Mageninhalt in den Ösophagus.

Physiologie: Peristaltik und Antirefluxmechanismen: Primäre Aufgabe der Speiseröhre ist der aktive Transport der Nahrung, auch gegen die Schwerkraft, in den Magen (**gerichtete = primäre Peristaltik**). Bei einer Reihe von funktionellen Erkrankungen ist die gerichtete Peristaltik gestört, wobei der Übergang zu organischen Läsionen fließend ist, wenn das Prinzip der „Einbahnstraße" verlassen wird. Sekundäre und tertiäre Peristaltik sind nicht durchlaufend und tragen nicht zur **ösophagealen Clearance** (Transport von Säurereflux wieder zurück in den Magen) bei. Die Kardiamuskulatur verhindert als funktioneller Sphinkter physiologischerweise einen Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre.

2.2 Diagnostische Methoden

2.2.1 Anamnese

Normalerweise spürt der Patient die Nahrungspassage in der Speiseröhre nicht. Wichtige anamnestische Fragen bei V. a. eine Ösophaguserkrankung sind:
Einschluckstörung?
Dysphagie?
Schmerzen?

Wichtige anamnestische Fragen bei V. a. eine Ösophaguserkrankung sind: Einschluckstörung? Dysphagie? Schmerzen?
Normalerweise spürt der Patient die Nahrungspassage in der Speiseröhre nicht. Kommt es zum „Verschlucken", liegt meist eine **„Einschluckstörung"** in Höhe des Ösophagusmundes vor. Hat der Patient das Gefühl, dass die Nahrungspassage nach dem Schluckakt nicht glatt erfolgt (**Dysphagie**), ist das Speiseröhrenlumen eingeengt. **Schmerzen** bei der Nahrungspassage oder zwischen den Mahlzeiten sind ein wichtiger Hinweis auf Motilitätsstörungen. Von der Umwelt wahrgenommener Mundgeruch kann ebenso wie eine verlängerte Nahrungsaufnahme bei den Mahlzeiten oder eine Nahrungsumstellung von fester über breiige zu flüssiger Kost Hinweis auf eine Stase der Nahrung in der Speiseröhre sein. Jede anhaltende Störung der Ösophaguspassage geht mit einem Gewichtsverlust einher.

2.2.2 Apparative Diagnostik

Ösophagoskopie

Prinzip und Indikationen: Endoskopische Inspektion des Ösophagus, bei V. a. Refluxkrankheit, Ösophaguskarzinom.

Prinzip und Indikationen: Endoskopische Inspektion des Ösophagus im Rahmen der Ösophagogastro-Duodenoskopie (ÖGD) und ggf. Entnahme von Gewebeproben mittels Zange bei V. a. Refluxkrankheit, eosinophile Ösophagitis, Ösophagus- bzw. Kardiakarzinom, Odynophagie. Röntgenuntersuchungen (s. u.) sind indiziert, wenn eine ÖGD unmöglich ist (z. B. Stenose) oder zusätzliche Informationen erwartet werden (z. B. Fistel).

Barium-Breischluck (Ösophagusbreipassage)

Prinzip: Darstellung des Schluckaktes der tubulären Speiseröhre und des ösophagealen Übergangs mit Bariumsulfat.

Prinzip: Darstellung des Schluckaktes der tubulären Speiseröhre und des gastro-ösophagealen Übergangs mit Bariumsulfat (röntgenpositives Kontrastmittel) im Liegen, Stehen und in Kopftieflage (= Einfachkontrast), eventuell ergänzt durch eine Buscopan-Hypotonie (durch die i. v. Gabe von Buscopan wird die Peristaltik gehemmt und die glatte Muskulatur weit gestellt). Beim Doppelkontrast werden Luft und CO_2 (röntgennegative Kontrastmittel) zugesetzt, um das Schleimhautrelief besser darstellen zu können.

Indikationen: Schluckstörungen.

Indikationen: Schluckstörungen, V. a. Ösophagus- oder Kardiakarzinom, Kardiomegalie, Achalasie (s. Abb. **E-2.2**).

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Verdacht auf Perforation oder Fistel ist die Anwendung von Barium oder nicht resorbierbarem Kontrastmittel kontraindiziert!

Gastrografinschluck

Prinzip und Indikationen: Ösophagusdarstellung mit wasserlöslichem Kontrastmittel, z. B. bei V. a. ösophagotracheale Fistel.

Prinzip und Indikationen: Darstellung des Ösophagus mit wasserlöslichem Kontrastmittel. Bei Schluckstörungen, insbesondere bei V. a. ösophagotracheale Fistel bzw. bei Z. n. Bougierung oder Dilatation zum Ausschluss einer Perforation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.2.3 Sphinkterfunktionsdiagnostik

E-2.1 Sphinkterfunktionsuntersuchungen

Untersuchung	Prinzip	Indikationen	typische Befunde
Ösophagusmanometrie ▪ **Durchzugsmanometrie)** ▪ **HR Manometrie (high resolution)**	Messung der ösophagealen Druckabläufe mittels mehrerer, zu einer Sonde zusammengefasster Katheter von etwa 5 mm Durchmesser. Der Katheter mit mehreren Öffnungen wird in Abständen von etwa 0,5–1 cm aus dem Magen durch die Sphinkterregion in die Speiseröhre zurückgezogen (Durchzugsmanometrie). Die registrierten Drücke werden aufgezeichnet. Die HR-Manometrie inkl. Impedanzmessung ist genauer und entwickelt sich zunehmend als Goldstandard.	Dysphagie nach Ausschluss einer organischen Stenose Brustschmerz nach Ausschluss einer kardialen Ursache Achalasie vor und nach pneumatischer Kardiadehnung vor Antireflux-Operationen	z. B. erhöhter Sphinkterdruck (> 15 mmHg) bei Achalasie erniedrigter Sphinkterdruck bei Sklerodermie fehlende Peristaltik im oberen Ösophagusdrittel bei Dermatomyositis
Ösophagus-pH-Metrie	Messung der intraösophagealen pH-Werte kontinuierlich über 24 h (24-h-pH-Metrie), über eine pH-Elektrode, die 5 cm oberhalb der Kardia platziert wird. Die Daten werden mithilfe eines batteriebetriebenen tragbaren Aufzeichnungsgerätes gespeichert	Nachweis einer Refluxkrankheit bei negativer Endoskopie V. a. nächtliche Aspiration fehlendes Ansprechen auf eine PPI-Therapie	Pathologisch ist ein pH-Wert < 4 während > 5 % der Messzeit.

2.3 Funktionelle Motilitätsstörungen

2.3.1 Achalasie

▶ **Definition.** Fehlen der schluckreflektorischen Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters bei erhöhtem Ruhedruck und Fehlen einer gerichteten Peristaltik.

▶ Definition.

Epidemiologie: Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

Epidemiologie: Die Achalasie ist selten.

Ätiopathogenese: Der Achalasie liegt eine neuromuskuläre Erkrankung der gesamten Speiseröhre zugrunde, die auf eine partielle parasympathische Denervierung des Plexus myentericus (Auerbach) zurückzuführen ist. Die Ätiologie der häufigeren **primären Achalasie** ist unklar. Es wird eine autoimmune Genese vermutet, die zur Reduktion der inhibitorischen Ganglienzellzahl und somit zur erhöhten cholinergen Stimulation führt. Die seltenere **sekundäre Achalasie** findet sich bei den „Achalasia-like-Syndroms", der Chagas-Krankheit und paraneoplastisch, wenn durch das Tumorwachstum die intramuralen Plexus zerstört wurden (Pseudoachalasie) (Tab. **E-2.2**). Pathogenetisch fehlt die gerichtete (propulsive) Peristaltik, jegliche peristaltische Aktivität läuft simultan ab **(tertiäre Kontraktionen)**. Auf einen Schluckakt hin erschlafft der untere Ösophagussphinkter (UÖS) unzureichend (Kardiospasmus), bei gleichzeitig erhöhtem Ruhedruck. Es resultiert eine Nahrungsretention mit Ausbildung eines Megaösophagus.

Ätiopathogenese: Neuromuskuläre Erkrankung der gesamten Speiseröhre, die auf eine partielle parasympathische Denervierung des Plexus myentericus (Auerbach) zurückzuführen ist. Die Ätiologie der **primären Achalasie** ist unklar, eine **sekundäre Achalasie** findet sich z. B. bei der Chagas-Krankheit und gelegentlich beim Kardiakarzinom (Tab. **E-2.2**).

E-2.2 Ätiologie der Achalasie

primäre Achalasie	sekundäre Achalasie
▪ familiäre oder angeborene Form ▪ idiopathische Form (häufig) – Autoimmunprozess? – virale Infektion?	▪ Achalasia-like-Syndroms – Sarkoidose, Amyloidose, Postvagotomiesyndrom, chronisch-idiopathische Pseudoobstruktion ▪ Chagas-Krankheit (Befall des unteren Ösophagus mit Trypanosoma cruzi; v. a. in Südamerika) ▪ Pseudoachalasie (paraneoplastisch) – Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Bronchuskarzinom, Lymphom

Klinik und Komplikationen: Leitsymptom ist die **Dysphagie für flüssige und feste Speisen,** die sich über Jahre hin entwickelt. Häufig treten **retrosternale Schmerzen** (spontan) und **Regurgitation** unverdauter Nahrung hinzu, nächtlicher Husten kann auf eine Aspiration im Liegen hinweisen (Gefahr der Aspirationspneumonie). Mit zunehmender Ausbildung eines **Megaösophagus** kommt es zu **Gewichtsverlust** (im Spätstadium liegt oft eine ausgeprägte Kachexie vor), da es dem Patienten nicht mehr gelingt, durch Nachtrinken von Flüssigkeit oder Pressmanöver die Nahrung durch die Engstellung der Kardia in den Magen zu befördern. Eine weitere Spätkomplikation ist die Ausbildung eines **Plattenepithelkarzinoms** (s. Tab. **E-2.7**) im mittleren Ösophagusdrittel, das wegen der schon jahrelang bestehenden Dysphagie fast immer zu spät erkannt wird. Das Karzinomrisiko ist um den Faktor 10 höher als bei

Klinik und Komplikationen: Leitsymptom ist die **Dysphagie für flüssige und feste Speisen**. Retrosternalschmerz und Regurgitation unverdauter Nahrung sind häufig (nächtliche Aspiration mit rezidivierenden Bronchopneumonien möglich). Durch fortschreitende Einengung kommt es zum **Megaösophagus** mit Gewichtsverlust, bei kaum noch passierbarer Kardia. Mögliche Spätkomplikation ist die Entwicklung eines **Plattenepithelkarzinoms** der Speiseröhre (Krebsrisiko um den Faktor 10 erhöht, s. Tab. **E-2.7**).

aktiv Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik (Tab. **E-2.3**): Die Diagnose wird mittels **Barium-Breischluck** gesichert (Abb. **E-2.2**). **Endoskopie** und ggf. Endosonografie dienen dem **Ausschluss eines Kardiakarzinoms**.

Manometrisch beweisend sind:
- eine fehlende Erschlaffung des UÖS
- eine Erhöhung des Ruhedrucks
- eine Überempfindlichkeit gegenüber Parasympathomimetika.

Diagnostik: (Tab. **E-2.3**): Die **Anamnese** ist wegweisend, die Diagnose wird röntgenologisch (**„Barium-Breischluck“**) (Tab. **E-2.3**, Abb. **E-2.2**), endoskopisch und manometrisch gesichert. Eine endoskopisch sichtbare Flüssigkeitsretention kann erster Hinweis auf eine Achalasie sein. Die **Endoskopie** (ggf. auch eine Endosonografie) dient primär dem **Ausschluss eines Kardiakarzinoms**.
Die **Ösophagusmanometrie** dient v. a. der Differenzierung zwischen **Achalasie** und **diffusem Ösophagospasmus** (s. u.). **Beweisend** für eine Achalasie sind eine fehlende Erschlaffung des UÖS, eine Erhöhung des Ruhedrucks sowie eine Überempfindlichkeit gegenüber Parasympathomimetika. Die Einteilung erfolgt anhand der Chicago-Klassifikation in 3 Subtypen (amotil, hypomotil, hypermotil).

E-2.3 Diagnostisches Vorgehen und typische Befunde

1. Anamnese und Klinik
- Dysphagie (Beschwerden seit Jahren), Regurgitation, Aspiration, retrosternales Brennen/Druckgefühl
- nächtlicher Husten
- Gewichtsabnahme

2. Radiologie (Barium-Breischluck)
- verzögerte Entleerung
- Stenose im terminalen Ösophagus
- prästenotische Ösophagusdistension (sog. „Sektglasform“)

3. Endoskopie
- dilatierter atonischer Ösophagus
- leicht passierbare „Stenose“ des UÖS
- Flüssigkeits- und Nahrungsretention, „Retentionsösophagitis“ (gelegentlich Soorösophagitis)
- Probeexzisionen zum Ausschluss einer sekundären Achalasie bei Kardiakarzinom!

4. Manometrie
- inkomplette oder fehlende Erschlaffung des UÖS
- fakultativ hyper-/normotoner UÖS-Ruhedruck
- verminderte und verlängerte Kontraktionsamplituden
- simultane und repetitive Kontraktionen (vigorous Achalasie = zu Beginn der Erkrankung)
- amotiler Ösophaguskörper (amotile Form = im Endstadium der Erkrankung)

E-2.2

E-2.2 Megaösophagus bei Achalasie

Differenzialdiagnose: Achalasie – Kardiakarzinom



fast immer Achalasie | Achalasie? Kardiakarzinom? | immer Karzinom

Je nach Ausbildung eines Megaösophagus werden bei der Bariumdarstellung drei Schweregrade unterschieden. Im **Stadium I** ist eine unkoordinierte Motorik (tertiäre Kontraktionen) bei Flüssigkeitsretention, im **Stadium II** eine Dilatation und im **Stadium III** (dekompensierte Achalasie) eine massive Nahrungsretention nachweisbar. Kennzeichnend für alle Stadien ist eine trichterförmige Engstellung des ösophagokardialen Übergangs (Sektglasform) bei Megaösophagus (→) mit fehlendem oder stark verzögertem Übertritt des Kontrastmittels in den Magen.

Differenzialdiagnose: In erster Linie ist an ein Ösophagus- oder Kardiakarzinom zu denken.

Differenzialdiagnose: In erster Linie ist ein Ösophagus- oder Kardiakarzinom auszuschließen, das bei Zerstörung der intramuralen Plexus eine sekundäre Achalasie induzieren kann. Dann bereitet aber die endoskopische Passage in den Magen Probleme und es besteht die Gefahr einer iatrogenen Perforation (z. B. bei Dilatationsbehandlung, Tab. **E-2.4**). Auch seltene Motilitätsstörungen wie der Nussknacker-Ösophagus oder ein hypertensiver UÖS kommen infrage, diese werden manometrisch differenziert.

E-2.4

E-2.4 Differenzierung Achalasie – Ösophagusneoplasie

	Achalasie	Ösophagusneoplasma
spontaner Retrosternalschmerz	ja	nein
rasche Zunahme der Dysphagie	nein	ja
Dysphagie nur für feste Speisen	nein	ja
Besserung bei langsamem Essen	ja	nein
Schmerzen bei Beginn des Essens	nein	ja

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Nifedipin oder Isosorbiddinitrat sind nur im Anfangsstadium hilfreich (senken den Druck im UÖS) und zeigen schlechte Langzeitresultate.

Die Therapie der Wahl ist heutzutage die **endoskopische Ballondilatation** des eng gestellten Kardiasegments oder die **operative Heller-Myotomie** (laparoskopische Längsspaltung der Sphinktermuskulatur). Die endoskopische pneumatische Dilatation führt in bis zu 90 % der Fälle zum Erfolg und kann in Intervallen wiederholt werden. Das Perforationsrisiko liegt bei ca. 1 %, daher ist immer eine nachfolgende radiologische Kontrolle mit wasserlöslichem Kontrastmittel notwendig (Abb. **E-2.3**).

Die laparoskopische Myotomie nach Heller zeigt bessere Langzeitresultate, ist jedoch häufiger mit einer postoperativen Refluxerkrankung (ca. 10 %) assoziiert, weswegen der Eingriff häufig in Kombination mit einer Antirefluxplastik (Fundoplikatio) durchgeführt wird.

Als vielversprechend erweist sich die **perorale endoskopische Myotomie (POEM)** als neues Verfahren. In Intubationsnarkose und unter CO_2-Insufflation erfolgt eine endoskopische Mukosektomie mit Schaffung eines submukösen Tunnels und anschließender endoskopischer Myotomie. Der Eingriff verspricht gute Langzeitresultate bei geringem Operationstrauma und niedriger Rate an postinterventioneller Refluxerkrankung.

Für Patienten mit hoher Komorbidität besteht die Möglichkeit der **endoskopischen Injektion von Botulinumtoxin** als Alternative. Endoskopisch erfolgt eine 4-Quadranten-Injektion mit Botulinumtoxin, welches die Acetylcholinfreisetzung hemmt und dadurch den Sphinktertonus senkt. Der Effekt hält etwa 6–12 Monate an und muss bei Bedarf wiederholt werden, die Wirkung lässt jedoch bei wiederholter Anwendung nach.

Therapie: Nifedipin und Nitrate sind nur im Anfangsstadium hilfreich. Therapie der Wahl ist die **endoskopische pneumatische Dilatation** (Abb. **E-2.3**) oder die operative **Heller-Myotomie** (laparoskopische Längsspaltung der Sphinktermuskulatur). Die **perorale endoskopische Myotomie (POEM)** ist als neues Verfahren noch nicht überall etabliert.

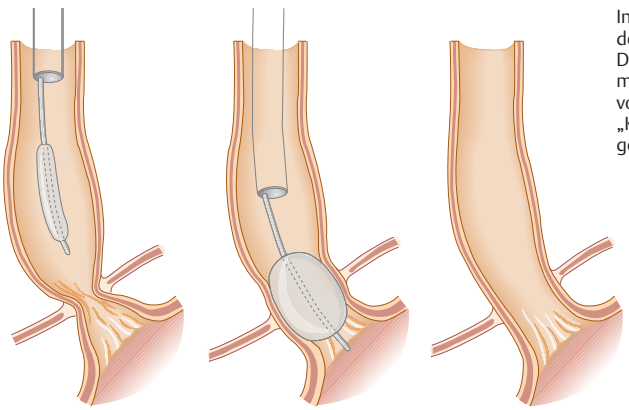
Bei Patienten mit **hohem Operationsrisiko** kann endoskopisch auch **Botulinumtoxin** injiziert werden. Der Effekt hält etwa 6–12 Monate an.

► Merke. Wegen der Gefahr eines sich entwickelnden Plattenepithelkarzinoms sollten endoskopische Kontrolluntersuchungen des Ösophagus in Abständen von 3–5 Jahren durchgeführt werden.

► Merke.

⊙ E-2.3 Mechanische Aufweitung der Kardiamuskulatur mit einem pneumatischen Dilatator

⊙ E-2.3



In der Regel wird mit dem Dilatator bei einem Druck von 300 mmHg mehrfach (im Abstand von einigen Tagen) eine „Kardiasprengung" vorgenommen.

► Klinischer Fall. Der 74-jährige Patient klagte seit seinem 38. Lebensjahr über Schluckbeschwerden sowohl für flüssige wie für feste Speisen. Gelegentlich traten krampfartige retrosternale Schmerzen auf. Mit 45 Jahren wurde röntgenologisch eine Achalasie diagnostiziert und eine pneumatische Dehnung vorgenommen. Diese Therapie wurde mehrfach im Abstand von einigen Jahren wiederholt, letztmals vor 8 Jahren.

Bei einer Röntgenaufnahme vor einigen Wochen wegen anhaltenden Gewichtsverlusts fand sich ein mit Speisen gefüllter Megaösophagus. Endoskopisch konnte ein ausgedehntes, zentral nekrotisch zerfallendes Plattenepithelkarzinom in Ösophagusmitte bei unverändert bestehender Achalasie mit Flüssigkeits- und Nahrungsretention nachgewiesen werden. Im CT fanden sich vergrößerte Hiluslymphknoten und sonografisch Lebermetastasen.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.3.2 Diffuser idiopathischer Ösophagusspasmus und hyperkontraktiler Ösophagus

2.3.2 Diffuser idiopathischer Ösophagusspasmus und hyperkontraktiler Ösophagus

▶ Definition.

▶ Definition. Spastische Kontraktionen des Ösophagus **(diffuser Ösophagusspasmus)** bzw. verstärkte und verlängerte Ösophaguskontraktionen **(hyperkontraktiler Ösophagus, sog. Nussknacker-Ösophagus)** lösen plötzlich einsetzende, heftige retrosternale Schmerzen in Verbindung mit einer Dysphagie aus.

Epidemiologie: Beide Erkrankungen betreffen meist ältere Menschen.

Ätiopathogenese: Die Ursache der spastischen Kontraktionen ist unklar. Simultan ablaufende Kontraktionen mit hoher Amplitude bei unauffälligem UÖS (DD Achalasie) können zu einer Boluseinklemmung führen. Es bestehen fließende Übergänge zum hyperkontraktilen Ösophagus.

Ätiopathogenese: Die Ursache der spastischen Kontraktionen, die zur Ausbildung von epiphrenischen Divertikeln (S. 502) führen können, ist unklar. Der UÖS erschlafft im Gegensatz zur Achalasie regelrecht. Im Korpusteil der Speiseröhre finden sich abnorm kräftige und lang anhaltende, simultan ablaufende Kontraktionen, die zu einer Boluseinklemmung führen können. Im unteren und mittleren Ösophagusdrittel lässt sich eine Hypertrophie der glatten Muskulatur nachweisen, die Nahrungspassage in den Magen wird letztlich jedoch nicht behindert. Offensichtlich bestehen fließende Übergänge zum hyperkontraktilen Ösophagus.

Klinik: Anfallsartig auftretende **retrosternale Schmerzen**, in 50 % während der Nahrungsaufnahme sowie **Dysphagie** (häufig nach kalten Getränken) sind kennzeichnend.

Klinik: Die Patienten klagen über **Schluckbeschwerden** und anfallsartige **retrosternale Schmerzen**, die in der Hälfte der Fälle während der Nahrungsaufnahme (häufig nach kalten Getränken) auftreten. Gelegentlich kommt es beim diffusen Ösophagusspasmus zu einer Boluseinklemmung mit konsekutiver Aphagie, selten zu Gewichtsverlust (bedingt durch die Angst vor Schmerzen bei Nahrungsaufnahme).

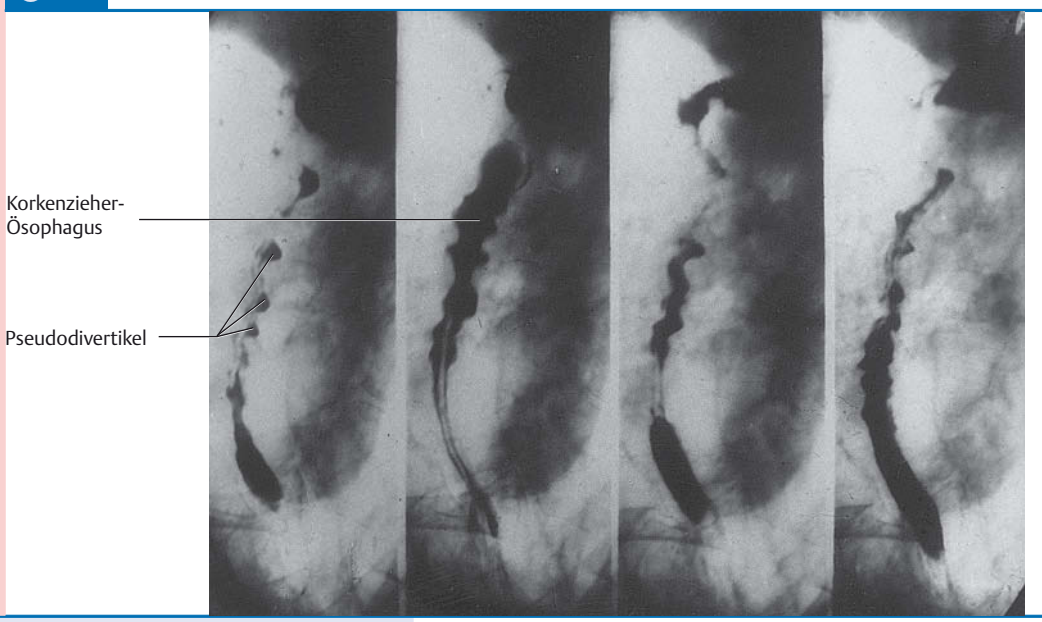
▶ Merke.

▶ Merke. Bei allen Patienten mit unklaren retrosternalen Schmerzen und unauffälligem Belastungs-EKG bzw. Koronarangiogramm muss an einen idiopathischen diffusen Ösophagusspasmus und einen Nussknacker-Ösophagus gedacht werden.

Diagnostik: Im Anfall findet sich beim **diffusen Ösophagusspasmus** röntgenologisch das Bild der **Pseudodivertikulose** oder des **Korkenzieher-Ösophagus** (Abb. **E-2.4**). Beweisend ist die **Ösophagusmanometrie** (abnorm hohe Drücke bei normaler Sphinktererschlaffung). Der **Nussknacker-Ösophagus** zeigt abnorm hohe Amplituden bei erhaltener Peristaltik.

Diagnostik: Da die Beschwerden nur intermittierend auftreten, kann die **Ösophagusbreipassage** unauffällig sein. Im Anfall findet sich beim **diffusen Ösophagusspasmus** das Bild der **Pseudodivertikulose** oder des **Korkenzieher-Ösophagus** (Abb. **E-2.4**), wobei die spastischen Kontraktionen durch Parasympathomimetika provoziert werden können. Endoskopisch muss ein tumoröser Prozess ausgeschlossen werden. Die endgültige Diagnose wird **manometrisch** gestellt: bei der Druckmessung findet man abnorm hohe, lang anhaltende Werte simultan ablaufender Kontraktionen bei normaler Sphinktererschlaffung. Beim **Nussknacker-Ösophagus** finden sich abnorm hohe Amplituden bei erhaltener Peristaltik.

E-2.4 Korkenzieher-Ösophagus (Pseudodivertikulose) bei diffusem idiopathischem Ösophagusspasmus (Barium-Breischluck)



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: In erster Linie ist differenzialdiagnostisch an eine hypermotile Form der Achalasie zu denken. Die Unterscheidung ist manometrisch möglich (fehlende Sphinktererschlaffung bei Achalasie). Ein akutes Koronarsyndrom sowie ein Kardiakarzinom sind auszuschließen.

Therapie: Die anfallsartig auftretenden Schmerzen lassen sich durch Spasmolytika (z. B. Buscopan) kupieren, Nitropräparate (z. B. Isoket) oder Kalziumantagonisten (z. B. Dilzem) werden prophylaktisch 30 Minuten vor Nahrungsaufnahme empfohlen. Bei einer Boluseinklemmung wirken meist Butylscopolaminiumbromid (z. B. Buscopan) oder Glukagon i. v. Alternativ kann die Gabe von Phosphodiesterase-Hemmern wie Sildenafil erwogen oder endoskopische Botulinumtoxin-Injektionen verabreicht werden. Eventuell kann auch eine POEM (perorale endoskopische Myotomie) mit Längsspaltung durchgeführt werden.

Differenzialdiagnose: Sie umfasst die hypermotile Form der Achalasie, eine Angina pectoris und das Kardiakarzinom.

Therapie: Zur Prophylaxe wird die regelmäßige Einnahme von Nitrolangzeitpräparaten oder Kalziumantagonisten 30 Minuten vor Nahrungsaufnahme empfohlen. Alternativ Gabe von Phosphodiesterase-Hemmern wie Sildenafil oder Botulinumtoxin-Injektionen. Bei einer Bolusobstruktion: Butylscopolaminiumbromid (z. B. Buscopan) oder Glukagon i. v.

2.4 Refluxkrankheit des Ösophagus (GERD)

2.4 Refluxkrankheit des Ösophagus

▶ Definition. Ein pathologischer Reflux (zu häufig, zu lange) von Mageninhalt in die Speiseröhre führt zur **gastroösophagealen Refluxkrankheit** (GERD = **g**astro**e**sophageal **r**eflux **d**isease). Der Begriff umfasst die erosive Refluxösophagitis (ERD), nicht erosive Refluxösophagitis (NERD), den hypertensiven Ösophagus mit refluxbedingtem Sodbrennen und den Barrett-Ösophagus.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz dieser in Schüben verlaufenden Krankheit nimmt mit dem Alter zu. Ca. ¼ der „gesunden" Bevölkerung leidet an einer Refluxkrankheit, davon entwickeln wiederum 10 % eine Refluxösophagitis.

Epidemiologie: Die Refluxkrankheit nimmt mit dem Alter zu, sie verläuft in Schüben.

Ätiopathogenese: (Tab. **E-2.5**):
Bis zu einem gewissen Grad ist Reflux von Mageninhalt physiologisch. Ursache eines gesteigerten Refluxes ist eine Insuffizienz des UÖS (Kardia). Dieser resultiert aus einem **Verlust der Druckbarriere** zwischen dem Hochdrucksystem Abdomen und dem Niederdrucksystem Thorax. Die Refluxkrankheit geht immer mit **Motilitätsstörungen** einher, das heißt, das Refluat wird nur verzögert durch die peristaltische Aktivität wieder in den Magen befördert (**gestörte ösophageale Clearance**). Diese sekundären Motilitätsstörungen führen zum Leitsymptom Sodbrennen. Der in erster Linie **nachts** auftretende Reflux bei **erhöhter Schleimhautempfindlichkeit** gegenüber aggressiven Noxen führt zu Epithelschädigungen des Ösophagus bis hin zu Ulzera.
Bei 95 % aller Patienten mit einer Refluxkrankheit findet sich eine Hiatushernie. Auch bei Patienten mit Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung findet sich oft ein pathologischer Reflux (kann eine reflektorische Bronchokonstriktion auslösen).

Ätiopathogenese (Tab. **E-2.5**): Eine Überempfindlichkeit der Speiseröhre gegenüber aggressiven Noxen bedingt **Epitheldefekte im Rahmen des pathologischen Refluxes**. Voraussetzung ist ein **Verlust der Druckbarriere** zwischen dem Hochdrucksystem Abdomen und dem Niederdrucksystem Thorax durch eine **Insuffizienz des UÖS**. Die Refluxkrankheit geht immer mit **Motilitätsstörungen** einher (**gestörte ösophageale Clearance**).
Bei 95 % aller Patienten mit Refluxkrankheit findet sich eine Hiatushernie.

E-2.5 Ursachen und Auslöser von Reflux

Faktoren, welche die primäre (idiopathische) Refluxkrankheit verstärken oder auslösen
▪ Presbyösophagus (Motilitätsstörung des Ösophagus im Alter)
▪ Schwächung des Sphinkters durch Medikamente (z. B. Azetylsalizylsäure, Anticholinergika, Koronardilatanzien), Nahrungs- und Genussmittel (z. B. Fett, Nikotin, Gewürze, Pfefferminztee, Fruchtsäfte, konzentrierter Alkohol)
▪ Schwächung des Sphinkters durch endogene Hormone (z. B. Schwangerschaft)
▪ Überforderung des Sphinkters durch einen hohen Abdominaldruck (z. B. Adipositas [70 % der Refluxkranken], Obstipation, Aszites, Schwangerschaft)
▪ psychische Faktoren („Stress")
Ursachen einer sekundären Refluxkrankheit
▪ Zerstörung des Sphinkters durch operative Eingriffe (z. B. Heller-Myotomie oder Resektion der Kardia)
▪ Schwächung bzw. Zerstörung des Sphinkters bei internistischen Erkrankungen (z. B. Sklerodermie)
▪ Magenstase nach Operationen oder bei Pylorusstenose oder Duodenalstenose
▪ Erkrankungen mit lang dauerndem massivem Erbrechen (z. B. Hyperemesis gravidarum)
▪ Unreife des Sphinkterapparates bei Frühgeborenen
Grenzfälle primäre/sekundäre Refluxkrankheit
▪ ungünstige Körperhaltung (z. B. Immobilisation in Rückenlage)
▪ Intubation des Magens mit Ernährungssonde

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Sodbrennen, vermehrtes Aufstoßen und **epigastrischer Schmerz** gelten als Leitsymptome, die durch verschiedene Faktoren (z. B. Liegen) verstärkt werden (Tab. **E-2.5**). Ein refluxbedingter **Spasmus** der Speiseröhrenmuskulatur kann zu anfallsartigen **retrosternalen Schmerzen** führen.

Klinik: Leitsymptome sind **Sodbrennen, vermehrtes Aufstoßen bzw. Aerophagie** (Verschlucken großer Mengen Luft, die durch Rülpsen wieder entweichen) und **epigastrischer Schmerz,** die z. B. durch Liegen, Nahrungsaufnahme, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Stress verstärkt werden können (s. Tab. **E-2.5**). Anfallsartige **retrosternale Schmerzen** (nicht kardialer Thoraxschmerz) können durch einen refluxbedingten **Spasmus** der Speiseröhrenmuskulatur bedingt sein. Eine chronische Laryngitis, chronischer Husten und rezidivierende Pneumonien (refluxassoziierte Atemwegserkrankungen) können Ausdruck eines nächtlichen Refluxes sein.

► Merke.

► Merke. Ein Symptomwandel mit **zunehmenden dysphagischen Beschwerden** weist auf **Komplikationen der Refluxkrankheit** hin (z. B. Ausbildung einer Striktur).

Komplikationen:
- peptische Striktur
- marginales Ulkus
- Endobrachyösophagus, sog. Barrett-Syndrom, Barrett-Ösophagus (S. 503)
- Adenokarzinom.

Komplikationen: Hierzu zählen die **peptische Striktur**, das **marginale Ulkus** an der Grenze zwischen Platten- und Zylinderepithel (Übergangsulkus) und der **Endobrachyösophagus** (Zylinderzellmetaplasie, auch Barrett-Syndrom oder Barrett-Ösophagus (S. 503) genannt), auf dessen Boden sich zum einen ein Ulkusleiden (Barrett-Ulkus), zum anderen nach Jahren ein **Adenokarzinom** entwickeln kann.

► Merke.

► Merke. Man kann davon ausgehen, dass von 1000 Patienten mit Refluxsymptomen 100 eine Refluxösophagitis, 10 ein Barrett-Syndrom und einer ein Adenokarzinom entwickeln (Zehner-Regel).

90 % aller Patienten mit Endobrachyösophagus werden zufällig anlässlich einer endoskopischen Untersuchung entdeckt, weisen jedoch anamnestisch eine lange zurückliegende Refluxsymptomatik auf.

► Merke.

► Merke. In einem Endobrachyösophagus kann sich ein Ulkus, aber viele Jahre später auch ein Adenokarzinom entwickeln.

Als schwerste Komplikation kann es beim **marginalen oder Barrett-Ulkus** zu massiven Blutungen und zur Perforation kommen.

Blutungen aus einer Refluxösophagitis sind selten und machen sich durch Kaffeesatzerbrechen bemerkbar; beim marginalen Ulkus und beim Barrett-Ulkus sind massive Blutungen oder eine Perforation des Geschwürs in ein Nachbarorgan möglich.

Diagnostik: Die Diagnose einer GERD kann bei Angabe typischer Symptome (Reflux, Aufstoßen, Regurgitation) ohne Endoskopie gestellt werden, da ca. 50 % der Patienten eine NERD aufweisen und endoskopisch keine Auffälligkeiten zeigen.

Diagnostik: Nach aktueller Leitlinie kann bei Vorliegen typischer Symptome (Reflux, Aufstoßen, Regurgitation) zur Diagnose einer GERD auf die Endoskopie verzichtet werden. Endoskopisch werden bei der GERD eine nicht erosive, endoskopisch negative Form (**NERD**) und eine erosive Form (**ERD**), dem alten Begriff der Refluxösophagitis entsprechend, unterschieden. Da ca. 50 % aller Patienten mit GERD eine nicht erosive Refluxkrankheit aufweisen, liefert die unauffällige Endoskopie hier keinen diagnostischen Ausschluss. Eine Endoskopie ist jedoch bei atypischen Beschwerden (Dysphagie, Odynophagie, Reizhusten, Globusgefühl) immer indiziert. Der Goldstandard zur Diagnose einer GERD bei atypischen Beschwerden und unauffälliger Endoskopie ist die 24-h-pH-Metrie mit Impedanzmessung. Spezialuntersuchungen wie hr-Manometrie und Szintigrafie (Tab. **E-2.1**) dienen zumeist präoperativen Fragestellungen (v. a. vor Fundoplicatio) und tragen wenig zur Diagnosefindung bei. Die früher empfohlene 1-wöchige Probetherapie mit PPI zur Diagnostik einer GERD ist mittlerweile obsolet.
Viele Patienten haben eine jahrelange Anamnese; die typischen klinischen Symptome sind in der Regel wegweisend, körperliche Untersuchung und Labordiagnostik meist unauffällig.

► Merke.

► Merke. Grundsätzlich sind zwei Fragen zu beantworten:
1. Besteht ein pathologischer Reflux?
2. Hat der Reflux die Ösophaguswand geschädigt?

Veränderungen der Ösophagusmukosa sind nur **endoskopisch** fassbar. Eine Endoskopie sollte immer bei Angabe suspekter Symptome wie z. B. Dysphagie, Blutungen, unfreiwilligem Gewichtsverlust oder langjährigem Verlauf erfolgen.

- **Einteilungen:** Gemäß dem endoskopischen Befund wird die Refluxösophagitis nach **Savary und Miller** in **4 Schweregrade** eingeteilt (Abb. **E-2.5**). Zur **Los-Angeles-Klassifikation** s. Abb. **E-2.6**.

Die Auswirkungen des pathologischen Refluxes auf die Ösophagusschleimhaut sind nur **endoskopisch** verifizierbar.

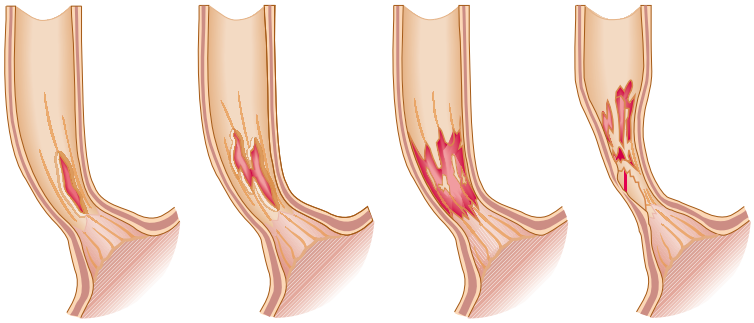
- **Einteilungen:** Die **ERD** wird nach **Savary und Miller** in **4 Schweregrade** eingeteilt (Abb. **E-2.5**). Eine neuere Einteilung der Refluxkrankheit, die **Los-Angeles-Klassifikation** (Abb. **E-2.6**), orientiert sich an der Größe der Erosionen und dem zirkumferenziellen Befall. Es findet auch die **MUSE-Klassifikation** (M = Metaplasie, U = Ulkus, S = Striktur, E = Erosion) Anwendung, die im Gegensatz zur Los-Angeles-Klassifikation auch die Komplikationen der Refluxkrankheit berücksichtigt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-2.5 Einteilung der Refluxkrankheit in 4 Schweregrade (nach Savary und Miller)

E-2.5



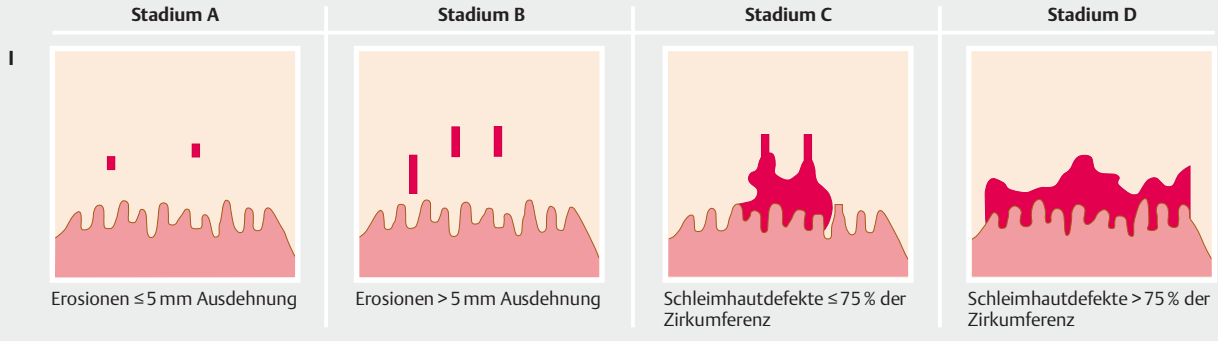
Stadium I: Erosionen auf Faltenkämmen

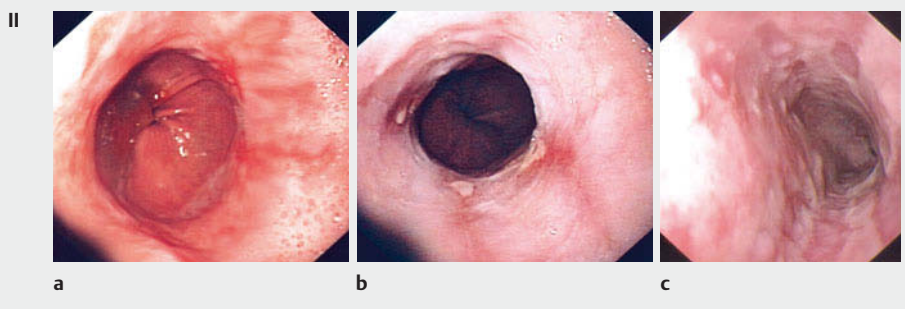
Stadium II: Erosionen auf Faltenkämmen und -tälern

Stadium III: die ganze Zirkumferenz betreffend

Stadium IV: (Komplikationsstadium) peptische Strikturen, Ulzerationen, Endobrachyösophagus

E-2.6 LA-Klassifikationssystem der Refluxkrankheit ERD und korrelierende klinisch-endoskopische Befunde





I. LA-Klassifikationssystem der endoskopischen Einteilung der Refluxösophagitis.
II. Klinisch endoskopische Befunde entsprechend der LA-Klassifikation.
a Refluxösophagitis 1. Grades (Los Angeles A) mit fleckförmiger Rötung (hier durch alkalischen Reflux bedingt).
b Refluxösophagitis 2. Grades (Los Angeles B) mit fibrinbedeckten Ulzerationen.
c Refluxösophagitis 3. Grades (Los Angeles D) mit ausgedehnten Nekrosestraßen und beginnender peptischer Striktur.

► Merke. Es besteht keine Korrelation zwischen endoskopischem Befund und Ausmaß der Beschwerden.

► Merke.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch kommen **nicht refluxbedingte Ösophagitiden** in Betracht. Stehen nur retrosternale Schmerzen im Vordergrund, ist an einen diffusen Ösophagospasmus, einen Nussknacker-Ösophagus (hyperkontraktiler Ösophagus) und eine KHK zu denken.

Differenzialdiagnose: Bei primär retrosternalen Schmerzen: diffuser Ösophagospasmus, KHK.

Therapie: In erste Linie geht es darum, den Reflux zu reduzieren (Tab. **E-2.6**) und das aggressive Potenzial des Refluats medikamentös zu neutralisieren. Weiterhin sollen die Verschlusskraft des Sphinkters gestärkt (medikamentös und/oder operativ) sowie sphinkterschädigende Maßnahmen (Tab. **E-2.6**) vermieden werden.

Therapie: Neben Allgemeinmaßnahmen (Tab. **E-2.6**) muss das Refluat medikamentös neutralisiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-2.6 Allgemeine Maßnahmen zur Behandlung der Refluxkrankheit

- Gewichtsreduktion
- Schlafen mit erhöhtem Oberkörper
- Nikotinabstinenz
- Verzicht auf hochprozentige alkoholische Getränke
- fett- und kohlenhydratarme, eiweißreiche Kost
- keine einengende Kleidung (Gürtel, Korsett) tragen
- Verzicht auf Abendmahlzeit
- Vermeidung von Stress
- Obstipationstherapie bzw. -prophylaxe
- Verzicht auf sphinkterdrucksenkende Medikamente (z. B. Anticholinergika, Spasmolytika, Karminativa, Nitropräparate, Kalziumantagonisten, orale Kontrazeptiva)

▪ medikamentöse Therapie:
Mittel der Wahl sind **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)**.

Bei typischen Refluxbeschwerden kann auf eine Endoskopie verzichtet und eine empirische 4-wöchige PPI-Therapie in Standarddosis durchgeführt werden. Ein Therapieansprechen ist beweisend für eine GERD. Bei erfolgter Endoskopie wird eine ERD je nach Schweregrad für 4–8 Wochen mit PPI (einfache Standarddosis) behandelt und eine NERD für 4 Wochen mit PPI in halber Standarddosis.

Bei schweren Formen der **ERD** ist zunächst eine 8-wöchige Behandlung mit PPI in Standarddosis und anschließend eine Langzeittherapie erforderlich (Abb. **E-2.7**).

▶ Merke.

▪ medikamentöse Therapie:
Mittel der Wahl sind **Protonenpumpeninhibitoren (PPI)**, die sowohl bei der NERD als auch bei der ERD zum Einsatz kommen. Antazida dienen der zusätzlichen, symptomatischen Therapie. H_2-Blocker haben kaum noch einen klinischen Stellenwert bei der Refluxerkrankung.

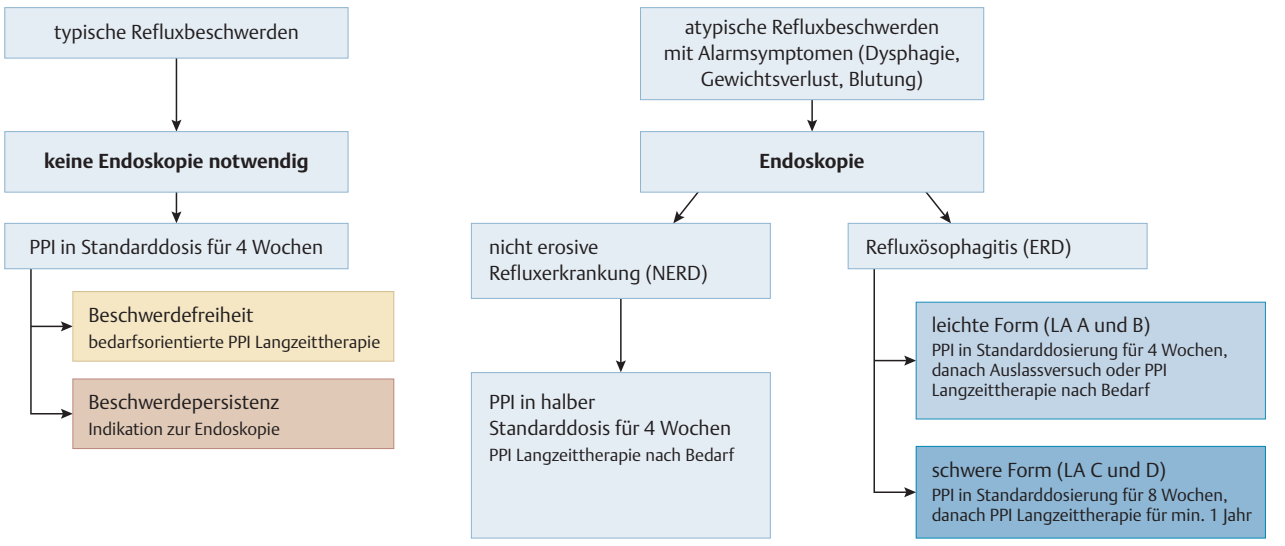
Bei typischen Refluxbeschwerden (Sodbrennen, Regurgitation, Aufstoßen) kann auf eine Endoskopie verzichtet werden und eine empirische 4-wöchige PPI-Therapie in einfacher Standarddosis durchgeführt werden. Ein Therapieansprechen ist beweisend für die Diagnose einer GERD. Die Endoskopie liefert in dieser Situation keinen zusätzlichen Nutzen, weil die Therapie von ERD und NERD ähnlich sind, das Karzinomrisiko niedrig ist (0,25 %/J) und der endoskopische Befund nicht mit den klinischen Beschwerden korreliert. Eine Langzeit-PPI-Therapie erfolgt bedarfsorientiert. Bei fehlendem therapeutischem Ansprechen ist eine Endoskopie indiziert.

Bei Refluxbeschwerden und endoskopischen Nachweis einer NERD wird eine PPI-Therapie für 4 Wochen in halber Standarddosis empfohlen. Bei fehlendem Ansprechen kann die Therapiedauer verlängert oder die PPI-Dosis erhöht werden. Tritt keine Besserung ein, ist eine Endoskopie mit Biopsien bzw. erweiterte Diagnostik (24-h-pH-Metrie mit Impedanzmessung) notwendig.

Bei endoskopischer Diagnose einer ERD sollte bei leichter Refluxösophagitis (Los-Angeles-Klassifikation A, B) eine PPI-Therapie für 4 Wochen in einfacher Standarddosis und bei schwerer Refluxösophagitis (Los-Angeles-Klassifikation C, D) für 8 Wochen erfolgen. Eine Langzeit-PPI-Therapie **kann** bei leichter Refluxösophagitis erfolgen (bedarfsorientiert, kontinuierlich) und **sollte** bei schwergradiger Refluxösophagitis für mind. 1 Jahr erfolgen (Abb. **E-2.7**).

▶ Merke. In den meisten Fällen ist eine Langzeittherapie der Refluxkrankheit erforderlich: bei NERD und leichten ERD meist in Form einer Bedarfstherapie, bei schwerer ERD für min. 1 Jahr mit evtl. Dosisreduktion.

E-2.7 Diagnostik und Therapie der Refluxkrankheit (GERD)



PPI-Standarddosierungen (äquipotente Dosen):						
	Omeprazol (Antra, Generika):	20 mg	Lansoprazol (Agopton, Lanzor):	30 mg	Pantoprazol (Pantozol, Rifun):	40 mg
	Rabeprazol (Pariet):	20 mg	Esomeprazol (Nexium mups):	40 mg		

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▪ **operative Therapie:**
Spricht der Refluxkranke auf eine konservative Therapie nicht an oder treten Komplikationen auf (z. B. Volumenreflux mit Aspirationspneumonie), sollte **operativ** vorgegangen werden, wobei die **laparoskopische Fundoplikatio** nach Nissen bzw. Toupet als Verfahren der Wahl gilt, s. zu möglichen Komplikationen nach Fundoplicatio (S. 535). Insgesamt ist eine operative Intervention jedoch nur selten erforderlich. **Endoskopische Antirefluxverfahren** lieferten enttäuschende Langzeitergebnisse und haben sich bislang nicht durchgesetzt.

Verlauf und Prognose: Die Prognose der Refluxkrankheit (GERD) ist günstig.

▶ Merke. Die Refluxkrankheit der Speiseröhre verläuft nicht progressiv, das heißt NERD bleibt NERD und ein Fortschreiten einer Refluxösophagitis über mehrere Schweregrade ist die große Ausnahme.

Die Refluxösophagitis kann ohne Narbenbildung durch Regeneration des Plattenepithels ausheilen. Nicht selten findet sich jedoch, v. a. in fortgeschrittenen Stadien, ein Ersatz des zerstörten Plattenepithels, ausgehend von der Basalzellschicht, durch ein spezialisiertes Zylinderepithel (**Barrett-Syndrom**), das als Präkanzerose für ein Adenokarzinom der Speiseröhre gilt. Eine präventive PPI-Therapie ist nicht wirksam, weil chronisch-entzündliche Mukosaveränderungen davon unbeeinflusst bleiben.
Zusammen mit der hochauflösenden Videoendoskopie und typischen Histologie wird die Diagnose eines **Barrett-Ösophagus** gestellt. Makroskopisch erfolgt die Einteilung in einen Short- (< 3 cm) und Long-Segment-Barrett-Ösophagus (> 3 cm), welche mittlerweile von der Prag-Klassifikation abgelöst wurde. Endoskopisch ist die Entnahme von 4-Quadranten-Biopsien alle 1–2 cm notwendig. Makroskopisch suspekte Areale der Barrettschleimhaut sollten bei histologischem Nachweis einer **intraepithelialen Neoplasie** (IEN – niedrig als auch hochgradig) endoskopisch reseziert werden. Findet sich in der makroskopisch unauffälligen Barrettschleimhaut eine niedriggradige IEN, so kann eine Verlaufskontrolle in 6 Monaten erfolgen. Bei Nachweis einer hochgradigen IEN, die sich im Rahmen einer zweiten Endoskopie aufgrund fehlender makroskopischer Auffälligkeit nicht lokalisieren lässt, sollte eine Radiofrequenzablation erfolgen. Adenokarzinome (Frühkarzinome) des Barrett-Ösophagus können bis zur oberflächlichen Submukosainfiltration endoskopisch mittels Mukosaresektion (EMR) bzw. Submukosadissektion (ESD) abgetragen werden. Bei tieferer Infiltration ist eine chirurgische Ösophagusresektion notwendig.
Eine Kontrollendoskopie des Barrett-Ösophagus ohne Neoplasie sollte nach 1 Jahr erfolgen und bei unauffälligem Befund alle 3–4 Jahre. Bei Nachweis einer niedriggradigen IEN ist eine Kontrollendoskopie nach 6 Monaten und anschließend jährlich indiziert. Bei endoskopisch abgetragener hochgradiger IEN oder einem Frühkarzinom ist eine Kontrolle nach 3 Monaten und dann halbjährlich für 2 Jahre indiziert. Anschließend jedes Jahr.

2.5 Ösophagitis

▶ Definition. Entzündliche Veränderung der Speiseröhre, die akut oder chronisch verlaufen kann.

Ursachen: Gehäuftes Auftreten bei **immundefizienten Patienten** als Folge von Immunsuppressiva, Zytostatika-Therapie bei Tumor- oder AIDS-Patienten im Rahmen einer infektiösen Genese (v. a. **Candida-albicans**-Besiedlung oder auch z. B. durch Herpes- oder Zytomegalieviren).
Eine Manifestation ist auch durch diverse **Systemerkrankungen** wie Sarkoidose oder Morbus Crohn möglich. **Verätzungen** mit Säuren oder Laugen in suizidaler Absicht oder **medikamentös toxische** Ulzerationen (z. B. durch Tetrazykline, Bisphosphonate oder Clomethiazol) sind weitere Ursachen. Darüber hinaus kann ein chronischer Reflux von Magensaft (S. 495) sowie Alkoholabusus zu Ulzerationen führen oder eine Strahlentherapie eine radiogene Ösophagitis hervorrufen. Zudem kann eine **eosinophile Ösophagitis** ursächlich sein, die z. B. durch Nahrungsmittelallergene ausgelöst werden kann (Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt).

▪ **operative Therapie:**
Bei Versagen der konservativen Therapie oder Komplikationen (z. B. Aspirationspneumonie): **Operation.** Verfahren der Wahl ist die **laparoskopische Fundoplicatio** nach Nissen, s. zu Komplikationen nach Fundoplicatio (S. 535). **Endoskopische Antirefluxverfahren** (z. B. Radiofrequenzablation, endoskopische Nahtverfahren) haben sich überwiegend nicht bewährt.
Verlauf und Prognose:

▶ Merke.

Ein Ersatz des Plattenepithels durch Zylinderepithel (**Barrett-Syndrom**) gilt als präkanzeröse Kondition für ein Adenokarzinom der Speiseröhre. Endoskopische **Verlaufskontrollen** bei Patienten mit Barrett-Ösophagus sollten in Abhängigkeit von intraepithelialen Neoplasien (IEN) und der Länge des Barrett-Ösophagus erfolgen (Näheres s. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten www.dgvs.de).

2.5 Ösophagitis

▶ Definition.

Ursachen: Gehäuftes Auftreten bei **immundefizienten Patienten** als Folge von Immunsuppressiva, Zytostatika-Therapie bei Tumor- oder AIDS-Patienten (= infektiöse Ösophagitis, oft durch Candida albicans oder auch HSV oder CMV). Weiterhin können **Chemikalien** (z. B. Verätzungen) oder **Medikamente** (z. B. Tetrazykline) sowie eine **eosinophile Ösophagitis** (z. B. bei Nahrungsmittelallergien) ursächlich sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Dysphagie mit Bolusobstruktion, Gewichtsabnahme und retrosternale Schmerzen zählen zu den Leitsymptomen. Eine Abgrenzung zur Refluxerkrankung gelingt nur endoskopisch.

Klinik: Leitsymptome sind die Dysphagie mit Bolusobstruktion, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, retrosternale Schmerzen und oft Erbrechen. Eine Abgrenzung zur Refluxerkrankung gelingt nur endoskopisch. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine lokal, infektiöse Ösophagitis mit Candida bis zur endogenen systemischen Infektion mit Vollbild einer Sepsis voranschreiten (systemische Kandidose).

Diagnostik: Die **Endoskopie** ist wegweisend. Bei viraler Genese ist die PCR zielführend. Nachweis einer eosinophilen Ösophagitis mit Stufenbiopsien.

Diagnostik: Wegweisend ist die **Endoskopie mit Inspektion** und Biopsien aus Ulzera bzw. sichtbaren Belägen. Bei Verdacht einer viralen Genese ist die PCR zielführend. Für den Nachweis einer **eosinophilen Ösophagitis** sind 4–6 **Stufenbiopsien** aus unterschiedlichen Höhen erforderlich, mit mikroskopischem Nachweis von > 15 Eosinophilen/Gesichtsfeld. Laborchemisch können im Blutbild evtl. eine Eosinophilie und ein erhöhtes IgE nachgewiesen werden.

Therapie: Soorösophagitis durch Candida albicans: 2–3-wöchige systemische, **antimykotische Therapie** mit Fluconazol. Bei HSV- oder CMV-Infektion kommen **antivirale Substanzen** zum Einsatz.
Eosinophile Ösophagitis: Allergenkarenz, Gabe von PPI und Applikation topischer Steroide.

Therapie: Eine **Soorösophagitis** durch Candida albicans erfordert eine 2–3-wöchige systemische, antimykotische Therapie mit Fluconazol. Bei oralem Befall kann zusätzlich eine Lokaltherapie mit Amphotericin B Mundspüllösung erfolgen. Aphtöse oder ulzerierende Infektionen durch **CMV, HSV** werden **antiviral** durch Ganciclovir oder Aciclovir behandelt. Bei Nachweis eines bekannten Morbus Crohn sollte eine Intensivierung der Immunsuppression erfolgen bzw. bei Erstdiagnose eine endoskopische Diagnostik (Koloskopie) und MRT Sellink. Bei **eosinophiler Ösophagitis** besteht die Therapie in der **Allergenkarenz, Gabe von PPI** und Applikation topischer Steroide. In fortgeschrittenen Stadien ist eine endoskopische Dilatation bei Strikturen möglich.

Verätzungen sind Notfälle und erfordern eine unverzügliche Endoskopie innerhalb von 24 h. Konservative Maßnahmen: Antibiotika, Sondenernährung; im Verlauf ggf. Dilatation von Strikturen.

Verätzungen sind Notfälle und erfordern eine unverzügliche Endoskopie innerhalb von 24 h. Säuren führen zu oberflächlichen und selbstlimitierenden Koagulationsnekrosen, Laugen zu tiefen Kolliquationsnekrosen mit Perforation in das Mediastinum. **Konservative Maßnahmen** umfassen die Antibiotikagabe und Ernährung über eine Magensonde. Strikturen können später endoskopisch dilatiert werden. Die Gabe von Steroiden hat keinen Stellenwert. Ausgeprägte Verletzungen erfordern eine chirurgische Ösophagusresektion (Magenhochzug, Koloninterponat).

2.6 Hiatushernie

2.6 Hiatushernie

▶ Definition.

▶ Definition. Verlagerung von Magenanteilen durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells in den Thoraxraum.

Epidemiologie: Mit zunehmendem Lebensalter wird eine Hiatushernie immer häufiger angetroffen.

Formen: Von der axialen **Gleithernie** abzugrenzen ist die **paraösophageale Hernie**. **Mischhernien** stellen eine Kombination aus axialer und paraösophagealer Hernie dar. Beim **„Upside-down"-Magen** liegt eine Totalverlagerung des Magens in den Thoraxraum vor (Abb. **E-2.8**).

Formen: Bei der häufigen**axialen Hernie (= Gleithernie)** ist die Kardia in den Thorax hochgezogen. Hiervon abzugrenzen ist die **paraösophageale Hernie**, bei der die Kardia in normaler Position anzutreffen ist und sich parakardial eine Verlagerung eines Magenabschnitts in den Thoraxraum findet. **Mischhernien** stellen eine Kombination aus axialer und paraösophagealer Hernie dar. Der **„Upside-down"-Magen** beinhaltet eine Totalverlagerung des Magens in den Thoraxraum: Kardia und Pylorus liegen praktisch nebeneinander. Es handelt sich somit um eine Extremvariante der Paraösophagealhernie (Abb. **E-2.8**).

▶ Merke.

▶ Merke. Bei der Refluxösophagitis findet sich praktisch immer eine axiale Hernie.

Klinik: Gleithernie: 25 % entwickeln Refluxsymptome, 5 % eine Refluxösophagitis. **Paraösophageale Hernie**: epigastrischer Schmerz und Eisenmangelanämie.

Klinik: Patienten mit einer **Gleithernie** sind häufig asymptomatisch, 25 % leiden an **Refluxsymptomen**, 5 % entwickeln eine **Refluxösophagitis.** Leitsymptom der **Paraösophagealhernie** ist der **epigastrische Schmerz;** blutende Schleimhauterosionen im Bereich der Hernie können zudem zu einer Eisenmangelanämie führen.

Diagnostik: Endoskopie (Abb. **E-2.9**) oder Breischluck.

Diagnostik: Die Diagnose wird endoskopisch (Abb. **E-2.9**) oder radiologisch (Breischluck in Kopftieflage) gestellt.

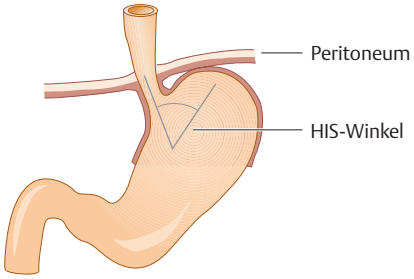
Therapie: Die axiale Hernie wird nur bei schwerer therapierefraktärer Ösophagitis operiert. Paraösophageale Hernien, Mischhernien und der Upside-down-Magen werden immer operativ korrigiert (Gastropexie).

Therapie: Die axiale Hernie wird nur operiert, wenn eine schwere therapierefraktäre Refluxösophagitis vorliegt, zur Therapie der Refluxösophagitis (S. 497). Die paraösophageale Hernie gilt bei Vorliegen einer Blutungsanämie als operationsbedürftig. Mischhernien und der „Upside-down"-Magen stellen aufgrund der Gefahr von Komplikationen immer eine Indikation zur Operation dar. Operationsverfahren der Wahl ist die transabdominale Gastropexie. Hierbei wird der hernierte Magenanteil reponiert und am Zwerchfell fixiert.

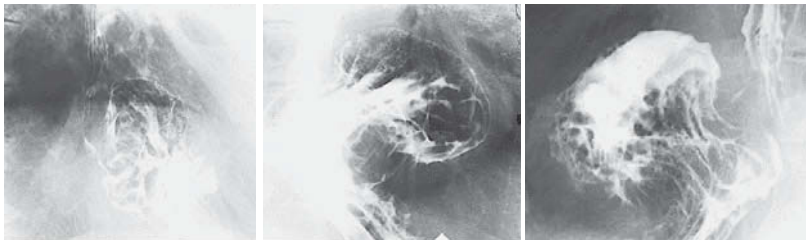
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

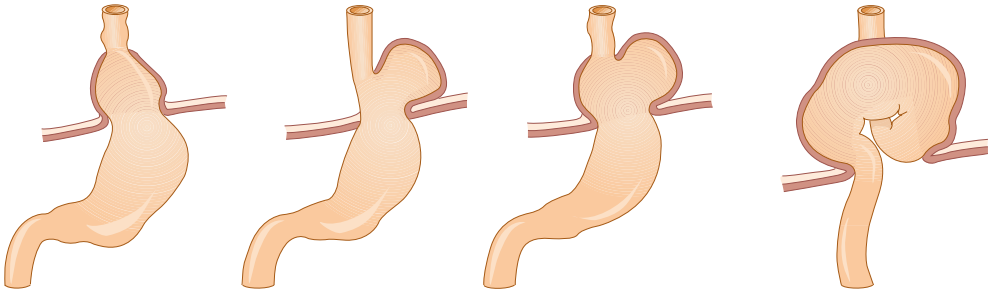
E-2.8 Formen der Hiatushernien



normale Anatomie

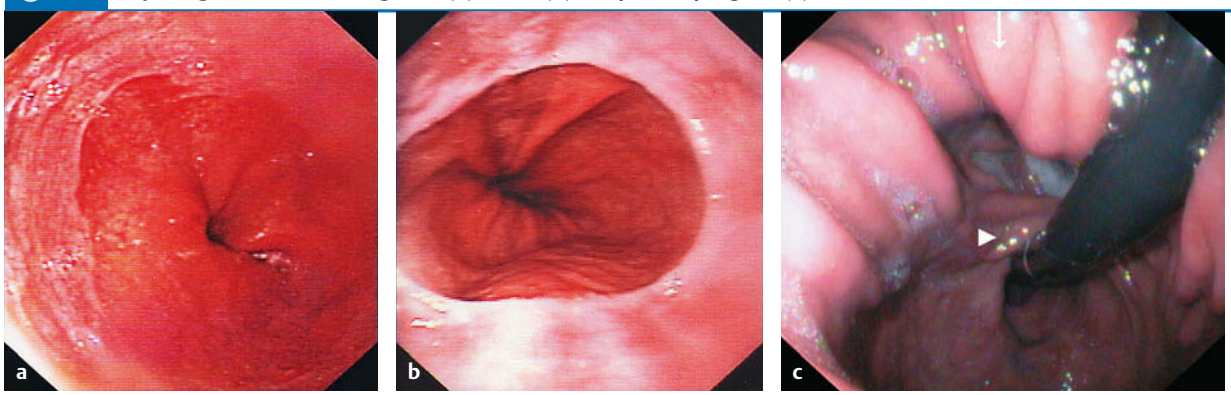


Röntgendarstellung einer paraösophagealen Hernie



axiale Hiatushernie | paraösophageale Hernie | Mischbruch (partieller Thoraxmagen) | upside-down stomach (Thoraxmagen)

E-2.9 Physiologische Schleimhautgrenze (a), axiale (b) und paraösophageale (c) Hernie



a **Physiologische Schleimhautgrenze** zwischen Plattenepithel (rosa) und Zylinderepithel (rot) im terminalen Ösophagus. Die Magenschleimhaut reicht dabei 2–3 cm in den Ösophagus (sog. Z-Linie/Ora serrata).
b **Axiale Hernie** (Gleithernie). Magenschleimhautfalten ziehen über den Hiatus oesophageus nach oben. Deutlich ausgeprägter Schatzki-Ring (Grenze zwischen Platten- und Zylinderepithel).
c **Paraösophageale Hernie** bei 12 Uhr (Pfeil). Kardia an normaler Stelle (Pfeilspitze), Hernie parakardial (endoskopische Sicht „von unten nach oben" [Inversion]). (aus: Block B., Schachschal G., Schmidt H.: Der Gastroskopie-Trainer, Thieme; 2005)

2.7 Mallory-Weiss- und Boerhaave-Syndrom

Ätiopathogenese: Gemeinsames pathogenetisches Prinzip ist ein ausgeprägter gastroösophagealer Prolaps, ausgelöst durch Würgen oder Erbrechen (häufig bei Alkoholikern), wobei die große Kurvatur des Magens pilzförmig in den Ösophagus hochgleitet und es dabei zu Einrissen im Bereich der fixierten kleinen Kurvatur kommt.

► **Merke.** Das Mallory-Weiss-Syndrom und das Boerhaave-Syndrom sind fast immer mit einer axialen Hiatushernie assoziiert.

Klinik: Beim **Mallory-Weiss-Syndrom** kommt es zu einer akuten Blutung aus Längsrissen der Mukosa des gastroösophagealen Übergangs, meist innerhalb der Hernie, die zu Hämatemesis und epigastrischen Schmerzen führt. Das seltene **Boerhaave-Syndrom** geht mit einer kompletten Ösophagusruptur mit retrosternalem Vernichtungsschmerz einher. In 90 % ist es im unteren linksseitigen dorsolateralen Ösopha-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.7 Mallory-Weiss- und Boerhaave-Syndrom

Ätiopathogenese: Gemeinsames pathogenetisches Prinzip ist ein gastroösophagealer Prolaps beim Würgen.

► **Merke.**

Klinik: Beim **Mallory-Weiss-Syndrom** kommt es zu blutenden Einrissen der Schleimhaut des gastroösophagealen Überganges, beim **Boerhaave-Syndrom** zu einer kompletten Ruptur der unteren Speiseröhre

gusdrittel lokalisiert.Es kommt zur Ausbildung eines linksseitigen Pleuraergusses und eines Mediastinalemphysems.

Therapie: Die Blutung beim Mallory-Weiss-Syndrom kommt in 90 % spontan zum Stillstand (sonst endoskopische Blutstillung). Die Ösophagusruptur beim Boerhaave-Syndrom bedarf einer umgehenden chirurgischen Versorgung oder mittels endoskopischer Stenteinlage und antibiotischen Therapie. Die Letalität des Boerhaave-Syndroms liegt bei 60 %.

Therapie: Die Blutung beim Mallory-Weiss-Syndrom sistiert meist von alleine, die Ösophagusruptur muss operativ oder mittels endoskopischer Stenteinlage versorgt werden.

2.8 Ösophagusdivertikel

2.8 Ösophagusdivertikel

▶ Definition.

▶ Definition. In der Speiseröhre werden Traktions- von Pulsionsdivertikeln unterschieden (Abb. **E-2.10**). **Traktionsdivertikel** sitzen in Höhe der Trachealbifurkation, entstehen durch Zug von außen und umfassen alle Wandschichten **(echte Divertikel)**. **Pulsionsdivertikel** sind im oberen und/oder unteren Drittel der Speiseröhre lokalisiert (= zervikales und/oder epiphrenales Pulsionsdivertikel). Bei diesen stülpen sich nur Schleimhaut und Submukosa durch eine Wandlücke aus **(falsche bzw. Pseudodivertikel)**.

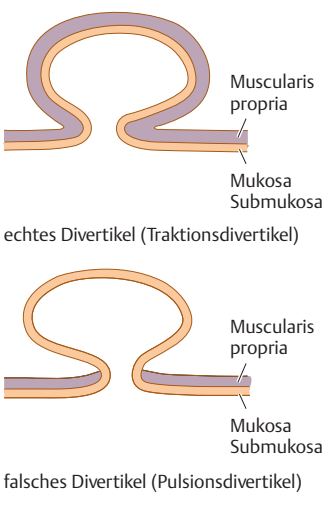
Epidemiologie: Am häufigsten findet sich das **Zenker-Divertikel**, gefolgt von **Bifurkations- und epiphrenischen Divertikeln**, die selten sind (Abb. **E-2.10**).

Epidemiologie und Ätiologie: 70 % aller Divertikel sind im Hypopharynx als **Zenker-Divertikel (= zervikales Pulsionsdivertikel)** im Bereich des Killian-Dreiecks, meist linksseitig, lokalisiert. Bevorzugt betroffen sind Männer im höheren Lebensalter (> 60 Jahre). **Bifurkationsdivertikel (parabronchiale Traktionsdivertikel)** machen 20 % der Ösophagusdivertikel aus, möglicherweise handelt es sich hierbei um Abortivformen einer angeborenen Ösophagotrachealfistel bzw. einer Ösophagusatresie. **Epiphrenische Pulsionsdivertikel** finden sich bei 10 % und sind häufig Ausdruck einer Motilitätsstörung (Achalasie, idiopathischer Ösophagusspasmus) (Abb. **E-2.10**).

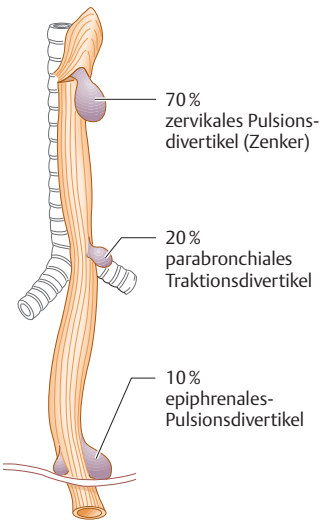
Klinik: Dysphagie, Regurgitation unverdauter Nahrung und rezidivierende Aspiration sind die Leitsymptome des **Zenker-Divertikels**. Bei **Traktionsdivertikeln** handelt es sich häufig um Zufallsbefunde ohne klinische Symptomatik.

Klinik und Komplikationen: Symptome ruft in erster Linie das **Zenker-Divertikel** hervor. Je nach Größe reicht die Symptomatik von der Dysphagie bis zur Aphagie (wenn das nahrungsgefüllte Divertikel die normale Nahrungspassage zudrückt). Rapider Gewichtsverlust bei gleichzeitiger Regurgitation unverdauter Nahrung ist die Folge, zudem kann es zu rezidivierenden Aspirationen kommen. Nicht selten findet der Patient beim morgendlichen Erwachen Nahrungsreste auf dem Kopfkissen, daneben besteht häufig ein ausgeprägter Foetor ex ore. Mitunter kann der Patient das Divertikel auf der linken Halsseite tasten und den Inhalt exprimieren. Bei **Traktionsdivertikeln** handelt es sich häufig um Zufallsbefunde ohne klinische Symptomatik.
Eine Divertikulitis, eine Pilzbesiedlung eines Divertikels oder die Entwicklung eines Divertikelkarzinoms sind Raritäten.

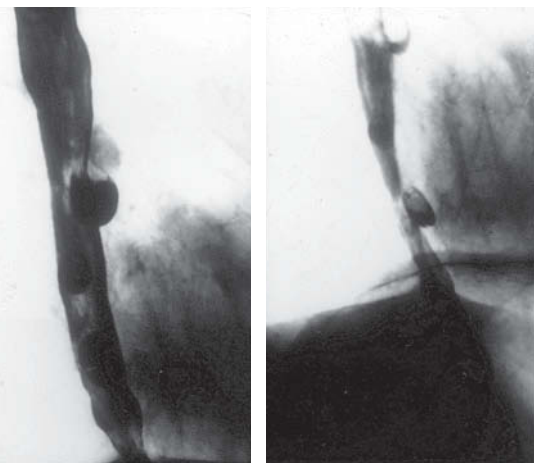
E-2.10 Ösophagusdivertikel



a Unterscheidung echte vs. falsche Ösophagusdivertikel.



b Lokalisation und Häufigkeit der Ösophagusdivertikel.



c Zenker-Divertikel (Röntgenbefund nach Kontrastmittel-Breischluck).
Beachte: Wasserlösliche Kontrastmittel verwenden, da Aspirationsgefahr besteht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Ösophagusdivertikel werden radiologisch mit wasserlöslichem Kontrastmittel **(Gastrografinkontrastmittel-Breischluck)** nachgewiesen (Abb. **E-2.10**), da die Gefahr einer toxischen Aspiration mit Bariumsulfatkontrastmittel besteht. Endoskopisch können Divertikel durchaus übersehen werden. Bei V. a. ein Zenker-Divertikel ist wegen erhöhter Perforationsgefahr vorsichtig vorzugehen.
Bei den parabronchialen Divertikeln können Röntgen-Thoraxaufnahme mit Durchleuchtung und CT Hinweise auf mediastinale und hiläre Prozesse geben.

Diagnostik: Die Divertikeldokumentation erfolgt durch einen **Gastrografinschluck**, (Abb. **E-2.10**).

Therapie: Das **Zenker-Divertikel** sollte, sofern es symptomatisch wird, operativ abgetragen werden. Da häufig auch eine Funktionsstörung im Bereich des oberen Ösophagussphinkters vorliegt, wird die Abtragung gerne mit einer Längsmyotomie des M. cricopharyngeus kombiniert (auch endoskopisch möglich). **Bifurkationsdivertikel** stellen nur bei Fistelbildung zum Tracheobronchialsystem eine Operationsindikation dar. Große **epiphrenische Divertikel** müssen bei Beschwerden ggf. reseziert werden; therapeutisch muss jedoch primär die häufig nachweisbare Grundkrankheit (z. B. Achalasie, peptische Striktur) angegangen werden. Kleine epiphrenische Divertikel sind rückbildungsfähig.

Therapie: Divertikelabtragung und Längsmyotomie des M. cricopharyngeus sind die Therapie der Wahl beim **Zenker-Divertikel. Bifurkationsdivertikel** bedürfen in der Regel keiner Therapie. Liegt ein **epiphrenisches Divertikel** vor, ist vorrangig die Therapie der häufig nachweisbaren Grundkrankheit (z. B. Achalasie) erforderlich.

2.9 Ösophaguskarzinom

2.9 Ösophaguskarzinom

▶ Definition. Maligner Tumor epithelialen Ursprungs, der von der Speiseröhrenschleimhaut ausgeht. Histologisch kommen Plattenepithelkarzinome (ca. 40 %) als auch Adenokarzinome (ca. 60 %) vor.

▶ Definition.

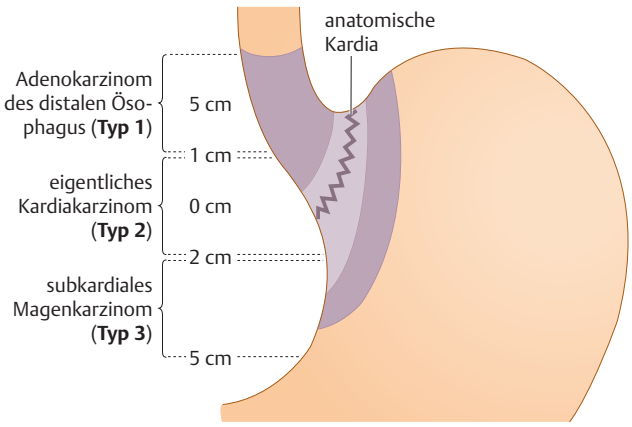
Epidemiologie: Beim Ösophaguskarzinom lassen sich große geografische Unterschiede feststellen: Als Endemiegebiete gelten Südafrika, die Gegend um das Kaspische Meer und China. In der westlichen Welt erkranken Männer wesentlich häufiger als Frauen, Prädilektionsalter ist das 6. – 7. Lebensjahrzehnt.

Epidemiologie: selten in den westlichen Industrieländern, häufig in Südafrika, am Kaspischen Meer und in China. Prädilektionsalter ist das 6.–7. Lebensjahrzehnt.

Lokalisation: Das Ösophaguskarzinom findet sich bevorzugt an den „physiologischen Engen" (s. Abb. **E-2.1**), wobei 20 % der Karzinome im oberen Drittel, 35 % im mittleren Drittel und 45 % im unteren Drittel lokalisiert sind.
Karzinome des **gastroösophagealen Übergangs** (AEG-Tumoren) werden nach Siewert unterteilt (Abb. **E-2.11**).

Lokalisation: Das Ösophaguskarzinom findet sich bevorzugt an den „physiologischen Engen" (s. Abb. **E-2.1**). Zur Einteilung von Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs s. Abb. **E-2.11**.

E-2.11 Karzinome des gastroösophagealen Übergangs



Typ 1: Adenokarzinome des distalen Ösophagus, entstanden aus intestinalen Metaplasien des Ösophagus (Barrett-Ösophagus) ohne/mit Infiltration des Mageneingangs.

Typ 2: Adenokarzinome der Kardia, aus dem Kardiaepithel oder Metaplasien des ösophagogastralen Übergangs entstanden.

Typ 3: Adenokarzinome distal der Kardia mit Infiltration des ösophagogastralen Übergangs.

Der **Lymphabfluss** erfolgt von Typ 1 in das Mediastinum, von Typ 2 und 3 Richtung Milz und Paraaortalregion.
Tumoren des Typs 1 werden wie Ösophagustumoren behandelt, Tumoren des Typs 2 und 3 wie Magenkarzinome.

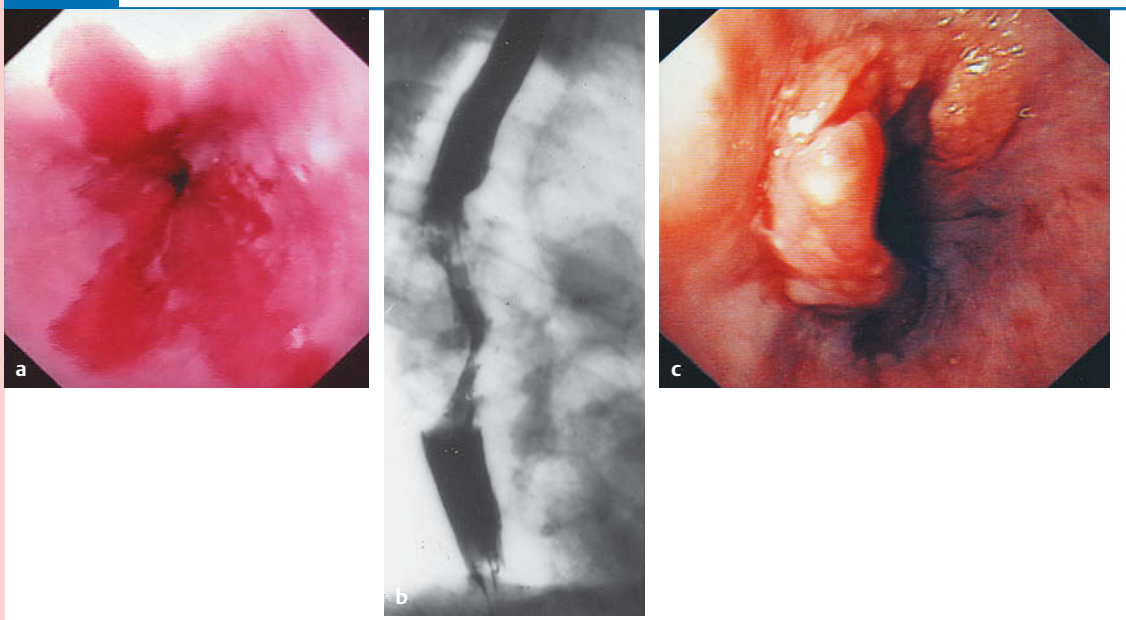
(Mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business Media: nach: Siewert J.R, Hölscher A. H,, Becker K,, Gössner W.: Kardiakarzinom. Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. Der Chirurg 1987, 58:25–34)

Ätiopathogenese: Umweltfaktoren (heiße Getränke, konzentrierter Alkohol, Nikotin) führen zunächst zu einer **atrophischen Ösophagitis.** Diese fördert die Entwicklung von **Epitheldysplasien**, welche sich ihrerseits über das Carcinoma in situ zum häufig multizentrischen **Ösophaguskarzinom** entwickeln können. Das **Adenokarzinom** entwickelt sich auf dem Boden der **Zylinderzellmetaplasie**(Barrett-Ösophagus) (Abb. **E-2.12a**) über das Adenom bzw. die Dysplasie (intraepitheliale Neoplasie). Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms ist in den westlichen Ländern rückläufig, die des Adenokarzinoms der Speiseröhre und des gastroösophagealen Übergangs hat hingegen im letzten Jahrzehnt deutlich zugenommen.

Ätiopathogenese: Umweltfaktoren führen zu einer **atrophischen Ösophagitis** und dann über eine **Epitheldysplasie** zum **Ösophaguskarzinom**. Das **Adenokarzinom** entwickelt sich auf dem Boden der **Zylinderzellmetaplasie** (Abb. **E-2.12a**). Das **Plattenepithelkarzinom** entsteht aus **Epitheldysplasien** über das Carcinoma in situ.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-2.12 Ösophaguskarzinom



a Endobrachyösophagus (= Barrett-Ösophagus, Zylinderzellmetaplasie).
b Röntgenbefund bei Ösophaguskarzinom
c Endoskopischer Befund bei Plattenepithelkarzinom.

Weitere präkanzeröse Faktoren
s. Tab. **E-2.7**.

Patienten mit einem Karzinom der sog. „Tabakstraße" (Mundhöhle, Larynx, Bronchus) haben ein um den Faktor 10 erhöhtes Risiko eines metachronen Zweitkarzinoms der Speiseröhre. Weitere **präkanzeröse Faktoren** zeigt Tab. **E-2.7**.

E-2.7 Risikoerkrankungen für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms

Tumortyp	präkanzeröse Faktoren	Lebensrisiko
Plattenepithelkarzinom	▪ Z. n. Laugenverätzung	▪ 0,2–5 %
	▪ nicht erkannte oder unbehandelte Achalasie	▪ 0,5–29 %
	▪ Karzinom in anderen Abschnitten des Aerodigestiv-Trakts	▪ 2–3 %
	▪ Plummer-Vinson-Syndrom (Patterson-Kelly-Syndrom)	▪ 4–16 %
	▪ postkrikoidale webs (s. auch Abb. **E-2.1**)	▪ ?
	▪ Sklerodermie, Dermatomyositis	▪ ?
	▪ Z. n. Röntgenbestrahlung	▪ ?
	▪ benigne Striktur	▪ 1,2 %
Adenokarzinom	▪ Barrett-Ösophagus	▪ 1–10 %

Bei vielen dieser Risikofaktoren besteht eine langjährige Passagestörung, sodass eine mechanische Komponente im Sinne einer chronischen Irritation ausschlaggebend sein dürfte.
Früherkennungsuntersuchungen (Kontrollendoskopien) alle 3 Jahre empfohlen, bei Laugenverätzung und Achalasie frühestens nach 15 Jahren.

▶ Merke.

▶ Merke. 60–70 % aller Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre weisen anamnestisch einen Alkohol- und/oder Nikotinabusus auf.

▶ Merke.

▶ Merke. Der fehlende Serosaüberzug bedingt eine frühe Infiltration der Nachbarstrukturen. Je nach Infiltrationstiefe wird ein Frühkarzinom (Mukosa- oder Submukosainvasion) von einem fortgeschrittenen Karzinom (Muskularisinvasion und/oder Lymphknotenbefall) unterschieden.

Klinik: Leitsymptom ist die Dysphagie, die sich erst bemerkbar macht, wenn ⅔ der Zirkumferenz durch den Tumor verlegt sind. Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen, Heiserkeit und Aufstoßen sind weitere häufige Symptome.

Klinik: Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie. Diese macht sich erst bemerkbar, wenn zwei Drittel der Zirkumferenz durch den Tumor verlegt sind. Im Frühstadium bestehen allenfalls vage retrosternale Schmerzen, mitunter gepaart mit einer Hypersalivation. Gewichtsverlust, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Aufstoßen sind weitere häufige Symptome. Heiserkeit weist auf eine tumorbedingte Rekurrensparese hin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Zur Sicherung der Diagnose dient die **Endoskopie mit Biopsien** (Cave: ein submuköses Vorwachsen des Tumors führt zu negativen Biopsien) (Abb. **E-2.12c**). Die Endosonografie zur Tiefeninfiltration wie auch die CT von Hals, Thorax und Abdomen sind essenziell für das Tumorstaging und Diagnostik von Metastasen. Mögliche Fisteln lassen sich durch einen **Röntgenbreischluck** (Abb. **E-2.12b**) darstellen. Ein PET-CT kann bei kurativem Therapieziel zur Metastasendiagnostik eingesetzt werden.

Früherkennung: Durch Intravitalfärbung mit Lugol-Lösung oder O-Toluidinblau lassen sich präkanzeröse Schleimhautveränderungen des Plattenepithels sichtbar machen. Diese und Frühstadien des Karzinoms können auch endoskopisch erfasst und behandelt werden. Zur Früherkennung neoplastischer Veränderungen im Zylinderepithel dient die **Chromoendoskopie** mit Indigocarmin oder Methylenblau. Solche Untersuchungen sind jedoch relativ zeitaufwendig und werden deshalb nicht routinemäßig durchgeführt.

Differenzialdiagnose: Benigne Ösophagustumoren wie Papillome und mesenchymale Tumoren (Myom, Fibrom, Neurofibrom, Hämangiom) einschließlich deren sarkomatöse Entartung sind einfach von einem malignen Tumor histologisch abzugrenzen. Gleiches gilt für Zysten und Polypen, die jedoch seltener auftreten. Schwierigkeiten kann die Differenzierung zwischen einer benignen und einer malignen Striktur bereiten. Die Differenzialdiagnose erfolgt durch die histologische Untersuchung von Biopsiematerial, wobei die Zangenbiopsie bei unterminierend wachsendem Tumor auch negativ sein kann.

Therapie: Das therapeutische Prozedere hängt vom histologischen Typ und der Lokalisation ab.

Frühkarzinome mit Beschränkung auf die Mukosa bzw. geringer Infiltration der Submukosa können endoskopisch kurativ durch eine **endoskopische Mukosaresektion (EMR)** oder **endoskopische Submukosadissektion (ESD)** therapiert werden. Eine endoskopische Resektion des Adenokarzinoms ist bis in die oberflächliche Submukosa möglich mit anschließender thermischer Ablation. Bei Plattenepithelkarzinomen beschränkt sich die endoskopische Resektion nur auf die Mukosa aufgrund des höheren lymphogenen Metastasierungsrisikos. Eine Kontrollendoskopie ist nach 3 Monaten und anschließend alle 6 Monate für die ersten 2 Jahre indiziert.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren verbessert ein multimodaler Therapieansatz das Überleben gegenüber der alleinigen Operation. Hier wird nach histologischem Typ unterschieden. Nach aktueller Leitlinie wird bei Plattenepithelkarzinomen eine **neoadjuvante Radiochemotherapie** (5-FU, Cisplatin, FOLFOX) empfohlen. Zervikal lokalisierte Plattenepithelkarzinome sind einer Operation schwer zugänglich und oft inoperabel. Hier wird die definitive Radiochemotherapie als kurative Alternative zur Operation angesehen.

Fortgeschrittene und operable Adenokarzinome können analog zum Plattenepithelkarzinom mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt werden. Alternativ ist auch eine perioperative (vor und nach) Chemotherapie ähnlich dem Magenkarzinom möglich.

▶ Merke. In der Regel sind Karzinome im oberen/zervikalen Ösophagusdrittel inoperabel, da ein Abstand von 5 cm zum oberen Ösophagussphinkter und damit zum Larynx eingehalten werden sollte (Tab. **E-2.8**). Die alleinige (definitive) Radiochemotherapie ist in dieser Situation eine gleichwertige Alternative zur chirurgischen Resektion.

Da das Ösophaguskarzinom in der Regel im höheren Lebensalter auftritt, wird die Operabilität häufig zusätzlich durch Faktoren wie schlechter Allgemeinzustand und Komorbiditäten eingeschränkt.

Besteht Operabilität, wird derzeit eine zervikale Anastomose zwischen Ösophagus und hochgezogenem Magen nach stumpfer Ösophagusdissektion bzw. Ausräumung der regionären Lymphknoten bevorzugt (Tab. **E-2.8**).

Palliativmaßnahmen: Hier kommen die Tumorablation und die endoskopische **Implantation von selbstexpandierenden Metallgitter- (oder Kunststoff-)Stents** in Betracht (Abb. **E-2.13**). Insbesondere bei Tumorfisteln zum Bronchialsystem stellt die Stentüberbrückung eine wichtige Option dar. Dadurch ist der Patient mit inoperablem Tumor bis zu seinem Tod zu einer weitgehend normalen Nahrungsaufnahme

Diagnostik: Die **Endoskopie mit Biopsien** sichert die Diagnose (Abb. **E-2.12c**). Endosonografie und CT (Hals, Thorax, Abdomen) lassen die Tumorausdehnung erkennen. Durch Röntgenbreischluck (Abb. **E-2.12b**) können Fisteln dargestellt werden.

Die **Chromoendoskopie** dient der **Früherkennung** neoplastischer Veränderungen im Ösophagus.

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose zwischen benignen (z. B. Zysten, Polypen etc.) und malignen Ösophagustumoren ist einfach, die zwischen benigner und maligner Striktur mitunter schwierig.

Therapie: Das therapeutische Prozedere hängt vom histologischen Typ und der Lokalisation ab. Frühkarzinome werden endoskopisch reseziert (EMR, ESD). Ein multimodaler Therapieansatz verbessert das Überleben gegenüber der alleinigen Operation. Standard ist die neoadjuvante Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen. Adenokarzinome können entweder durch neoadjuvante Radiochemotherapie oder perioperative Chemotherapie behandelt werden.

▶ Merke.

Die Operabilität wird häufig zusätzlich durch einen reduzierten Allgemeinzustand eingeschränkt.

Besteht Operabilität, wird eine zervikale Anastomose zwischen Ösophagus und hochgezogenem Magen bevorzugt (Tab. **E-2.8**).

Als Palliativmaßnahmen kommen die Tumorablation und die endoskopische **Implantation von Stents** in Betracht (Abb. **E-2.13**). Insbesondere bei Tumorfisteln zum Bronchialsystem hin stellt die Stentüberbrückung eine

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

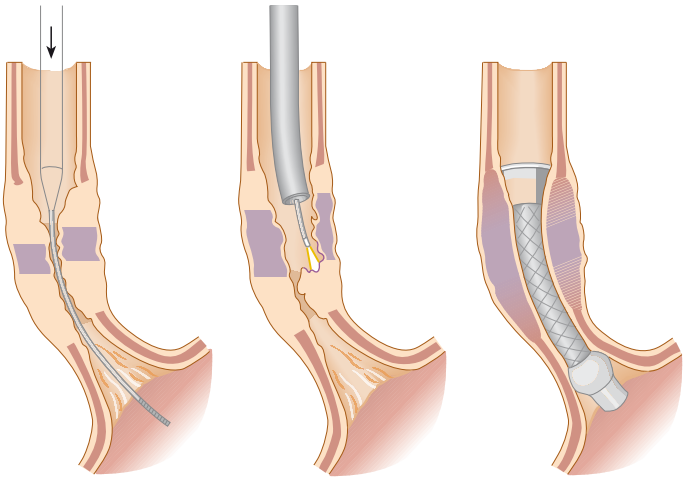
t to terms and conditions of license.

E-2.8 Ösophaguskarzinom – lokal differenzierte Therapie

Lokalisation	primäre Therapie
supraaortale Karzinome (oberer Ösophagusanteil)	▪ definitive Radiochemotherapie oder ▪ totale Ösophagektomie bzw. zervikale Ösophagusresektion
infraaortale Karzinome (mittlerer und unterer Ösophagusanteil)	▪ transthorakale subtotale Ösophagektomie ▪ partielle (bei kardianahem Karzinom auch totale) Gastrektomie mit Ersatzplastik (primärer Magenhochzug oder sekundäre Koloninterposition)

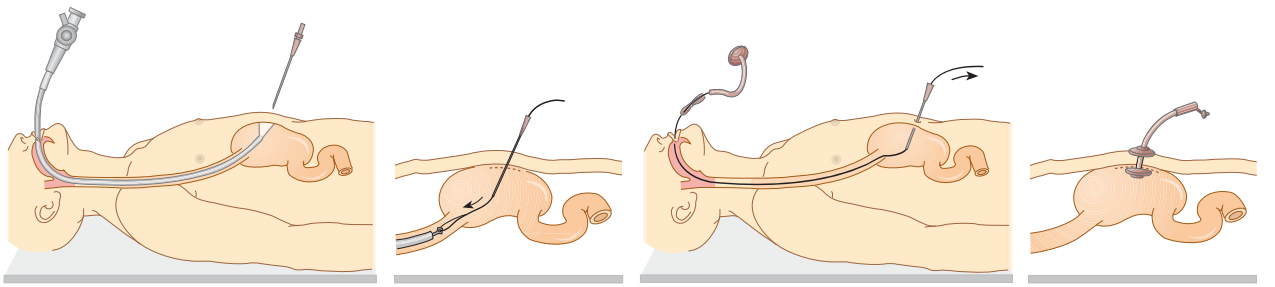
E-2.13

E-2.13 Mögliche Palliativmaßnahmen bei Ösophaguskarzinom



Bougierung über Führungsdraht | Tumorablation durch Lasertherapie oder APC (Argon-Plasma-Koagulation) | selbstexpandierender Metallstent

E-2.14 Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)



a Punktion unter Sicht. **b** Fassen des Fadens. **c** Einbringen der PEG-Sonde. **d** Verankerung der PEG-Sonde.

Bei Bedarf kann auch über eine PEG Nahrung zugeführt werden (Abb. **E-2.14**).

Prognose: Die 5-Jahres-Heilung beträgt bei kurativen Eingriffen 10–30 %, bei der palliativen Resektion 4 %.

fähig. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin. Hier sollte bei Adenokarzinomen der HER2-Status (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) überprüft werden, da eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab einen Überlebensvorteil bietet. Zusätzlich kann der Einsatz einer palliativen Brachytherapie erwogen werden.

Bei klinischer Notwendigkeit (z. B. im Rahmen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei (teil-)stenosierendem Ösophaguskarzinom) ist die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) (Abb. **E-2.14**) indiziert.

Prognose: 40 % aller Patienten mit einem Ösophaguskarzinom werden als kurativ operabel angesehen. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei kurativen Eingriffen beträgt 10–30 %, die Operationsletalität liegt unter 10 %. Bei der palliativen Resektion mit Bestrahlung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 4 %.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3 Magen und Duodenum

3.1 Anatomie und Physiologie 507
3.2 Diagnostische Methoden 508
3.3 Gastritis 510
3.4 Gastroduodenale Ulkuskrankheit 515
3.5 Maligne Magentumoren 524
3.6 Benigne Magentumoren (Polypen) 528
3.7 Der operierte Magen 530



© Block, Schachschal, Schmidt: Der Gastroskopie-Trainer. Thieme; 2002

3.1 Anatomie und Physiologie

Anatomisch wird der Magen in 5 (Kardia, Fundus, Korpus, Antrum und Pylorus), das Duodenum in 4 Abschnitte (Bulbus duodeni, Pars descendens, horizontalis und ascendens) unterteilt (Abb. **E-3.1a**, **c**).

Funktionell werden je nach Bau und Sekret der Magendrüsen 3 unterschiedliche Regionen differenziert (Abb. **E-3.1a**, **b**):

- die mit schleimbildenden Drüsen ausgekleidete und meist nur wenige Millimeter lange **Kardiaregion**,
- die primär Haupt- und Belegzellen tragende **Fundus- und Korpusregion** und
- die **Antrumregion,** die Gastrin (G-Zellen) und schleimproduzierende Zellen enthält.

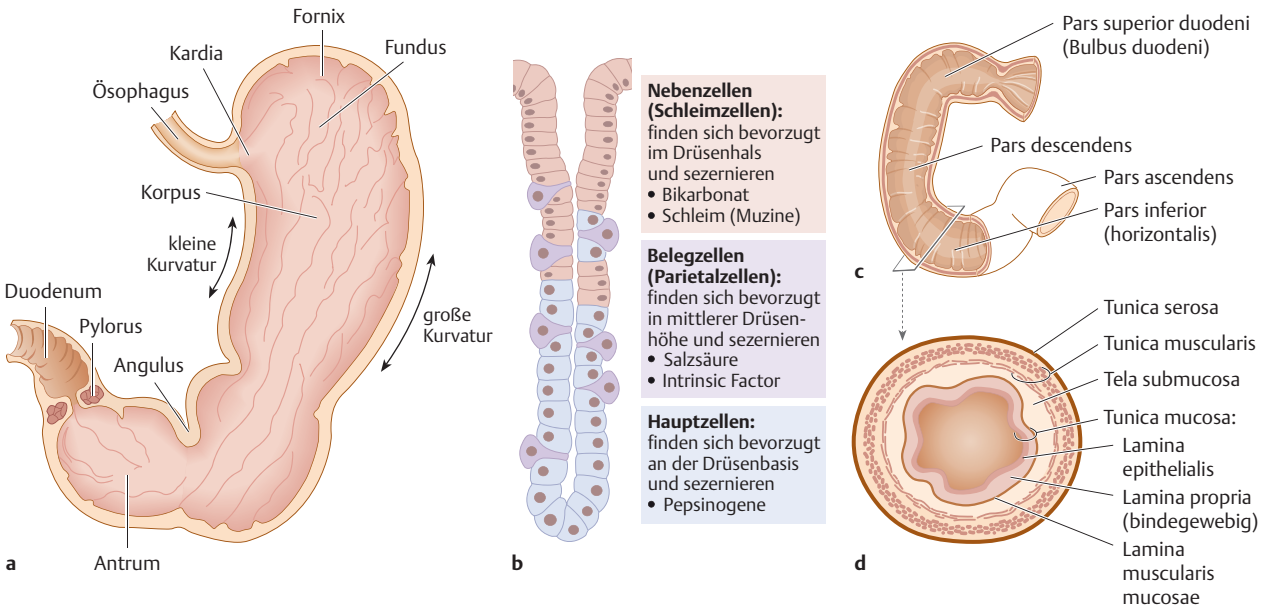
3.1 Anatomie und Physiologie

Anatomisch wird der Magen in 5, das Duodenum in 4 Abschnitte unterteilt (Abb. **E-3.1a**, **c**).

Funktionell werden 3 Zonen differenziert Abb. **E-3.1a**, **b**):

- **Kardiaregion** (schleimbildende Drüsen)
- **Korpusregion** (Haupt- und Belegzellen)
- **Antrumregion** (gastrinproduzierende Zellen).

E-3.1 Anatomie des Magens und Duodenums



a Anatomische Einteilung des Magens.
b Zellen der Magenschleimhaut und ihre Funktionen.
c Anatomische Einteilung des Duodenums.
d Wandaufbau des „Rumpfdarms".

Magensaftsekretion: Pro Tag werden 1–3 Liter Magensaftsekret produziert. Magensaft besteht vorrangig aus alkalischem Schleim, verschlucktem Speichel, Intrinsic Factor, Pepsinogen (aus **Hauptzellen**) und Salzsäure. Für die Salzsäureproduktion sind etwa 1 Milliarde **Belegzellen** verantwortlich, die auch den Intrinsic Factor produzieren, der für die Vitamin-B_{12}-Resorption im terminalen Ileum notwendig ist.

Die Belegzellen tragen an ihrer Oberfläche Rezeptoren für Histamin, Acetylcholin und Gastrin (Abb. **E-3.2**). Gemeinsame Endstrecke intrazellulär ist eine Protonenpumpe (K^+-H^+-ATPase), die Wasserstoffionen im Austausch gegen K-Ionen in den sekretorischen Kanal abgibt.

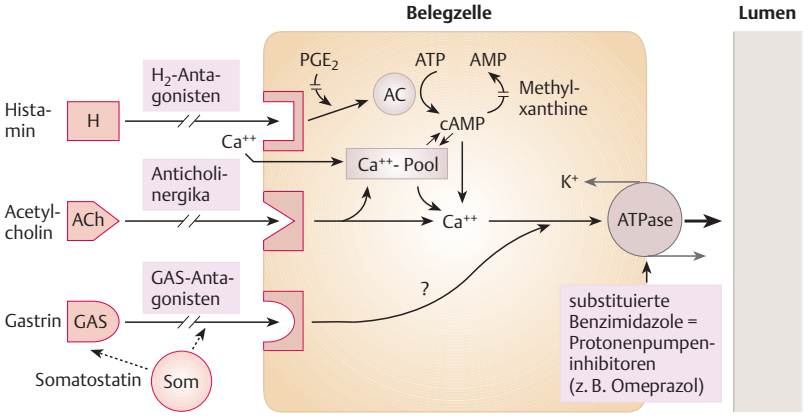
Magensaftsekretion: In den **Hauptzellen** wird Pepsin, in den **Belegzellen** Salzsäure und Intrinsic Factor produziert.

Die Belegzellen besitzen Rezeptoren für Histamin, Acetylcholin und Gastrin (Abb. **E-3.2**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-3.2 Salzsäureproduktion und deren Hemmung durch verschiedene Pharmaka



Histamin, Acetylcholin und Gastrin stimulieren die Säureproduktion, H_2-Blocker, Anticholinergika und Gastrin-Antagonisten hemmen diese. Gemeinsame Endstrecke ist die ATPase als Protonenpumpe, die durch Benzimidazole gehemmt wird.
AC = Adenylatcyclase

Die **postprandiale Säuresekretion** wird unterschieden in:
- die **kephale Phase** (vagale Stimulation auf optische Signale, Riechen und Schmecken)
- die **gastrale Phase** (Gastrinfreisetzung)
- die **intestinale Phase** (Säurehemmung durch Dünndarmhormone).

▶ Merke.

Magenschleimhautintegrität: Prostaglandingesteuerte Schleim- und Bikarbonatproduktion verhindern eine Selbstandauung der Magenmukosa.
Magenmotrik: Über Dehnungsrezeptoren wird die Magenmotorik von einem Schrittmacherzentrum aus gesteuert. Die Peristaltik in Richtung Antrum sorgt für eine Verkleinerung der Nahrungspartikel in der **Antrummühle**. Nur 1–2 mm große Partikel können den Pylorus passieren.

▶ Exkurs.

Duodenalsaftsekretion: Die Duodenalschleimhaut sezerniert kontinuierlich ein flüssiges Sekret, dessen wesentlicher Bestandteil Bikarbonat ist (zur Neutralisierung der Salzsäure aus dem Magen).

3.2 Diagnostische Methoden

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Inappetenz und Gewichtsverlust in Verbindung mit Nüchternschmerz bzw. postprandialen Oberbauchbeschwerden sprechen für eine Erkrankung von Magen und/oder Duodenum. Weiteres s. auch unter „Gastroenterologische Leitsymptome“ (S. 469).

Bei der Magensaftsekretion dominiert unter Basalbedingungen (BAO = basal acid output) der Vaguseinfluss. Die Säuresekretion beträgt in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht 0–5 mmol/h. Unter Stimulationsbedingungen (z. B. nach Nahrungsaufnahme) werden durchschnittlich 25 mmol Säure/h gebildet.
Die **postprandiale Säuresekretion** wird unterteilt in:
- die **kephale Phase** (vagale Stimulation auf optische Signale, Riechen und Schmecken der Speisen führt zur Magensaftsekretion),
- die **gastrale Phase** (die Antrumdehnung führt zur Gastrinfreisetzung) und
- die **intestinale Phase** (die Gastrinfreisetzung wird durch Hormone der Duodenal- und Jejunumschleimhaut wie Sekretin, VIP, GIP und Glukagon gehemmt).

▶ Merke. Die Magendehnung ist der stärkste Reiz zur Ausschüttung von Gastrin.

Magenschleimhautintegrität: Ein kompliziertes, durch Prostaglandine gesteuertes System aus Schleim und Bikarbonat hält die Schleimhautintegrität aufrecht und verhindert eine Selbstandauung der Magenmukosa.

Magenmotorik: Die Magenmotorik wird über Dehnungsrezeptoren im oberen Magendrittel von einem Schrittmacherzentrum aus gesteuert. Sie sorgt in Form einer in Richtung Antrum laufenden Peristaltik für eine Verkleinerung der Nahrungspartikel in der sogenannten **Antrummühle**. Nur 1–2 mm große Partikel können den Pylorus passieren, größere unverdauliche Partikel bleiben zunächst im Magenfornix liegen. Sie werden im nüchternen Zustand (also zwischen den Mahlzeiten) in Form eines **migrierenden Motorkomplexes** (s. Exkurs) weitertransportiert.

▶ Exkurs. **Migrierender Motorkomplex:** Dieser Motorkomplex sorgt durch peristaltische Aktivitäten vom Magen ausgehend bis ins Kolon für den Weitertransport des Darminhaltes. Gleichzeitig kommt es zu einer Ausschüttung von Magen-, Gallen- und Bauchspeicheldrüsensekret, einer „inneren Spülung“ entsprechend (Selbstreinigung des Magens).

Duodenalsaftsekretion: Wie der gesamte Dünndarm produziert auch die Duodenalschleimhaut kontinuierlich ein flüssiges Sekret, welches durch den Bauchspeichel und die zu den Mahlzeiten aus der Gallenblase sezernierte Galle ergänzt wird (Gesamtmenge 2–3 l/d). Wesentlicher Bestandteil des Duodenalsekretes ist Bikarbonat zur Neutralisierung der aus dem Magen weitertransportierten Salzsäure.

3.2 Diagnostische Methoden

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Inappetenz und Gewichtsverlust in Verbindung mit Nüchternschmerz bzw. postprandialen Oberbauchbeschwerden sprechen für eine Erkrankung von Magen und/oder Duodenum. Erbrechen verdauter Nahrung weist auf eine Magenausgangsstenose hin, Hämatin oder Hämatemesis auf eine Blutungsquelle proximal des Treitz-Bandes. Ausgedehnte Magenkarzinome lassen sich bei kachektischen Individuen durch die Bauchdecke tasten, selten findet sich auch ein vergrößerter Lymphknoten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

in der linken Supraklavikulargrube (Virchow-Drüse). Weiteres s. auch unter „Gastroenterologische Leitsymptome“ (S. 469).

3.2.2 Apparative Diagnostik

Gastroduodenoskopie

Prinzip: Endoskopische Spiegelung von Magen und Duodenum im Rahmen der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit der Möglichkeit, Gewebeproben zu entnehmen. Die Untersuchung wird je nach Durchmesser des Endoskops transperoral oder nasal, mit oder ohne Rachenanästhesie bzw. Sedierung durchgeführt.

Indikationen: Funktionelle Dyspepsie zum Ausschluss einer organischen Erkrankung, Nachweis und histologische Verifizierung einer Gastritis, benigne und maligne Magengeschwüre und Karzinome, Duodenalgeschwüre, Lymphome bzw. Sarkome, Sprue, Morbus Whipple (S. 544), obere gastrointestinale Blutung.

Komplikationen: 50 % aller Komplikationen gehen auf die Prämedikation zurück, instrumentelle Perforationen oder iatrogene Blutungen sind sehr selten. Kontraindikationen sind hochgradige Ösophagusstenosen und Ulkusperforation.

Sonografie

Prinzip und Indikationen: Untersuchung von Magen und Duodenum im B-Mode-Verfahren, häufig im Rahmen einer Routineuntersuchung des Abdomens. Tumoren und eine Magenentleerungsstörung lassen sich sonografisch gut erfassen. Zum Tumorstaging wird die **Endosonografie** eingesetzt, bei der ein Endoskop mit eingebautem Ultraschallkopf oder spezielle Ultraschallsonden durch den Biopsiekanal des Endoskops vorgeschoben werden.

Typische Befunde: Bei der Endosonografie lassen sich die 5 Wandschichten des Magens meist gut darstellen. Beim frühen Magenkarzinom ist diese Schichtung bereits aufgehoben bzw. durch invasives Wachstum durchbrochen. Bei fortgeschrittenem Tumorleiden mit Infiltration aller Wandschichten kann auf eine Endosonografie verzichtet werden.

Röntgen

Indikationen: Insbesondere Abdomenleeraufnahme bei V. a. Ulkusperforation (subphrenische Luftsichel) bzw. bei akutem Abdomen (S. 476). Bei Verdacht auf Funktionsstörungen des ösophagogastralen Übergangs (z. B. Achalasie) oder Störungen der Magenperistaltik/Magenentleerung kann eine Magen-Darm-Passage mit oralem Kontrastmittel durchgeführt werden.

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT)

CT und MRT werden zunehmend in der Abdominaldiagnostik eingesetzt, da sich (v. a. parenchymatöse) Organe und Strukturen gut darstellen lassen. Die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel ermöglicht die Beurteilung von Gefäßen (Angio-CT, Angio-MRT).

3.2.3 Funktionsdiagnostik

Urease-Schnelltest

Prinzip: Magenschleimhautbiopsien werden in ein 10 %iges Harnstoffmedium gegeben. Die Ureaseaktivität von H. pylori setzt Ammoniak frei, der durch 2 Tropfen Kongorot an einem Farbumschlag innerhalb von 3 Stunden nachgewiesen werden kann. Eine PPI- wie auch eine Antibiotikatherapie kann das Ergebnis verfälschen und zu falsch negativen Befunden führen.

Indikationen: Verdacht auf Helicobacter-pylori-Gastritis (Typ-B-Gastritis), Magen- und Duodenalulkus, MALT-Lymphom.

^{13}C-Harnstoff-Atemtest

Prinzip: Orale Gabe von ^{13}C-Harnstoff, der nur durch Helicobacter-pylori-eigene Urease gespalten werden kann. Gemessen wird die über die Ausatemluft ausgeschiedene Menge an $^{13}CO_2$. Der Atemtest unter PPI-Therapie führt zu falsch negativen Ergebnissen und sollte daher erst 2–4 Wochen nach Therapieende durchgeführt we

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.2.2 Apparative Diagnostik

Gastroduodenoskopie

Prinzip: Endoskopische Spiegelung von Magen und Duodenum mit der Möglichkeit, Gewebeproben zu entnehmen.

Indikationen: V. a. Gastritis, Ulkus, Karzinom, Lymphom, Sarkom, Sprue, Morbus Whipple, obere gastrointestinale Blutung.

Komplikationen: Instrumentelle Perforationen oder Blutungen sind sehr selten.

Sonografie

Prinzip und Indikationen: Untersuchung von Magen und Duodenum im B-Mode-Verfahren. Tumoren und eine Magenentleerungsstörung lassen sich sonografisch gut erfassen. Zum Tumorstaging wird die **Endosonografie** eingesetzt.

Typische Befunde: Bei der Endosonografie lassen sich die Wandschichten gut darstellen, diese sind bei Vorliegen eines Karzinoms durchbrochen.

Röntgen

Indikationen: Abdomenleeraufnahme: V. a. Ulkusperforation.

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT)

Indikation im Rahmen der Abdominaldiagnostik. Angio-CT und Angio-MRT ermöglichen darüber hinaus die Beurteilung von Gefäßen.

3.2.3 Funktionsdiagnostik

Urease-Schnelltest

Prinzip: Ein Biopsiestück wird in 10 %iges Harnstoffmedium + Kongorot gegeben. Durch Ammoniakproduktion kommt es zu einem Farbumschlag.

Indikationen: V. a. Helicobacter-pylori-Gastritis, Magen-oder Duodenalulkus.

^{13}C-Harnstoff-Atemtest

Prinzip: Gabe von ^{13}C-Harnstoff, der durch H.-p.-eigene Urease gespalten wird, gemessen wird $^{13}CO_2$ in der Ausatemluft. Eine PPI-

Indikationen: V. a. H.-p.-Befall, Magenlymphom, rezidivierendes Ulkusleiden, Eradikationskontrolle.

Indikationen: Verdacht auf Helicobacter-pylori-Befall, Magenlymphom (MALT-Lymphom), rezidivierendes Ulkusleiden, Eradikationskontrolle.

H_2-Atemtest

Siehe Tab. **E-4.1**.

H_2-Atemtest

Siehe Tab. **E-4.1**.

Magensaftsekretionsanalyse

Prinzip: Es wird über 1 Stunde in 15-minütligem Abstand Magensaft gewonnen und der Basalwert (BAO) bestimmt. Nach Pentagastrin-Stimulation wird dann der max. Säureausstoß ermittelt.

Magensaftsekretionsanalyse

Prinzip und Indikationen: Nach einer 1-stündigen Basalperiode, in der in 15-minütligem Abstand Magensaft über eine Sonde gewonnen wird, erfolgt eine Stimulation mit Pentagastrin. Für 1 Stunde wird dann der maximale Säureausstoß (MAO = maximal acid output) bestimmt, der zwischen 10 und 25 mmol/l liegt. Diese Untersuchung wird heute nur noch sehr selten durchgeführt.

Schilling-Test (Vit.-B_{12}-Resorptionstest)

Prinzip: Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Vit. B_{12} wird die renale Ausscheidung der Substanz gemessen.

Schilling-Test (Vit.-B_{12}-Resorptionstest)

Prinzip: Messung der Funktionsfähigkeit des terminalen Ileums durch orale Gabe von radioaktiv markiertem Vit. B_{12} und Messung der im terminalen Ileum resorbierten Menge an Vit. B_{12} anhand der ausgeschiedenen Menge im 24-Stunden-Sammelurin.

Indikationen und typische Befunde: V. a. Resorptionsstörung des terminalen Ileums. Verminderte Vit.-B_{12}-Ausscheidung im Urin bei Malabsorption im unteren Ileum.

Indikationen und typische Befunde: Verdacht auf Resorptionsstörung des terminalen Ileums (z. B. Sprue), Perniziosa, Typ-A-Gastritis. Eine verminderte Ausscheidung von Vit. B_{12} im Urin (trotz Zugabe von Intrinsic Factor) spricht für eine Malabsorption im terminalen Ileum.

▶ Merke.

▶ Merke. Vit. B_{12} kann nur in Verbindung mit Intrinsic Factor resorbiert werden. Daher kommt es bei fehlendem Intrinsic Factor (z. B. im Rahmen einer chronisch-atrophischen Gastritis) zu einem (falsch) negativen Testergebnis, auch wenn das terminale Ileum eine ausreichende Resorptionsleistung erbringt. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, sollte der Test mit und ohne Gabe von Intrinsic Factor durchgeführt werden (Differenzierung zwischen Typ-A-Gastritis und Vit.-B_{12}-Resorptionsstörung).

Langzeit-pH-Metrie

Prinzip: Messung der Säureverhältnisse im Magen bei V. a. atrophische Gastritis.

Langzeit-pH-Metrie

Prinzip und Indikationen: Messung der Säureverhältnisse im Magen über 24 h mittels pH-Elektrode, bei V. a. atrophische Gastritis (alkalisches Milieu/Achlorhydrie).

Magenmotilitätsmessung

Prinzip: Messung der Magenentleerung für flüssige/feste Nahrung szinti- oder sonografisch.

Magenmotilitätsmessung

Prinzip: Messung der Magenentleerung für feste und/oder flüssige Nahrung, szintigrafisch nach Gabe eines Tracers oder sonografisch nach Gabe von 750 ml Orangensaft.

Indikationen: V. a. Magenentleerungsstörung.

Indikationen: Verdacht auf Magenentleerungsstörungen, z. B. diabetisch viszeraler Neuropathie.

Typische Befunde: Retentionsmagen, gestörte antroduodenale Koordination bei Reizmagen.

3.3 Gastritis

3.3.1 Akute Gastritis

▶ Definition.

▶ Definition. Der Begriff der **akuten Gastritis (Magenschleimhautentzündung)** ist nicht präzise definiert. Zum Teil wird die Klinik, zum Teil werden auslösende Noxen oder die histologisch nachweisbaren granulozytären Infiltrationen der Lamina propria in den Vordergrund gestellt.

Epidemiologie: unklar.

Epidemiologie: Wegen der unpräzisen Definition lassen sich keine epidemiologischen Daten angeben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Der akuten Gastritis liegt eine Schädigung der Magenschleimhaut durch exogene oder endogene Noxen zugrunde (Tab. **E-3.1**). Diese Noxen führen zu einer **Zerstörung der Schleimhautbarriere** mit Rückdiffusion von H^+-Ionen und Schleimhautblutungen bis hin zur erosiven Gastritis.

Ätiopathogenese: Exogene und **endogene Noxen** führen zu einer Zerstörung der **Schleimhautbarriere** mit Mukosablutungen (Tab. **E-3.1**).

E-3.1 Mögliche Ursachen einer akuten Gastritis

- **häufige exogene Noxen:**
  - Alkohol
  - Pharmaka (insbesondere: Azetylsalizylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika, Zytostatika)
  - Bakterien (H. pylori, Salmonellen) und Bakterientoxine (Staphylokokken-, Streptokokkentoxine)
- **seltenere (exogene) Ursachen:**
  - abdominale Radiatio, Virusinfekte (z. B. Noroviren), Verätzungen (akute Ätzgastritis nach akzidenteller Aufnahme von Säuren oder Laugen), stressinduzierte Ischämie, z. B. akutes Stressulkus (S. 523), Nahrungsmittelallergie (eosinophile Gastroenteritis)
- **häufige endogene Noxen:**
  - Urämie
  - portale Hypertension

Klinik und Komplikationen: Die akute Gastritis zeigt die gleichen Symptome wie eine akute Magenverstimmung: Schmerzen im Epigastrium, Übelkeit, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall, gelegentlich auch schlechter Mundgeruch.
Eine gastrointestinale Blutung aus akuten Schleimhauterosionen (**hämorrhagisch erosive Gastritis**) mit den Symptomen Hämatemesis oder Teerstuhl wird unter Einnahme von NSAR beobachtet.

Klinik und Komplikationen: epigastrische Schmerzen, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Eine gastrointestinale Blutung aus akuten Erosionen (**hämorrhagisch erosive Gastritis**) wird unter Einnahme von NSAR beobachtet.

Diagnostik: Zunächst ist eine Verlaufsbeobachtung ausreichend, bei Persistenz der Beschwerden sollte eine Endoskopie durchgeführt werden, dies gilt v. a. bei Zeichen einer akuten gastrointestinalen Blutung.
Bei Patienten, die unter Medikamenteneinnahme über Magenverstimmungen klagen, findet man in über 50 % endoskopisch keine Mukosaläsionen, sodass eine Motilitätsstörung anzunehmen ist.

Diagnostik: zunächst Verlaufsbeobachtung. Spezielle Diagnostik nur bei Hämatemesis und Teerstuhl.

Differenzialdiagnose: In Betracht zu ziehen sind alle Erkrankungen, die sich auf den Oberbauch projizieren, wie das peptische Ulkus, die Refluxkrankheit der Speiseröhre, Pankreas- und Gallenblasenaffektionen sowie auch eine akute Magenverstimmung. Bei unspezifischen Oberbauchschmerzen sollte auch immer an einen Myokardinfarkt (Hinterwandinfarkt) gedacht werden.

Differenzialdiagnose: alle Erkrankungen, die sich auf den Oberbauch projizieren (z. B. peptisches Ulkus, Refluxkrankheit Gallenblasenaffektionen).

▶ Merke. Magenverstimmungen dürfen nicht mit einer akuten, histologisch definierten Gastritis gleichgesetzt werden.

▶ Merke.

Therapie: Unter Alkohol-, Nikotin- und passagerer Nahrungskarenz sowie der (symptomatischen) Gabe von Antazida, H_2-Blocker, PPI, Spasmolytika oder Gastroprokinetika klingen die Symptome meist innerhalb weniger Tage ab.
Bei der **H.-pylori-induzierten** akuten Gastritis sind Mittel der Wahl Antibiotika in Kombination mit PPI (Abb. **E-3.2**). Zur Prophylaxe von Schleimhautschädigungen durch NSAR werden, neben PPI, fixe Kombinationspräparate mit oralen Prostaglandinen, z. B. Diclofenac mit Misoprostol (Arthotec), zur Therapie der Schleimhautschädigungen die in Tab. **E-3.2** aufgeführten Medikamente eingesetzt.
Bei der **Ätzgastritis** muss die endoskopische Untersuchung schnell das Ausmaß der Schleimhautschädigung erfassen und frühzeitig Kortison verabreicht werden (verhindert eine narbige Schrumpfung tiefer greifender Läsionen). Führt eine Verätzung der Antrummukosa zu einer narbigen Magenausgangsstenose, kann ein operativer Eingriff notwendig werden.

Therapie: Nahrungskarenz, Antazida, PPI, Spasmolytika und Motilitätsregulatoren führen innerhalb weniger Tage zu Beschwerdefreiheit.
Mittel der Wahl bei der **H.-pylori-Gastritis** sind Antibiotika plus PPI, zur Prophylaxe medikamentöser Schleimhautschädigungen durch **NSAR:** PPI.

Bei der **Ätzgastritis** sollte frühzeitig Kortison gegeben werden (Verhinderung einer narbigen Schrumpfung).

Prognose: In der Regel klingen die Gastritissymptome innerhalb weniger Tage ab. Eine Ausnahme stellt die Infektion mit H. pylori dar; die akute Gastritis geht hier meist in eine chronische über. Erosionen heilen ohne Narbenbildung innerhalb von 1–2 Tagen ab. Bei einer längerfristigen Einnahme von NSAR finden sich neben Erosionen auch zunehmend Ulzera (Abb. **E-3.7**).

Prognose: In der Mehrzahl der Fälle heilt die akute Gastritis aus, nur bei der H.-pylori-Infektion ist ein Übergang in ein chronisches Stadium die Regel. Bei längerer Einnahme von NSAR können sich Geschwüre ausbilden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.3.2 Chronische Gastritis

▶ Definition.

▶ Definition. Die **chronische Gastritis** ist eine histologisch zu sichernde Diagnose, die durch eine Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten und Plasmazellen gekennzeichnet ist (Abb. **E-3.1**). Findet sich zusätzlich eine Infiltration mit Granulozyten, spricht man von einer **aktiven chronischen Gastritis**. Diese ist meist Ausdruck einer persistierenden H.-pylori-Infektion der Magenschleimhaut.

Epidemiologie: außerordentlich häufig (findet sich bei > 50 % der über 65-Jährigen).

Epidemiologie: Die chronische Gastritis mit oder ohne Symptome wird mit zunehmendem Lebensalter immer häufiger gefunden (über 50 % der über 65-jährigen Patienten weisen eine chronische Gastritis auf).
In Ländern mit einer hohen Prävalenz für das Magenkarzinom ist auch die chronisch-atrophische Gastritis (s. u.) entsprechend häufiger zu finden.

Einteilung, Ätiologie und Pathogenese:
Gastritisformen (nach Ätiopathogenese):
- Autoimmungastritis (Typ A)
- H.-pylori-Gastritis (Typ B)
- Refluxgastritis (Typ C)
- Sonderformen.

Einteilung, Ätiologie und Pathogenese: Folgende Gastritisformen werden **ätiopathogenetisch** nach dem sog. ABC-Schema differenziert:
- Typ A: **A**utoimmungastritis (selten) ca. 5 %
- Typ B: **b**akterielle, H.-pylori-induzierte Gastritis (häufig) ca. 80 %
- Typ C: **c**hemisch-toxische Refluxgastritis (selten) ca. 15 %
- Sonderformen: lymphozytäre, granulomatöse, spezifische Gastritis, z. B. bei Morbus Crohn, Sarkoidose, Tuberkulose, Lues und Kombinationen aus Typ B und C. Es dauert bis zu einem Jahr, bis die Entzündungszellen verschwinden.
  - **Typ-A-Gastritis:** Diese **Autoimmungastritis** ist auf die Korpusschleimhaut beschränkt. In 90 % finden sich Belegzell- und in 50 % Intrinsic-Factor-Antikörper, sodass eine **histaminrefraktäre Achlorhydrie** resultiert. Das Fehlen des Intrinsic Factors bedingt eine **Vitamin-B_{12}-Mangelanämie** und eine funikuläre Spinalerkrankung.
    Eine Vergesellschaftung mit anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Addison) ist möglich.
  - **Typ-B-Gastritis:** bevorzugt im Antrum lokalisiert und auf eine Besiedlung mit H. pylori zurückzuführen; bei Ulcus duodeni (immer), Ulcus ventriculi und funktioneller Dyspepsie (meist).
  - **Typ-C-Gastritis:** Beim operierten Magen trifft man häufig eine **Refluxgastritis** an (histologisches Korrelat: Schleimhautödem und Fibrose der Tunica propria).
  - Bei den seltenen **Sonderformen** handelt es sich zumeist um eine Mitbeteiligung bei Systemerkrankungen.

Histologisch wird eine **Oberflächengastritis** von einer **chronisch-atrophischen Gastritis** mit und ohne intestinale Metaplasie unterschieden.

Histologisch wird eine **Oberflächengastritis** (entzündliches Infiltrat auf die oberflächennahe interfoveoläre Lamina propria beschränkt) von einer **chronisch-atrophischen Gastritis** (zunehmende Reduktion des spezifischen Drüsenkörpers bis zu dessen völligem Schwund) unterschieden. Mit zunehmendem Umbau des spezifischen Drüsenkörpers kommt es zu einer **intestinalen Metaplasie** (Auftreten von Enterozyten, Becherzellen und Paneth-Zellen).

Klinik und Komplikationen:

▶ Merke.

Klinik und Komplikationen:

▶ Merke. Die meisten Patienten mit einer histologisch verifizierten chronischen Gastritis sind beschwerdefrei.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, sog. „Dyspepsie-Symptome“ (S. 472), wie Sodbrennen, postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen, Inappetenz, Nüchternschmerz, Meteorismus und ulkusähnlicher Schmerz werden nur von jedem 2. Patienten geklagt.

- **Typ-A-Gastritis:** Auch der zunehmende Verlust der sekretorischen Leistung macht keine Symptome. Selbst bei Vorliegen einer histaminrefraktären Achlorhydrie ist die Verdauungsleistung nicht beeinträchtigt, es resultiert allenfalls eine vermehrte Anfälligkeit für gastrointestinale Infekte (agastrische Diarrhö).

Komplikationen: perniziöse Anämie sowie eine Neigung zu Dysplasien und ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Magenkarzinoms.

- **Typ-B-Gastritis:** Von 7 Patienten mit einer H.-pylori-Besiedlung der Magenschleimhaut entwickeln 4 uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, aber nur bei einem Patienten sind diese Beschwerden auf H. pylori zurückzuführen. Jeder 9. Patient mit positivem H.-pylori-Nachweis kann im Laufe seines Lebens an einem Ulcus duodeni erkranken.

Komplikationen: Entwicklung eines Ulcus duodeni oder ventriculi möglich. Neigung zur Entwicklung eines Magenkarzinoms (geringer als bei Typ A) und eines MALT-Lymphoms. Folge einer eingeschränkten Säureproduktion kann eine Eisenmangelanämie sein.

- **Typ-C-Gastritis:** Die Patienten entwickeln nach Einnahme von ASS oder NSAR Oberbauchbeschwerden.

Diagnostik:

> ► Merke. Die Diagnose einer chronischen Gastritis kann (definitionsgemäß) nur histologisch gestellt werden (Abb. **E-3.3c**).

- **Typ-A-Gastritis:** Da dieser Typ in der Regel nur die Korpusmukosa betrifft, müssen für die histologische Untersuchung mindestens zwei Gewebeproben aus Antrum **und** Korpus genommen werden, um eine Gastritis klassifizieren zu können.

Laborchemisch finden sich Antikörper gegen Belegzellen (Parietalzell-Antikörper = PCA), H^+/K^+-ATPase und Intrinsic Factor sowie eine ausgeprägte Hypergastrinämie. Liegt eine Vitamin-B_{12}-Mangelanämie vor, sollte immer der **Serumgastrinspiegel** bestimmt werden. Beim Vollbild der Perniziosa kommt es zu einer hyperchromen (megaloblastären) Anämie mit übersegmentierten Leukozyten und entsprechenden Knochenmarkveränderungen. Neurologische Ausfälle sind Ausdruck einer funikulären Spinalerkrankung (funikuläre Myelose).

Der Nachweis von H.-pylori-Antikörpern bei Patienten mit einer Typ-A-Gastritis macht es wahrscheinlich, dass es bei einem Teil der Perniziosapatienten zu einer H.-pylori-getriggerten Autoimmungastritis kommt. Intraepitheliale Lymphozyten weisen dabei auf eine Frühform im Sinne einer präA-Gastritis hin. Hier führt eine frühzeitige Eradikation von H. pylori zu einer Normalisierung der Mukosa und einer Prävention der A-Gastritis.

Wegen der bei Typ-A-Gastritis möglichen Assoziation mit Autoimmunerkrankungen (S. 512) sollte eine erweiterte Diagnostik durchgeführt werden.

- **Typ-B-Gastritis:** Bei dieser H.-pylori-induzierten Gastritis erfolgt eine Beurteilung in drei Schwere- (abhängig von der Dichte des lymphozytären und plasmazellulären Infiltrates) und drei Aktivitätsgrade (entsprechend der Dichte des granulozytären Infiltrates). Zusatzbefunde wie Atrophie, intestinale Metaplasie (Magentyp, Kolontyp) und Lymphfollikelnachweis bedürfen der besonderen Erwähnung. Bei massivem Mukosabefall mit H. pylori kann ein Morbus Ménétrier (S. 515) vorgetäuscht werden.

Nachweis von H. pylori: H. pylori kann direkt histologisch (H.-E.-Färbung [s. Abb. **E-3.3a**], Silberimprägnierung, Giemsa), kulturell und indirekt serologisch (IgA-, IgG-Antikörper) oder mittels 13C-Harnstoff-Atemtest (S. 509) nachgewiesen werden. Am billigsten ist der H.-pylori-Antigennachweis im Stuhl (HpSAg). In der Praxis hat sich der Urease-Schnelltest (S. 509) und der ^{13}C-Harnstoff-Atemtest durchgesetzt.

- **Typ-C-Gastritis:** Die Diagnose wird histologisch gestellt (Mukosaödem, beginnende Fibrose der Lamina propria).

Dyspepsie-Symptome (S. 472) finden sich nur bei jedem 2. Patienten mit histologisch nachweisbarer Gastritis.

- **Typ-A-Gastritis:** Eine eingeschränkte oder fehlende Säure- bzw. Pepsinsekretion führt nicht zu Verdauungsstörungen.

Komplikationen: perniziöse Anämie und die Neigung zu Dysplasien und Magenkarzinomen.

- **Typ-B-Gastritis:** Die Patienten haben uncharakteristische Oberbauchbeschwerden. Erhöhtes Risiko für ein Ulcus duodeni bei positivem H.-pylori-Nachweis.

Komplikationen: Ulcus duodeni oder ventriculi, Neigung zu Magenkarzinom und MALT-Lymphom.

- **Typ-C-Gastritis:** Die Patienten entwickeln nach Einnahme von ASS oder NSAR Oberbauchbeschwerden.

Diagnostik:

► Merke.

- **Typ-A-Gastritis:** Zur Diagnosesicherung sind Gewebeproben aus Antrum **und** Korpus erforderlich.

Laborchemisch finden sich Antikörper gegen Belegzellen, H^+/K^+-ATPase und Intrinsic Factor sowie infolge des Intrinsic-Factor-Mangels eine Vitamin-B_{12}-Resorptionsstörung. Die **Serumgastrinspiegel** sind exzessiv erhöht.

- **Typ-B-Gastritis:** Es erfolgt eine Beurteilung in drei Schwere- (abhängig von der Dichte des lymphozytären und plasmazellulären Infiltrates) und drei Aktivitätsgrade (entsprechend der Dichte des granulozytären Infiltrates).

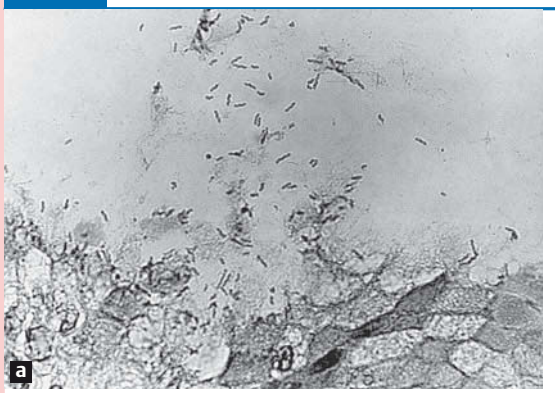
H. pylori kann histologisch (Abb. **E-3.3a**), kulturell, serologisch (IgA-, IgG-Antikörper), mittels Urease-Schnelltest (S. 509) und durch einen 13C-Atemtest (S. 509) nachgewiesen werden.

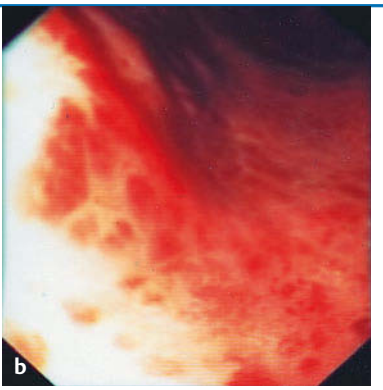
- **Typ-C-Gastritis:** histologisch: Mukosaödem und Fibrose der Lamina propria.

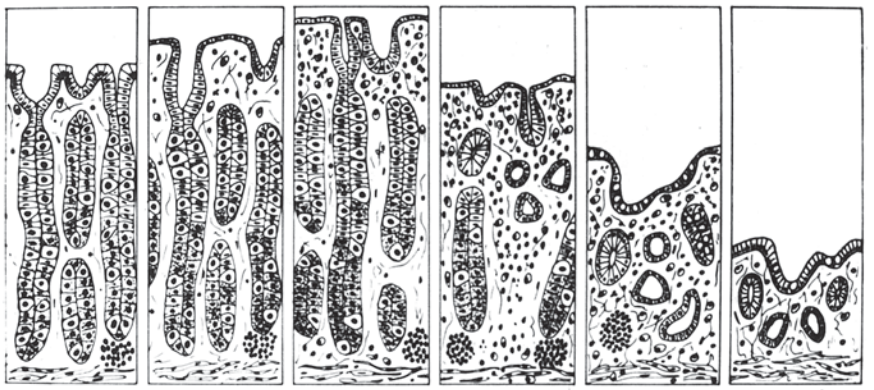
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-3.3 Histologischer und endoskopischer Befund bei chronischer Gastritis







a H. pylori auf dem Oberflächenepithel der Magenschleimhaut (H.-E.-Färbung).
b Fleckförmige Rötung bei chronischer Gastritis (Differenzialdiagnose: Wassermelonenmagen [Gefäßektasien/Angiodysplasien bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension]).
c Histologischer Befund: von der gesunden Schleimhaut über die Oberflächengastritis zur chronisch-atrophischen Gastritis.

Therapie:

► Merke.

Symptomatische Therapie je nach Leitsymptom: **Sodbrennen:** Antazida, H_2-Blocker, PPI, **postprandiales Völlegefühl:** Gastroprokinetika, **Aerophagie:** Entschäumer. Hilfreich sind auch autogenes Training und psychotherapeutische Maßnahmen.

Besteht bei der **Typ-A-Gastritis** ein Vit.-B_{12}-Mangel, muss parenteral substituiert werden.

Typ-B-Gastritis: Eine erfolgreiche **Eradikationstherapie** lässt sich durch den Atemtest sichern.

Typ-C-Gastritis: bei symptomatischem Gallereflux Prokinetika oder Colestyramin. NSAR möglichst absetzen.

Prognose: Der Übergang von der Oberflächengastritis zur chronisch-atrophischen Gastritis dauert etwa 20 Jahre.

► Merke.

Therapie:

► Merke. Die chronische Gastritis ist primär nicht behandlungsbedürftig.

Die rein **symptomatische Therapie** orientiert sich am Leitsymptom: bei **Sodbrennen** Antazida, H_2-Blocker oder PPI, bei **postprandialem Völlegefühl** Gastroprokinetika, bei **Aufstoßen und Aerophagie** Entschäumer und Prokinetika. Auch feuchtwarme Kataplasmen (Breiumschläge) können sich positiv auf die Beschwerden auswirken. Hilfreich sind auch autogenes Training, Sport oder psychotherapeutische Maßnahmen.

Ist bei der **Typ-A-Gastritis** ein Vitamin-B_{12}-Mangel nachgewiesen, muss Vitamin B_{12} in einer Dosierung von 500–1000 µg/Monat parenteral lebenslang substituiert werden. Bei gleichzeitig nachgewiesener H.-pylori-Infektion sollte eine Eradikationstherapie erfolgen, da dies in einigen Fällen kurativ wirkt.

Bei der **Typ-B-Gastritis** sollte eine **Eradikationstherapie** (S. 521) durchgeführt werden, weil eine Pan-Gastritis oder eine korpusdominante Gastritis mit einem 3–4-fach erhöhten Risiko für ein Magenkarzinom assoziiert ist. Gleiches gilt für Patienten mit positiver Ulkusanamnese, PPI-Langzeittherapie und geplanter NSAR-Dauertherapie. Der Therapieerfolg kann mittels Atemtest nach 4 Wochen überprüft werden.

Bei der **Typ-C-Gastritis** können bei symptomatischem Gallereflux Prokinetika oder Colestyramin verabreicht werden. NSAR sollten möglichst abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, ist eine begleitende Gabe von PPI indiziert.

Prognose und Prophylaxe: Die chronische Gastritis verläuft in Schüben; der Übergang von der Oberflächengastritis zur chronisch-atrophischen Gastritis nimmt etwa 20 Jahre in Anspruch.

► Merke. Bei Vorliegen einer Typ-A-Gastritis besteht ein deutlich erhöhtes **Magenkarzinomrisiko.** Dies gilt auch – wenngleich in geringerem Maße – für die chronisch-atrophische Typ-B-Gastritis. Daher sind endoskopische Kontrolluntersuchungen in 3–5-jährlichen Abständen zu empfehlen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.3.3 Spezielle Form der Gastritis – Morbus Ménétrier

▶ Definition. Beim früher Riesenfaltengastritis genannten Morbus Ménétrier findet sich eine foveoläre Hyperplasie der Magenschleimhaut mit oder ohne chronische Gastritis.

Ätiologie: Überwiegend durch eine Infektion mit H. pylori (bei Kindern evtl. durch CMV-Infektion).

Klinik: Zum klinischen Bild gehören eine Anämie und ein gastraler Eiweißverlust (Nachweis mit α_1-Antitrypsin-Clearance im Stuhl), der im Rahmen der exsudativen Gastropathie zu ausgeprägten Ödemen führen kann.

Diagnostik: Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine Dickenmessung der Schleimhaut, bei der der foveoläre Anteil auf über 10 mm verbreitert ist. Der H.-pylori-Nachweis ist häufig positiv.

▶ Merke. Der Morbus Ménétrier neigt zur malignen Entartung (2–15 %) und bedarf der endoskopischen Überwachung (alle 2 Jahre).

Differenzialdiagnose: Abgegrenzt werden muss eine glanduläre Hyperplasie, bei der der belegzellentragende Anteil der Korpusmukosa verbreitert ist (klassischerweise beim Gastrinom). Mischformen zwischen foveolärer und glandulärer Hyperplasie werden gelegentlich beobachtet (hypersekretorische Gastropathie). Riesenfalten finden sich auch bei einer lymphatischen Hyperplasie (z. B. bei Non-Hodgkin-Lymphom) und einer Amyloidose der Magenmukosa. Ein diffus infiltrierend wachsendes Karzinom (Magenszirrhus) kann eine Riesenfaltengastritis vortäuschen.

▶ Merke. Foveoläre Hyperplasie = Morbus Ménétrier. Glanduläre Hyperplasie = Gastrinom, sog. Zollinger-Ellison-Syndrom (S. 686).

Therapie: Der Eiweißverlust kann nur gelegentlich durch Anticholinergika reduziert werden. Ggf. wird bei nicht beherrschbarem Eiweißverlust oder Anzeichen einer malignen Entartung eine Magenresektion notwendig. Bei positivem H.-pylori-Nachweis oder einer CMV-Infektion sollte in jedem Fall eine Eradikation (S. 521) bzw. antivirale Therapie angestrebt werden.

3.4 Gastroduodenale Ulkuskrankheit

▶ Definition. Im Gegensatz zur **Erosion**, bei der der Gewebedefekt die Muscularis mucosae nicht überschreitet und die ohne Vernarbung abheilt, handelt es sich beim **Ulkus** um eine umschriebene, bis tief in die Muscularis propria reichende Läsion (s. auch Abb. **E-3.1**).

3.4.1 Chronische Ulzera

Epidemiologie

Jeder 10. erkrankt im Laufe seines Lebens an einem Ulkus. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Insgesamt ist festzustellen, dass in den westlichen Industrienationen die Ulcus-duodeni-Inzidenz abnimmt. Bei einem Drittel der Patienten finden sich zwei und mehr Ulzera.

Lokalisation

Das Ulcus duodeni ist zu 95 % im Bulbus lokalisiert, bevorzugt an der Vorderwand. Das Ulcus ventriculi findet sich bevorzugt im Bereich der kleinen Kurvatur. Je nach Lokalisation werden beim Magengeschwür verschiedene Ulkustypen nach Johnson unterschieden (Abb. **E-3.4**).

▶ Merke. Atypisch, z. B. im Bereich der großen Kurvatur lokalisierte Magenulzera sind malignomverdächtig (Karzinom, Lymphom) oder sprechen für eine medikamentös-toxische Genese (ASS, NSAR).

3.3.3 Spezielle Form der Gastritis – Morbus Ménétrier
▶ Definition.

Ätiologie: meist Infektion mit H. pylori.

Klinik: Anämie und gastraler Eiweißverlust, Letzterer kann im Rahmen der exsudativen Gastropathie zu Ödemen führen.

Diagnostik: histologische Diagnosesicherung. Der H.-pylori-Nachweis ist häufig positiv.

▶ Merke.

Differenzialdiagnose: Eine glanduläre Hyperplasie, eine lymphatische Hyperplasie bei Non-Hodgkin-Lymphom und eine Amyloidose der Mukosa müssen abgegrenzt werden. Ein diffus infiltrierend wachsendes Karzinom kann eine Riesenfaltengastritis vortäuschen.

▶ Merke.

Therapie: bei positivem H.-pylori-Nachweis: Eradikationstherapie. Ggf Magenresektion.

3.4 Gastroduodenale Ulkuskrankheit
▶ Definition.

3.4.1 Chronische Ulzera
Epidemiologie

Jeder 10. erkrankt im Laufe seines Lebens an einem Ulkus, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

Lokalisation

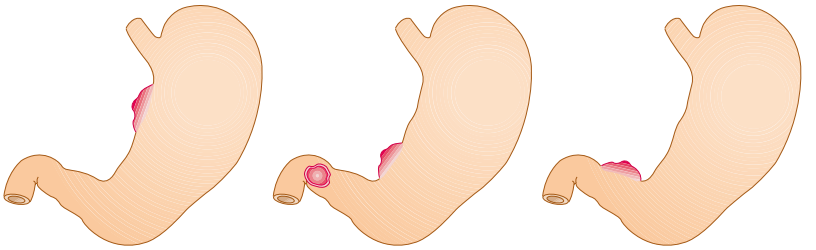
95 % der Duodenalulzera sind im Bulbus lokalisiert; das Ulcus ventriculi bevorzugt im Bereich der kleinen Kurvatur. Ulkustypen nach Johnson zeigt Abb. **E-3.4**.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-3.4

E-3.4 Ulkustypen nach Johnson



Typ I subkardiales Ulkus | **Typ II** Kombinationsulkus | **Typ III** präpylorisches Ulkus

Ätiologie und Pathogenese

▶ Merke. Die **H.-pylori-Infektion** ist eine der Hauptursachen der Entstehung von Duodenal- und Magenulzera.

Ulcus duodeni: Bei über 90 % der Patienten mit Duodenalulkus lässt sich eine H.-pylori-Besiedlung der Antrummukosa und bei 50 % auch der Duodenalschleimhaut nachweisen. Für die Entstehung wird ein Ungleichgewicht zwischen protektiven und aggressiven Faktoren verantwortlich gemacht (Abb. **E-3.5**). Neben einer genetischen Disposition (Blutgruppe 0, Non-Secretor-Status) spielt der Säurefaktor eine ausschlaggebende Rolle: Ob Stresssituationen oder ein spezifisches Persönlichkeitsprofil ein Ulcus duodeni auslösen können, ist umstritten. 80 % der Ulkuspatienten sind Raucher.

Gehäuft finden sich Duodenalulzera bei COPD, rheumatoider Arthritis, chronischer Niereninsuffizienz, nach Ileumresektion, bei Leberzirrhose, bei systemischer Mastozytose, bei der multiplen endokrinen Adenomatose, beim Hyperparathyreoidismus (Kalzium setzt Gastrin frei) und der Amyloidose Typ IV. Zum Gastrinom als Ursache eines therapieresistenten Ulkusleidens s. Zollinger-Ellison-Syndrom (S. 686).

Ätiologie und Pathogenese

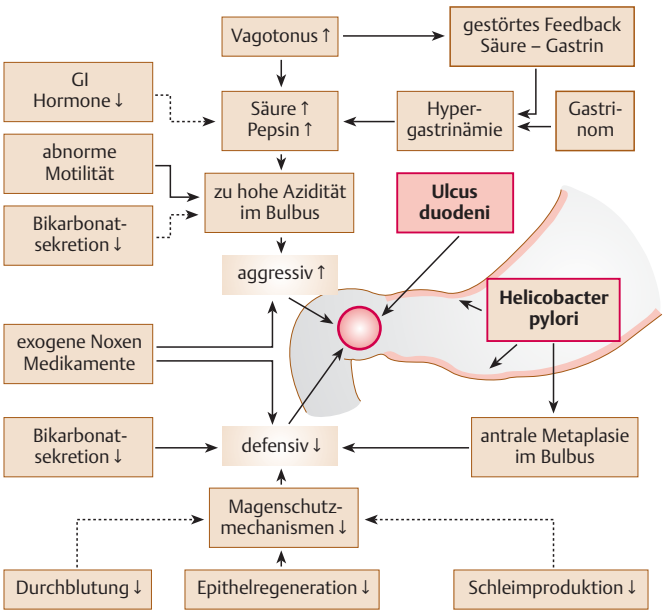
▶ Merke.

Ulcus duodeni: Bei über 90 % der Ulcus-duodeni-Patienten lässt sich eine H.-pylori-Besiedlung der Antrummukosa nachweisen. Bei der Ulkuspathogenese dominieren aggressive über defensive Faktoren (Abb. **E-3.5**). 80 % der Ulkuspatienten sind Raucher.

Begleiterkrankungen wie COPD, Leberzirrhose, rheumatoide Arthritis sowie Niereninsuffizienz gehen mit einer erhöhten Ulkusinzidenz einher.

E-3.5

E-3.5 Entstehung eines Ulcus duodeni durch Ungleichgewicht zwischen protektiven und aggressiven Faktoren



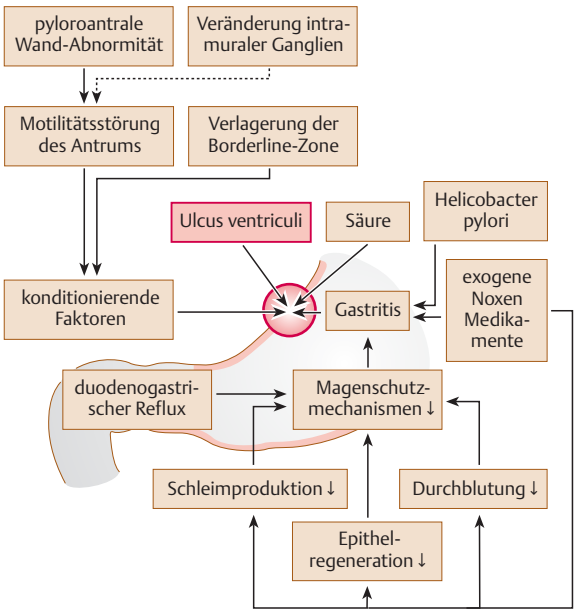
Ulcus ventriculi: Hier spielt das Ungleichgewicht zwischen aggressiven und protektiven Faktoren, insbesondere ein **Mangel protektiver Faktoren**, eine entscheidende Rolle (Abb. **E-3.6**).

Ulcus ventriculi: Auch hier gilt: ohne Säure kein Ulkus. Allerdings steht beim Ungleichgewicht zwischen aggressiven und protektiven Faktoren ein **Mangel an protektiven Faktoren** im Vordergrund (Abb. **E-3.6**). Die Säuresekretion ist umso niedriger, je kardianaher das Geschwür lokalisiert ist. Dies hängt mit der zunehmenden Ausbreitung der Gastritis zusammen. Im Rahmen der Umbaugastritis wird nämlich

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-3.6 Entstehung eines Ulcus ventriculi durch Ungleichgewicht zwischen protektiven und aggressiven Faktoren



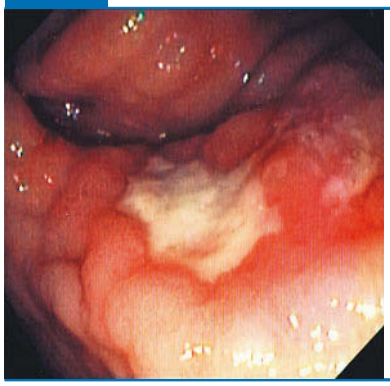
E-3.6

der für die Säuresekretion verantwortliche spezifische Drüsenkörper immer mehr im Sinne einer **intestinalen Metaplasie** umgebaut, jedoch ohne dass die Säuresekretion ganz zum Erliegen kommt.

Die Einnahme von NSAR erhöht das Risiko für ein Ulkus um den Faktor 4 (Abb. **E-3.7**). NSAR hemmen die Prostaglandinsynthese in der Magenschleimhaut und beeinflussen damit die Schleim- und Bikarbonatsekretion sowie die Mukosadurchblutung und die Epithelregeneration negativ. Auch Rauchen führt zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthese in der Magenmukosa. Die Kombination von NSAR und Glukokortikoiden erhöht das Risiko für ein peptisches Ulkus um den Faktor 15.

NSAR hemmen die Prostaglandinsynthese in der Magenschleimhaut und scheinen bei der Ulkusentstehung eine große Rolle zu spielen (Abb. **E-3.7**).

E-3.7 NSAR-induzierte Ulcera ventriculi



Atypische Lokalisation (große Kurvatur), Multiplizität.

E-3.7

Klinik

Die Symptome einer Ulkuskrankheit sind unspezifisch, d. h. alleine aufgrund der klinischen Beschwerden ist eine Diagnose nicht möglich. Folgende Symptome werden jedoch häufig beobachtet:

Ulcus duodeni: Nüchternschmerzen im Epigastrium, die sich nach Nahrungsaufnahme oder Einnahme eines Antazidums bessern, sind relativ typisch. Viele Patienten wachen infolge der Schmerzen in den frühen Morgenstunden auf (gesteigerte Nüchternsekretion während der Nacht). Typisch ist auch die **Periodizität der Beschwerden** mit einem in letzter Zeit umstrittenen Frühjahrs- und Herbstgipfel.

Klinik

Die Symptome einer Ulkuskrankheit sind unspezifisch.

Ulcus duodeni: Nüchternschmerzen im Epigastrium mit deutlicher Besserung nach Nahrungsaufnahme sind typisch.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ulcus ventriculi: Nahrungsaufnahme verstärkt häufig die Beschwerden. 30 % geben nächtliche Schmerzen an, viele Patienten klagen über eine Gewichtsabnahme.

Ulcus ventriculi: Die Schmerzlokalisation ist zumeist links paraumbilikal, häufig verstärkt Nahrungsaufnahme die Beschwerden. In 30 % werden nächtliche Schmerzen angegeben. Viele Patienten klagen über eine Gewichtsabnahme. Asymptomatische Verlaufsformen sind häufig, insbesondere beim NSAR-Ulkus.

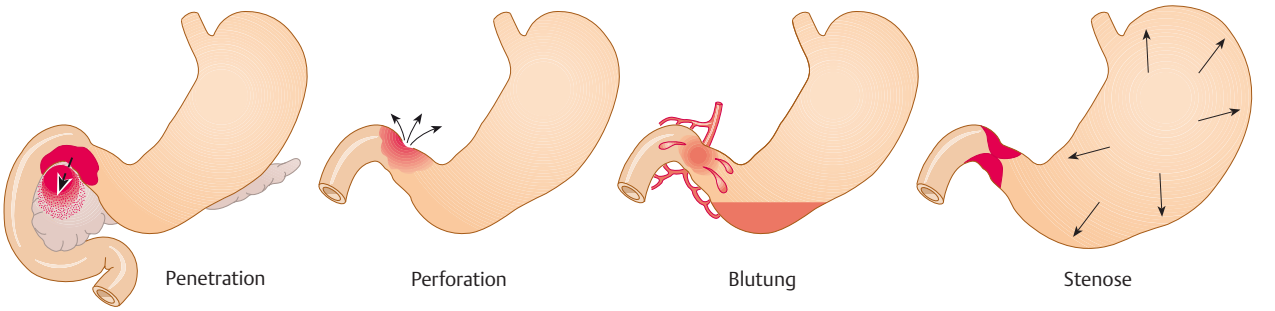
Komplikationen

Allgemein liegt das Komplikationsrisiko bei 2,7 % pro Jahr, nach einer einmal durchgemachten Komplikation bei 5 % pro Jahr.

▶ Merke.

▶ Merke. Bis zu 40 % aller Ulzera sind klinisch stumm und machen sich erst durch Komplikationen (Abb. **E-3.8**) bemerkbar.

E-3.8 Ulkuskomplikationen



Ulkusblutung: Jeder 10. Ulkuspatient hat im Laufe der Jahre eine akute GI-Blutung. Blutungsquelle muss lokalisiert und Risiko anhand des endoskopischen Befundes (Abb. **E-3.9**) abgeschätzt werden.

Ulkusblutung: Dies ist die häufigste Ursache einer oberen gastrointestinalen (GI) Blutung und tritt bei jedem 10. Ulkuspatienten im Laufe der Jahre in Form einer Hämatemesis oder Meläna auf. Unter stationären Bedingungen sollte die Blutungsquelle lokalisiert und das individuelle Risiko anhand des endoskopischen Befundes mittels der Forrest-Kriterien abgeschätzt werden (Abb. **E-3.9**).

Wenn möglich wird versucht, durch Unterspritzung mit z. B. verdünntem Suprarenin die Blutung zu stillen (Abb. **E-3.9**).

Therapeutisch steht bei Ulkusblutungen (wie auch bei Blutungen aus Erosionen) heute die **endoskopische Blutstillung** durch Unterspritzung mit Suprarenin 1 : 10 000 oder Fibrinkleber oder mechanisch durch „Clipping“ ganz im Vordergrund (Abb. **E-3.9**).

Perforation: Sie wird fast ausschließlich bei Männern beobachtet (meist Vorderwand von Antrum und Bulbus). Eine **freie Perforation** ist wahrscheinlich, wenn sich plötzlich heftigste Schmerzen im Epigastrium, gefolgt von Symptomen des akuten Abdomens einstellen.

Perforation: Eine Perforation wird fast ausschließlich bei Männern beobachtet, bevorzugte Lokalisation ist die Vorderwand von Antrum und Bulbus. Eine **freie Perforation** ist wahrscheinlich, wenn sich bei einem Patienten mit Ulkusanamnese plötzlich (der Patient kann die Uhrzeit angeben) heftigste Schmerzen im Epigastrium, gefolgt von brettharter Abwehrspannung, Tachykardie, Blässe, Tachypnoe und Schweißausbruch einstellen. Ein Verschwinden der Leberdämpfung weist auf freie Luft im Abdomen hin, eine subphrenische Luftsichel im Röntgenbild beweist die freie Perforation.

Ein in den Rücken ausstrahlender Dauerschmerz weist auf eine **gedeckte Perforation** (= Ulkuspenetration) hin.

Eine Änderung des Schmerzcharakters, insbesondere ein in den Rücken ausstrahlender Dauerschmerz, kennzeichnet eine **gedeckte Perforation** (= Ulkuspenetration). Beim Ulcus duodeni erfolgt die Perforation meist in den Pankreaskopf (ggf. erhöhte Amylase). Therapiemaßnahmen, die bislang Beschwerdefreiheit brachten, greifen dann nicht mehr.

Magenausgangsstenose: Ein florides Ulcus ad pylorum oder rezidivierende Ulzera in einem Narbenbulbus können zu einer akuten Magenausgangsstenose führen. Symptome sind Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen (z. T. unverdaute Nahrungsreste) im Schwall und Gewichtsverlust.

Magenausgangsstenose: Ein florides Ulcus ad pylorum oder rezidivierende Ulzera in einem Narbenbulbus können zu einer akuten Magenausgangsstenose mit anhaltendem Erbrechen (von z. T. unverdauten Nahrungsresten) und der Gefahr einer metabolischen Alkalose führen. Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen im Schwall und anhaltender Gewichtsverlust weisen auf diese Komplikation hin. Die Diagnose wird endoskopisch oder durch einen Röntgenbreischluck gestellt. Zunächst wird ein konservativer Therapieversuch (z. B. Magenverweilsonde, endoskopische Ballondilatation) unternommen, bei Erfolglosigkeit wird ein operativer Eingriff notwendig.

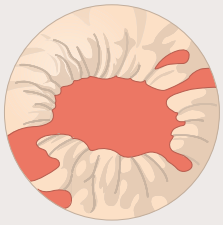
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-3.9 Stadieneinteilung der Ulkusblutung (Forrest-Klassifikation) und entsprechende Therapieoptionen

Forrest Ia:
spritzende arterielle Blutung
Therapie:
endoskopische Blutstillung, ggf. Operation

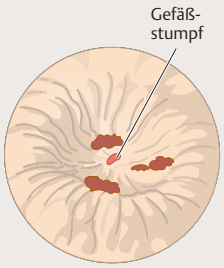


Forrest Ib:
Sickerblutung
Therapie: Lokalmaßnahmen (endoskopischer Gefäßclip, Unterspritzung mit Suprarenin 1 : 10 000, Fibrinkleber) oder die systemische Gabe von Somatostatinanaloga oder Sekretin i. v.



zusätzlich medikamentöse Blutungsrezidivprophylaxe mit PPI

Forrest IIa:
Gefäßstumpf im Ulkusgrund
Therapie:
endoskopischer Gefäßclip, wenn nicht zu applizieren (Bulbus, Magenhinterwand): Operation

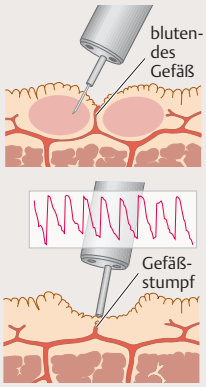


Forrest IIb bzw. IIc:
Koagel bzw. Hämatinbelag
Therapie:
konservativ (PPI, evtl. H.-p.-Therapie)

Forrest III:
Ulkus ohne Zeichen der vorausgegangenen Blutung
Therapie:
konservativ (Standardtherapie)



Unterspritzung
zur Kompression eines blutenden Gefäßes



endoskopische dopplersonografische Untersuchung zur Detektion eines Gefäßstumpfes

Diagnostik

Diagnostik

Körperliche Untersuchung und Labor: Häufig wenig hilfreich; beim Ulcus ventriculi besteht gelegentlich ein Palpationsschmerz im Epigastrium.

Endoskopie: Diagnostisches **Verfahren der Wahl** ist die Endoskopie (Abb. **E-3.10**, Abb. **E-3.11**). Nicht selten deckt diese Untersuchung multiple Geschwüre (Kombinationsulkus in Magen und Duodenum) oder zusätzliche Veränderungen, z. B. eine sekundäre Refluxösophagitis, auf. Findet sich ein Ulcus ventriculi, muss anhand von 6–8 Gewebeproben eine Differenzierung zwischen benignem und malignem Ulkus erfolgen. Biopsieentnahmen aus Antrum und Korpus sind ferner zur H.-pylori-Diagnostik wichtig.

Endoskopie: Diagnostisches **Verfahren der Wahl** (Abb. **E-3.10**, Abb. **E-3.11**), das häufig zusätzliche Veränderungen aufdeckt (Kombinationsulkus in Magen und Duodenum, Refluxösophagitis).

▶ Merke. 5 % aller **Magengeschwüre** sind maligne. Daher gilt eine konservative Therapie ohne endoskopisch-bioptische Abklärung als Kunstfehler. Da bei großen Geschwüren repräsentative Gewebeentnahmen problematisch sein können, muss die Gastroskopie mit Biopsie am Ende der Therapie wiederholt werden. Auf eine Biopsie des **Ulcus duodeni** kann fast immer verzichtet werden, da Malignome in diesem Bereich mit 0,35 % sehr selten sind (malignes Lymphom, Metastasen, Duodenalkarzinom). Ein Ulcus ventriculi bedarf immer einer Kontrollendoskopie aufgrund des Malignitätsrisikos.

▶ Merke.

Röntgenuntersuchung: Eine Röntgenuntersuchung ist nur bei V. a. Perforation sinnvoll.

E-3.10 Endoskopischer Aspekt eines Ulcus duodeni der Bulbusvorderwand

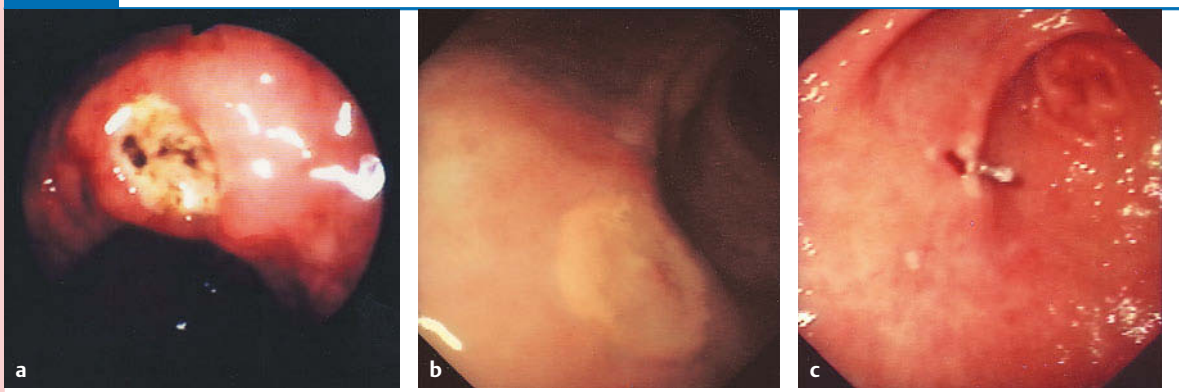
E-3.10



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-3.11 Endoskopische Befunde bei Ulcus ventriculi



a Ulcus ventriculi am Angulus mit Zeichen der vorausgegangenen Blutung.
b Ulcus ventriculi im präpylorischen Antrum mit Gefäßstumpf im Zentrum.
c Mit Clip versorgter Gefäßstumpf im Zentrum eines Ulkus.

Spezielle Diagnostik bei Ulcus duodeni: Beim **Ulkus** dient der bioptische H.-pylori-Nachweis der Differenzierung zwischen idiopathischem rezidivierendem und medikamenteninduziertem Ulkus.
Bei **Therapieresistenz:** Überprüfung der Säuresuppression durch **Langzeit-pH-Metrie**. Magensaftsekretionsanalyse und Serumgastrinbestimmung sind nur in Ausnahmefällen (z. B. bei V. a. Gastrinom) indiziert.

Differenzialdiagnose

Ulcus duodeni: alle organischen und funktionellen Oberbaucherkrankungen (z. B. Refluxkrankheit, Magenulkus). Auch an einen Morbus Crohn bzw. Sarkoidose, Tbc und Lues muss gedacht werden.

Ulcus ventriculi: Die DD umfasst das **exulzerierte Karzinom**, das **maligne Lymphom** und die **Exulceratio simplex Dieulafoy**, bei der eine Gefäßanomalie zu lebensbedrohlichen Blutungen Anlass geben kann.

Therapie

Ziele:
- Linderung der Beschwerden
- Beschleunigung der Ulkusheilung
- Vermeiden von Komplikationen
- Verhinderung von Rezidiven.

Allgemeine Therapie: Nikotinverbot, Berücksichtigung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Stationäre Behandlung oder Bettruhe sind nur bei komplikativem Verlauf erforderlich. Ulzerogene Medikamente sind zu meiden.

Spezielle diagnostische Maßnahmen bei Ulcus duodeni: Beim **Ulkus** dient der bioptische H.-pylori-Nachweis, d. h. der Urease-Schnelltest (S. 509), der Differenzierung zwischen einem idiopathischen rezidivierenden Ulkusleiden (H.-pylori-positiv) und dem medikamenteninduzierten Ulkus (H.-pylori-negativ).
Bei **Therapieresistenz** ist eine Überprüfung der erzielten Säuresuppression durch eine **Langzeit-pH-Metrie** (S. 510) sinnvoll.
Eine Magensaftsekretionsanalyse und Serumgastrinbestimmung sind nur in Ausnahmefällen indiziert, z. B. bei V. a. ein Gastrinom (S. 686), wobei jedoch nach wie vor gilt: Ein Ulkus bei Achlorhydrie ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Magenkarzinom.

Differenzialdiagnose

Ulcus duodeni: Die Differenzialdiagnose erfasst alle organischen und funktionellen Oberbaucherkrankungen wie Refluxkrankheit, Magenulkus und -karzinom, Dyspepsie, Cholelithiasis, chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Weiterhin ist beim Nachweis eines Ulcus duodeni auch an einen Morbus Crohn, eine Tuberkulose, eine Sarkoidose und eine Lues zu denken.

Ulcus ventriculi: Im Rahmen der Differenzialdiagnose ist neben dem **exulzerierten Karzinom** in erster Linie an das **maligne Lymphom** zu denken, bei dem sich häufig multiple Exulzerationen der Schleimhaut neben einer Infiltration mit Riesenfalten finden. Eine Sonderform stellt die **Exulceratio simplex Dieulafoy** dar, bei der ein großlumiges Gefäß ohne Aufzweigung bis an die Mukosa heranreicht und peptisch angedaut wird, sodass es zu einer lebensbedrohlichen Blutung kommt. Endoskopisch imponiert ein aus einem flachen Ulkus im oberen Korpusdrittel ins Magenlumen ragender Gefäßstumpf, aus dem es arteriell blutet.

Therapie

Ziele der Ulkustherapie sind:
- Linderung der Beschwerden
- Beschleunigung der Ulkusheilung
- Vermeiden von Komplikationen
- Verhinderung eines Rezidivs.

Allgemeine Therapie: Durch Verzicht auf Nikotin lassen sich die Ziele der Ulkustherapie nachhaltig unterstützen. Von individuellen Nahrungsmittelunverträglichkeiten abgesehen, sind diätetische Restriktionen nicht erforderlich. Eine stationäre Behandlung oder Bettruhe werden nur noch bei gravierenden Ulkuskomplikationen empfohlen. Oft kann das Befinden durch häufige kleine Mahlzeiten und leichte Kost gebessert werden; sog. „Säurelocker" (z. B. hoch konzentrierter Alkohol, Zitrussäfte, Koffein) können hingegen zu einer Verstärkung der Beschwerden führen. Ulzerogene Medikamente (v. a. ASS, NSAR) sind zu meiden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Medikamentöse Therapie: Durch moderne Ulkustherapeutika werden die Heilungsrate erhöht und die Therapiedauer verkürzt. Die meisten heute in der Ulkustherapie eingesetzten Pharmaka **reduzieren die Säurebildung** bzw. **neutralisieren die Säure**. Von allen in Tab. **E-3.2** genannten Ulkustherapeutika spielen heute **nur noch die PPI eine bedeutende Rolle**.

Medikamentöse Therapie: Von allen Ulkustherapeutika spielen heute nur noch die PPI eine bedeutende Rolle (Tab. **E-3.2**).

E-3.2 Ulkustherapeutika

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	Sie gelten heute als stärkste Säurehemmer (Hemmung der H^+/K^+-ATPase). Esomeprazol z. B. hebt in einer Dosierung von 40 mg/d den Magen-pH-Wert für etwa 18 h auf über 3 an und blockiert damit 90 % der Säureproduktion. Unter PPI-Therapie kommt es zu einem Anstieg des Serumgastrins auf das Doppelte des Normbereichs. **Nebenwirkungen:** Sie entsprechen denen der H_2-Blocker. Im Tierversuch (nicht beim Menschen) wurden bei lebenslanger Therapie in Höchstdosen gelegentlich ECL-Zellkarzinoide beobachtet (diese treten in 3–5 % auch beim Perniziosakranken auf). Das Risiko für eine Clostridium-difficile-Kolitis ist erhöht.
H_2-Blocker	H_2-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin, Famotidin) werden in einer **Einmaldosierung** nach dem Abendessen gegeben und hemmen insbesondere die nächtliche Nüchternsekretion. Die Symptome klingen meist schon in den ersten Tagen ab. **Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Allergien, Obstipation, Diarrhö, Transaminasenanstieg und Blutbildveränderungen. Wegen Arzneimittelinteraktionen im Lebermetabolismus (Hemmung des Arzneimittelabbaus über Cytochrom P450) sind H_2-Blocker der 1. Generation (z. B. Cimetidin) in den Hintergrund getreten.
Anticholinergika	Selektive, an Muskarinrezeptoren angreifende Substanzen wie z. B. das Pirenzepin werden unter dem Aspekt einer medikamentösen Vagolyse in einer **Dosierung** von 2 × 50 mg gegeben. **Nebenwirkungen:** Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit und Blasenauslassstörungen.
Antazida	Sie wirken zum Teil als Filmbildner, zum Teil regen sie die Prostaglandinsynthese an. Postprandial eingenommen, neutralisieren sie die Magensäure für einige Stunden. Aluminiumhydroxidhaltige Antazida adsorbieren andere Medikamente, wie z. B. Eisen oder Tetrazykline (z. T. unter Komplexbildung), und sollten deshalb 1 Stunde zeitversetzt gegeben werden. Starke pH-Verschiebungen ins alkalische Milieu können die Resorption von Pharmaka (z. B. Nizoral) erschweren. **Nebenwirkungen:** Aluminiumhydroxid und Kalziumkarbonat führen zu Obstipation, Magnesiumhydroxid eher zu Durchfall. **Dosierung:** 4 × tgl. ein Antazidum (als Richtzahl gilt eine Neutralisationskapazität von 50 mmol/Einzeldosis).
orale Prostaglandine	Orale Prostaglandine wie das **Misoprostol** spielen in erster Linie zum Schutz der Schleimhaut unter Einnahme von NSAR eine Rolle. Sie sind derzeit nur noch in fixer Wirkstoffkonzentration mit NSAR zur Therapie von Rheuma- und Gelenkerkrankungen auf dem Markt (z. B. Arthotec). **Nebenwirkungen:** Bauchschmerzen und Diarrhöen (bei 10 %), Schmerzen im Bereich der Gebärmutter und Menorrhagien. **Dosierung:** Arthotec 1–3 × 1 Tbl. (50 mg Diclofenac + 0,2 mg Misoprostol) bzw. Arthotec forte 2 × 1 Tbl. (75 mg Diclofenac + 0,2 mg Misoprostol) tgl.

* Von allen genannten Ulkustherapeutika spielen heute nur noch PPI eine bedeutende Rolle.

▪ **Therapie des H.-pylori-positiven Ulkus:**
Bei positivem H.-pylori-Nachweis ist die kombiniert antibiotisch-antisekretorische Therapie (= **H.-pylori-Eradikationstherapie**,Tab. **E-3.3**) des Ulcus duodeni und ventriculi mittlerweile Standard. Therapie der 1. Wahl ist die „italienische oder französische Tripel-Therapie“ für 7 Tage. Greifen diese Therapien nicht, muss auf Reservetherapien ausgewichen werden. Eine Reinfektion kommt nach erfolgreicher Eradikationstherapie praktisch nicht vor, das Ulkusleiden heilt aus. Der Therapieerfolg sollte nach ca. 4 Wochen bei unkompliziertem Ulcus duodeni im Rahmen eines ^{13}C-Harnstoff-Atemtests oder Stuhl-Antigentests überprüft werden. Eine Kontrollendoskopie sollte nach Eradikationstherapie bei jedem Ulcus ventriculi und jedem kompliziertem Ulcus duodeni erfolgen.

▪ **Therapie des H.-pylori-positiven Ulkus:**
Bei positivem H.-pylori-Nachweis ist die **H.-pylori-Eradikationstherapie** (Tab. **E-3.3**) sowohl beim Ulcus duodeni als auch ventriculi Standard. Eine Eradikationskontrolle sollte frühestens nach 4 Wochen erfolgen (^{13}C-Harnstoff-Atemtest, Stuhl-Antigentest oder Kontrollendoskopie).

▶ Merke. Bei einem Erstulkus unter ASS und/oder NSAR-Einnahme ist immer nach H. pylori zu suchen. Findet sich der Erreger, sollte immer eine Eradikationsbehandlung veranlasst werden.

▶ Merke.

▪ **Therapie des H.-pylori-negativen Ulkus:**
Die Therapie besteht neben der 4-wöchigen Gabe eines PPI insbesondere in der Meidung ulzerogener Noxen (NSAR, SSRI und Nikotin). Bei idopathischen Ulzera (Ulzera ohne erkennbare Ursache) sollte eine PPI-Dauertherapie in halber Standarddosierung erfolgen (Tab. **E-3.3**).

▪ **Therapie des H.-pylori-negativen Ulkus:**
Meidung von Noxen wie NSAR, SSRI und Nikotin.

▪ **intermittierende Therapie:**
Viele Ulkuspatienten praktizieren eine intermittierende Therapie, d. h. bei erneut auftretenden Magenbeschwerden werden über einige Tage H_2-Blocker oder PPI eingenommen, die zu einem raschen Beschwerderückgang führen. Endoskopische Kontrollen in 2–3-jährlichem Intervall werden bei diesem Vorgehen empfohlen, um z. B. ein sich entwickelndes Karzinom nicht zu übersehen (Rarität).

▪ **intermittierende Therapie:**
H_2-Blocker oder PPI bei Bedarf für einige Tage zur Kupierung eines Ulkusschubs (ohne endoskopischen Nachweis). Um ein sich evtl. entwickelndes Karzinom nicht zu übersehen, werden 2–3-jährliche endoskopische Kontrollen empfohlen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-3.3

E-3.3 Therapieschema beim unkomplizierten Helicobacter-pylori-positiven Ulkus

- **modifizierte Tripel-Therapie** („italienische" Tripel-Therapie)
  - Protonenpumpenhemmer (2 × 1 Standarddosis*/d) — 7–14 Tage
  - Clarithromycin (2 × 250 mg/d) — 7–14 Tage
  - Metronidazol (2 × 400 mg/d) — 7–14 Tage

  Nebenwirkungen: etwa 15 %, Therapieabbrüche: < 5 %
- **alternativ: modifizierte Tripel-Therapie** („französische" Tripel-Therapie)
  - Protonenpumpenhemmer (2 × 1 Standarddosis*/d) — 7–14 Tage
  - Clarithromycin (2 × 500 mg/d) — 7–14 Tage
  - Amoxicillin (2 × 1 g/d) — 7–14 Tage

  Nebenwirkungen: etwa 30 %, Therapieabbrüche: < 5 %
- **Reserveschema: Quadrupel-Therapie**
  - Protonenpumpenhemmer (2 × 1 Standarddosis*/d) — 10 Tage
  - Wismutsalz (4 × tgl.) — 10 Tage
  - Tetrazyklin (4 × 125 mg/d) — 10 Tage
  - Metronidazol (4 × 125 mg/d) — 10 Tage

  Nebenwirkungen: etwa 80 %, Therapieabbrüche: 5–10 %
- **weiteres Reserveschema:** — 1-wöchige Behandlung mit 2 × PPI in Standarddosierung und 2 × 500 mg Clarithromycin und 300 mg Rifabutin ** (2 Tbl. morgens)

In der Regel ist nach erfolgreicher H.-pylori-Sanierungstherapie nur dann eine antisekretorische Nachbehandlung erforderlich, wenn der Patient persistierende Beschwerden hat oder ASS bzw. NSAR einnimmt.

*Standarddosen der Protonenpumpenhemmer (PPI): Omeprazol/Rabeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Pantoprazol/Esomeprazol 40 mg
Beim stärksten PPI, dem **Esomeprazol** (Nexium mups) reicht die **halbe Standarddosis** zur Eradikationsbehandlung aus.
**Substanz färbt alle Körperflüssigkeiten rot!

- **Therapie von durch NSAR induzierten Ulzerationen:**

Hier können alle Ulkustherapeutika, bevorzugt PPI, eingesetzt werden (s. o.). Noxe absetzen!

- **Therapie von durch NSAR induzierten Ulzerationen:**

Diese vorwiegend im Antrum lokalisierten, häufig multipel auftretenden Geschwüre können mit allen Ulkustherapeutika (s. o.) behandelt werden, sofern die Noxe abgesetzt wird. Bevorzugt werden PPI eingesetzt, die bis zur Abheilung (meist nach 4–8 Wochen) gegeben werden. Kann die Noxe nicht abgesetzt werden, PPI-Gabe bis zur Abheilung, dann Dauertherapie mit halber PPI-Standarddosierung.

Operative Therapie: Indikationen hierzu sind Ulkuskomplikationen wie Perforation, Blutung (s. auch Abb. **E-3.9**) und Magenausgangsstenose.

Operative Therapie: Ein operatives Vorgehen ist zwingend erforderlich bei der freien Ulkusperforation. Auch eine Magenausgangsstenose, nicht beherrschbare arterielle Ulkusblutungen (Abb. **E-3.9**) und ein therapieresistentes penetrierendes Ulkus können zu einem operativen Eingriff zwingen. Im Zeitalter von H.-pylori-Eradikation und PPI-Therapie sind Magenoperationen wegen Ulkustherapieresistenz extrem selten geworden.

► Merke.

► Merke. Bei arterieller endoskopisch nicht beherrschbarer Blutung muss umgehend operiert werden, ebenso bei einer Rezidivblutung nach zunächst erfolgreicher endoskopischer Blutstillung.

- **Ulcus ventriculi:**

Verfahren der Wahl ist eine **Billroth-I-Resektion** (s. Abb. **E-3.15**).

- **Ulcus ventriculi:**

Verfahren der Wahl ist eine **Billroth-I-Resektion** mit Gastroduodenostomie (Abb. **E-3.15**). Alternativ kann eine Ulkusexzision in Verbindung mit einer proximal selektiven Vagotomie vorgenommen werden.

► Merke.

► Merke. Wenn ein Magengeschwür nicht innerhalb von 4 Wochen zu 50 %, innerhalb von 8 Wochen zu 90 % und innerhalb von 12 Wochen vollständig abgeheilt ist, sollte operativ interveniert werden, um nicht ein Malignom zu übersehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▪ **Ulcus duodeni:**
Operation der Wahl ist heute die **selektive proximale Vagotomie (SPV)**, bei der nur die sekretorischen (die motorischen Äste werden geschont) Vagusfasern des proximalen Magens (belegzelltragende Fundus- und Korpusregion) durchtrennt werden. Dadurch wird die Säuresekretionskapazität um etwa 50 % gesenkt. Die Antruminnervation und damit die Entleerungsfunktion bleibt erhalten.

Therapie bei Ulkuskomplikationen: s. oben und Therapie der Ulkusblutung (S. 518).

Prophylaxe

Langzeitrezidivprophylaxe: Indikation für diese Therapie ist das aggressive Ulkusleiden (mehr als 2–3 Rezidive pro Jahr) und der ältere Patient, der das Risiko einer Ulkuskomplikation nicht eingehen kann. Besonders geeignet sind **PPI** in halber therapeutischer Dosis. Komplikationen sind unter einer Rezidivprophylaxe praktisch nicht zu erwarten.

Magenschutztherapie: Bei Patienten > 65 Jahre, Patienten mit positiver Ulkus- oder Blutungsanamnese, anhaltender Komedikation mit Antikoagulanzien, ASS (auch in kardioprotektiver Dosis von 100 mg) oder NSAR wird heute eine Magenschutztherapie mit einem PPI empfohlen, um die Entwicklung von Magen- (80 %) und Duodenalulzera (20 %) zu vermeiden.

▸ Exkurs. **COX-2-selektive Antirheumatika:** Die Problematik der NSAR-Gastropathie bzw. des NSAR-Ulkus hat durch die Entwicklung COX-2-selektiver Antirheumatika (z. B. Celecoxib) eine gewisse Entschärfung erfahren.
Es gibt im Organismus 2 Zyklooxygenasen, die die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine steuern. Dabei ist die für den Magenschutz verantwortliche Zyklooxygenase 1 (COX-1) als konstitutiv anzusehen, während COX-2 durch Entzündungsvorgänge aus Monozyten zur Verfügung gestellt wird, also induziert ist.
COX-2 -selektive Antirheumatika wirken weniger „gastrotoxisch" als die bislang eingesetzten NSAR, die in unterschiedlichen Verhältnissen auf COX-1 und COX-2 wirken. Allerdings erhöhen alle COX-2-Hemmer das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall). Die Rate an Läsionen in Dünn- und Dickdarm wird um 50 % gesenkt.

Prognose

Mit Einführung der Eradikationstherapie hat sich die Prognose des Ulkusleidens dramatisch gebessert. Mit Verschwinden des Keims erlischt praktisch die Rezidivneigung. Die Zahl der Operationen wegen Komplikationen wie Blutung und Perforation hat nicht abgenommen, die Zahl der Elektivoperationen hingegen tendiert heute gegen Null. Eine maligne Entartung eines Ulcus ventriculi kommt höchstens in 1–2 % der Fälle vor.

3.4.2 Akute Stressläsionen (Stressulkus)

▸ Definition. Man spricht von Stressläsionen, wenn es unter definierten Stressbedingungen zu Erosionen und/oder Ulzera der Magen- und Duodenalschleimhaut mit dem Leitsymptom Blutung (selten Perforation) kommt.

▸ Merke. Das Stressulkus geht nie in ein chronisches Ulkusleiden über und ist in der Regel ein einmaliges Ereignis.

Epidemiologie: Vor Einführung einer Stressulkusprophylaxe hatten nahezu alle Patienten auf Intensivstationen Stressläsionen, heute finden sich diese nur noch selten.

Ätiopathogenese: Gefährdet sind Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen, nach neurochirurgischen Eingriffen, mit Sepsis oder renaler, hepatischer und pulmonaler Insuffizienz sowie polytraumatisierte Patienten. Innerhalb weniger Tage kommt es zu multiplen, vorwiegend im Korpus lokalisierten blutenden Erosionen (hämorrhagisch-erosive Gastritis), nach 1 Woche zu mehr umschriebenen Ulzera in Magen und Duodenum (oberflächige Stressulzera). Am Anfang der Stressläsionen steht eine Ischämie der Mukosa, die zu einem Zusammenbruch der protektiven Faktoren führt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▪ **Ulcus duodeni:**
Therapie der Wahl ist die **SPV**. Die Denervierung betrifft nur den säureproduzierenden Magenanteil. Die Antruminnervation, d. h. die Entleerungsfunktion, bleibt erhalten.

Therapie bei Ulkuskomplikationen: s. oben und Therapie der Ulkusblutung (S. 518).

Prophylaxe

Langzeitrezidivprophylaxe: Indikation ist das aggressive Ulkusleiden und der ältere Patient, der das Risiko einer Ulkuskomplikation nicht eingehen kann. Besonders geeignet sind PPI in halber therapeutischer Dosis.

Magenschutztherapie: Sie ist indiziert bei Patienten > 65 Jahre, Patienten mit positiver Ulkus- oder Blutungsanamnese, Antikoagulanzien- oder Kombinationsbehandlung von ASS und NSAR. Eingesetzt werden typischerweise PPI.

▸ Exkurs.

Prognose

Mit Einführung der Eradikationstherapie hat sich die Prognose des Ulkusleidens dramatisch gebessert. Elektivoperationen sind kaum mehr notwendig.

3.4.2 Akute Stressläsionen (Stressulkus)

▸ Definition.

▸ Merke.

Epidemiologie: Ohne Stressulkusprophylaxe werden fast immer Stressläsionen nachgewiesen.
Ätiopathogenese: Gefährdet sind z. B. Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen, nach Polytrauma, Sepsis und langzeitbeatmete Patienten. Eine schockbedingte Schleimhautischämie induziert eine Andauung durch aggressive Noxen, insbesondere Salzsäure und Pepsin, sodass Mukosagefäße freiliegen, die dann bluten.

Klinik: Leitsymptom ist die akute Blutung, meist aus „heiterem Himmel“, ohne Magensymptome, die sich durch Hämatemesis und/oder Meläna äußert.

Diagnostik:

Bei direkten oder indirekten Zeichen einer klinisch relevanten Blutung sollte eine **Notfallendoskopie** durchgeführt werden.

Therapie: Neben einer Volumensubstitution müssen bei Gerinnungsstörungen Fresh-frozen-Plasma oder Gerinnungsfaktoren gegeben werden. Eine Transfusionsindikation besteht bei einem Hb < 7 g/dl.
Eine Magenspülung mit Eiswasser hat **keinen** vasokonstriktiven Effekt.

Prophylaxe: Die beste Stressulkusprophylaxe ist eine frühe enterale Ernährung, ansonsten werden PPI und H_2-Blocker für Intensivpatienten verwendet.

3.5 Maligne Magentumoren

3.5.1 Magenkarzinom

Klassifikation: Nach der WHO werden verschiedene **histologische Typen** unterschieden. Am häufigsten handelt es sich um ein Adenokarzinom (95 %).

Entsprechend dem **Wachstumsmuster** werden nach Laurèn ein mehr umschrieben wachsendes Karzinom vom **Intestinalzelltyp** (Adenokarzinom) und ein **diffuses Karzinom** (entdifferenziertes Karzinom) unterschieden.

Beim **Magenfrühkarzinom** ist das Tumorwachstum noch auf Mukosa/Submukosa beschränkt. Ist die Submukosa überschritten, spricht man vom **fortgeschrittenen Magenkarzinom**.

Nach **Borrmann** werden 4 Wachstumstypen des (fortgeschrittenen) Magenkarzinoms unterschieden (Abb. **E-3.12**).

Klinik: Die Blutung aus Stressläsionen erfolgt fast immer „aus heiterem Himmel“ und ohne gleichzeitige Magensymptome. Zeichen eines hypovolämischen Schocks (Blutdruckabfall, Tachykardie, Kaltschweißigkeit, Oligurie und Anurie) können der Manifestation durch Hämatemesis und/oder Meläna um Stunden vorausgehen.

Diagnostik: Eine **Magenverweilsonde** erlaubt nur bedingt Rückschlüsse auf die Blutungsgefährdung.
Bei indirekten oder direkten Zeichen einer klinisch relevanten Blutung sollte eine **Notfallendoskopie** durchgeführt werden. Der Haemoccult-Test (im Stuhl oder im Magenaspirat) ist für die Überwachung des Patienten ungeeignet.

Therapie: Im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen steht die Kreislaufstabilisierung mit Volumensubstitution und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb < 7 g/dl. Gerinnungsstörungen werden mit Fresh-frozen-Plasma oder Gerinnungsfaktoren korrigiert. Im Anschluss daran erfolgt eine Endoskopie. Bei einer diffusen Blutung greifen endoskopische Blutstillungsmaßnahmen häufig nicht. Die Gabe von Sekretin (0,2–0,5 KE [kg KG/h]), Somatostatin (250 µg/h) oder PPI i. v. kann versucht werden. Eine operative Intervention (Gastrektomie) ist nur selten erforderlich.

Prophylaxe: Die beste Stressulkusprophylaxe ist sicherlich eine frühe enterale Ernährung. Ist diese nicht möglich, sollte der Magen-pH-Wert medikamentös auf über 3,5 angehoben werden. Hierfür kommen hauptsächlich PPI oder H_2-Blocker zur Anwendung. Potenzielle Nebenwirkungen umfassen eine erhöhte Rate an nosokomialen Pneumonien wie auch Clostridien-difficile-Kolitiden.

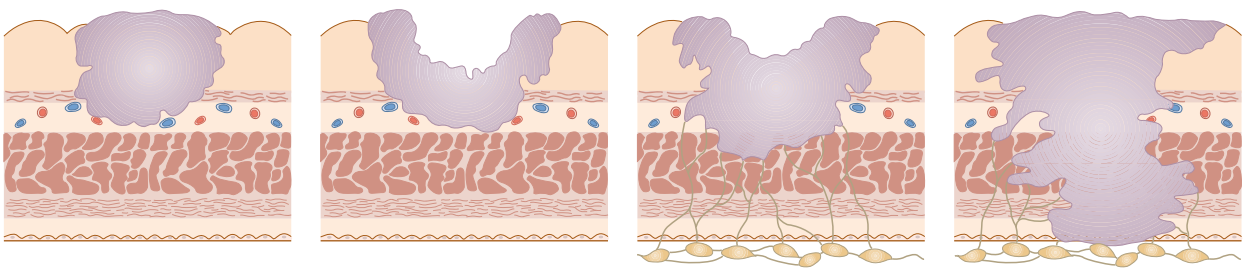
3.5 Maligne Magentumoren

3.5.1 Magenkarzinom

Klassifikation: Die WHO unterscheidet folgende **histologische Typen:**
- Adenokarzinom: papillär, tubulär, muzinös
- Siegelringzellkarzinom
- adenosquamöses Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- undifferenziertes Karzinom und
- nicht klassifizierbares Karzinom.

Unter pathobiologischen Gesichtspunkten werden entsprechend dem **Wachstumsmuster** nach Laurèn ein mehr umschrieben wachsendes Karzinom vom **Intestinalzelltyp** (Adenokarzinom) und ein **diffuses Karzinom** (entdifferenziertes Karzinom, Siegelringzellkarzinom) mit Neigung zur frühen Metastasierung unterschieden. Die häufigen Mischformen sollten dem diffusen Typ zugeordnet werden. Je nach Wachstumsmuster ist ein ausreichender chirurgischer Sicherheitsabstand notwendig (5 cm beim intestinalen Typ, 8 cm beim diffusen Typ).
Unter prognostischen Gesichtspunkten wird das **Magenfrühkarzinom**, bei dem das karzinomatöse Wachstum auf die Mukosa bzw. die Mukosa und Submukosa beschränkt ist, vom **fortgeschrittenen Magenkarzinom** (Überschreiten der Submukosa) unterschieden. Aus prognostischer Sicht ist die Infiltration in die Tiefe wichtiger als der histologische Zelltyp.
Die **Klassifikation nach Borrmann** unterscheidet aufgrund des **makroskopischen Aspektes** 4 Wachstumstypen des (fortgeschrittenen) Magenkarzinoms (Abb. **E-3.12**).

E-3.12 Klassifikation des Magenkarzinoms nach Borrmann



Typ I: polypös-exophytisch (35%)
Typ II: polypös-exulzerierend (35 – 40%)
Typ III: exulzerierend (20%)
Typ IV: diffus infiltrierend (20%)

(nach : Henne-Bruns D., Düriq M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-3.4 TNM-Klassifikation und pathologische Stadieneinteilung des Magenkarzinoms (2017)

T-Klassifikation	
T0	kein Primärtumor nachweisbar
T_{is}	Carcinoma in situ, intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Magenfrühkarzinome (T1-Tumore mit Beschränkung auf Mukosa bzw. Submukosa) Infiltration der Lamina propria oder Muscularis mucosae (Mukosa, T_{1a}) bzw. Infiltration der Submukosa (T_{1b})
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa (ohne benachbarte Strukturen)
T4	Tumor perforiert Serosa oder infiltriert angrenzende Strukturen
N-Klassifikation (Metastasierung in regionalen Lymphknoten)	
NX	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7–15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären Lymphknoten
M-Klassifikation (Fernmetastasen)	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

5-Jahres-Überlebensraten (nach OP mit kurativer Zielsetzung): T_1 : 90–95 %, T_2 : 50 %, T_3 : 20 %, N_1, N_2, M : 5 %

pathologische Stadiengruppierung (UICC)

Stadium 0:	pTis	pN0	M0	Stadium IIIA:	pT 2	pN3	M0
Stadium IA:	pT 1	pN0	M0		pT 3	pN2	M0
Stadium IB:	pT 1	pN1	M0		pT 4a	pN1, pN2	M0
	pT 2	pN0	M0		pT 4b	pN0	M0
				Stadium IIIB:	pT 1, pT 2	pN3b	M0
Stadium IIA:	pT 1	pN2	M0		pT 3, pT 4	pN3a	M0
	pT 2	pN1	M0		pT 4b	pN1, pN2	M0
	pT 3	pN0	M0	Stadium IIIC:	pT 3, pT 4a	pN3b	M0
Stadium IIB:	pT 1	pN3	M0		pT 4b	pN3a, pN3b	M0
	pT 2	pN2	M0		jedes PT	pN3	M0
	pT 3	pN1	M0				
	pT 4a	pN0	M0	Stadium IV:	jedes pT	jedes pN	M1

Nach dem TNM-Stadium wird das Magenkarzinom wie in Tab. **E-3.4** gezeigt eingeteilt.

Epidemiologie: Während das diffuse Karzinom weltweit in etwa gleicher Häufigkeit angetroffen wird (**endemisch**), ist das Auftreten der intestinalen Form mit der Prävalenz der chronisch-atrophischen Gastritis in der Bevölkerung assoziiert (**epidemisch**). Zu den Ländern mit hoher Prävalenz für das Magenkarzinom gehören Japan und südostasiatische Länder. Obwohl die Inzidenz des Magenkarzinoms in den letzten Jahrzehnten weltweit rückläufig ist, steht das Magenkarzinom bei Männern in der Todesursachenstatistik an 3. Stelle. Die Inzidenz des distalen Magenkarzinoms hat im Vergleich zum Kardiakarzinom deutlich abgenommen. Zugenommen hat die Inzidenz des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs.

Ätiopathogenese: Die Entstehung des Magenkarzinoms ist multifaktoriell. Neben **genetischen Faktoren** spielen offensichtlich auch Umweltfaktoren, vor allem **Ernährungsgewohnheiten** eine Rolle, was die geografischen Unterschiede der Prävalenz erklärt. Gesalzene und geräucherte Speisen sowie Alkohol- und Nikotinabusus wirken sich ungünstig aus, während Obst und frisches Gemüse einen positiven Effekt zeigen.
Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Magenkarzinoms spielt die **H.-pylori-Besiedlung** des Magens, die das Magenkarzinomrisiko um das 3–6-Fache erhöht (die Senkung der H.-pylori-Durchseuchung hat in den „Industrienationen" zum Rückgang der Magenkarzinominzidenz geführt).

▶ Merke. H. pylori ist das wichtigste Karzinogen für das Magenkarzinom.

TNM-Stadium: s. Tab. **E-3.4**.

Epidemiologie: Das diffuse Karzinom tritt weltweit gleich häufig auf (**endemisch**). In Ländern mit hoher Magenkarzinomprävalenz dominiert das Intestinalzellkarzinom (**epidemisch**). Trotz weltweit rückläufiger Inzidenz steht das Magenkarzinom bei Männern an 3. Stelle in der Todesursachenstatistik. Die Inzidenz des distalen Magenkarzinoms hat im Vergleich zum Kardiakarzinom deutlich abgenommen.

Ätiopathogenese: Genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Für die geografischen Unterschiede werden **Ernährungsfaktoren** verantwortlich gemacht (gesalzene und geräucherte Speisen, Alkohol- und Nikotinabusus ungünstig, frisches Obst und Gemüse protektiver Effekt).
H. pylori-positive Patienten weisen ein 3–6-fach erhöhtes Risiko auf, an einem Magenkarzinom zu erkranken.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-3.5 Krankheiten, die mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko einhergehen

Krankheitsbild	Risiko	Zeitabstände der endoskopischen Kontrolluntersuchungen
▪ Morbus Ménétrier	10 %	alle 1–2 Jahre
▪ Perniziosa (chronische Typ-A-Gastritis)	0,5–15 %	alle 3 Jahre
▪ chronisch-atrophische Gastritis (Typ-B-Gastritis) mit intestinaler Metaplasie vom Kolontyp	0–14 %	alle 5 Jahre
▪ operierter Magen (ab 15. postoperativem Jahr)	1–16 %	alle 3–5 Jahre
▪ Z. n. Ektomie eines Adenoms	2–4 %	zunächst halbjährlich, dann alle 1–2 Jahre
▪ allgemein erhöhtes Tumorrisiko bei Acanthosis nigricans, Dermatomyositis und Sklerodermie	?	alle 1–2 Jahre

Als **Risikoerkrankungen** gelten die in Tab. **E-3.5** aufgeführten Erkrankungen.

Klinik: Bei kardianaher Lokalisation stehen eine Dysphagie, bei pylorusnaher Lokalisation Erbrechen im Vordergrund. Häufiger finden sich uncharakteristische Oberbauchbeschwerden wie Völlegefühl, Nüchternschmerz, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen gefolgt von Gewichtsverlust. 25 % der Patienten klagen über Ulkussymptome („malignes" Ulkus).

Diagnostik: Die **körperliche Untersuchung** ist meist wenig ergiebig. Bei fortgeschrittenen Karzinomen findet sich in 50 % ein palpabler Tumor, in 20 % eine Druckdolenz, in 5 % Lymphknotenmetastasen links supraklavikulär (Virchow-Drüse).

Laborbefunde sind uncharakteristisch.

Gastroskopie mit multiplen **Biopsien** suspekter Areale (Abb. **E-3.13**) ist Methode der Wahl.

Tumorstaging: Fernmetastasen sollten durch ein CT-Thorax und -Abdomen ausgeschlossen werden. Die Sonografie kann als Primärdiagnostik Lebermetastasen kenntlich machen. Zur sicheren Differenzierung zwischen Magenfrühkarzinom und fortgeschrittenem Karzinom wird die **Endosonografie** eingesetzt.

Differenzialdiagnose: zu denken ist an: Reizmagen, Refluxösophagitis, Ulkus, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen, aber auch an benigne Magentumoren und an das Magenlymphom.

Therapie: Das Standardverfahren beim Magenkarzinom ist die perioperative Chemotherapie mit subtotaler bzw. totaler Gastrektomie. Ausnahme sind die Frühkarzinome ($T_{1a}N0M0$), die endoskopisch mittels Mukosaresektion (EMR) therapiert werden.

Risikoerkrankungen, bei denen gehäuft mit dem Auftreten eines Magenkarzinoms gerechnet werden muss bzw. obligate Präkanzerosen zeigt folgende Tab. **E-3.5**.

Klinik: Die Symptomatik des Magenkarzinoms wird weitgehend von der Lokalisation des Tumors bestimmt. Kardianahe Tumoren machen sich früh durch dysphagische Beschwerden bemerkbar, pylorusnahe Tumoren durch Magenentleerungsstörungen (maligne Magenausgangsstenose). Auch beim Frühkarzinom können unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, postprandiales Völlegefühl, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Widerwille gegen Fleisch ist selten und unspezifisch. Jeder 4. Patient klagt über Ulkussymptome („malignes" Ulkus). Ein weiteres Leitsymptom ist die gastrointestinale Blutung.

Diagnostik: Die **körperliche Untersuchung** ist meist wenig ergiebig. Beim fortgeschrittenen Karzinom findet sich jedoch in rund 50 % ein palpabler Tumor im Epigastrium, in 20 % eine Druckdolenz, in 5 % ein palpabler Lymphknoten links supraklavikulär (Virchow-Drüse). In 3 % weist eine Hepatomegalie auf Lebermetastasen hin. In 2 % findet sich ein tumoröser Aszites, nicht selten in Verbindung mit einem Krukenberg-Tumor der Ovarien (Abtropfmetastasen eines Siegelringzellkarzinoms) bei weiblichen Patienten.

Auch die **Labordiagnostik** ist beim Magenkarzinom wenig ergiebig, die Befunde sind uncharakteristisch. Bei länger anhaltendem Erbrechen besteht die Gefahr einer hypochlorämischen Alkalose. Als Tumormarker kommen CEA und CA72–4 zum Einsatz.

Methode der Wahl ist heute die **Gastroskopie mit multiplen Biopsien** aller suspekten Veränderungen (**Trefferquote 98 %**) (Abb. **E-3.13**). Die Röntgendiagnostik in Doppelkontrasttechnik ist obsolet und nicht geeignet.

Im Rahmen des **Tumorstagings** müssen mittels Sonografie und CT Leber- und Lungenmetastasen ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden. Die **Endosonografie** dient der Einschätzung der Tiefenausdehnung des Tumors und zur Festlegung bzw. zum Ausschluss regionärer Lymphknotenmetastasen. Zur sicheren Differenzierung zwischen Magenfrühkarzinom und fortgeschrittenem Karzinom, insbesondere unter dem Aspekt möglicher lokaler Maßnahmen (Polypektomie, Mukosektomie), ist sie das wichtigste diagnostische Verfahren.

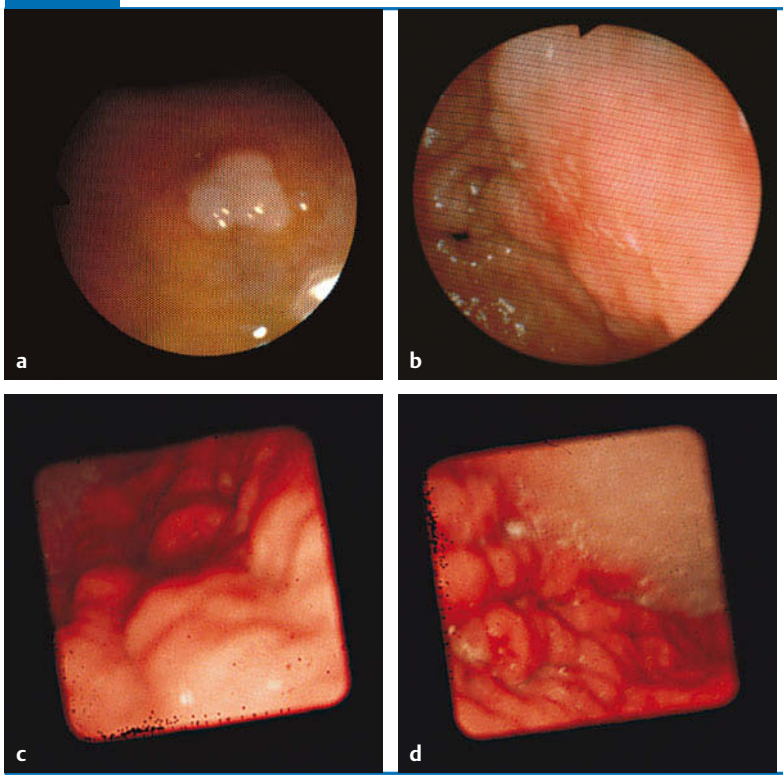
Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch ist an häufige Erkrankungen wie Reizmagen, Refluxösophagitis, Ulkuskrankheit, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen zu denken. Weiterhin kommen benigne Magentumoren (S. 528) und auch das Magenlymphom (MALT-Lymphom, s. u.) infrage.

Therapie: Eine **kurative** Therapie ist nur durch die vollständige Entfernung des Tumors möglich. Das Standardverfahren besteht beim Magenkarzinom vom intestinalen Typ des Antrums in der **subtotalen Gastrektomie**, beim **diffusen Typ** ist in jedem Fall **eine komplette Gastrektomie** erforderlich. Begleitend müssen großes und kleines Netz entfernt, eine Lymphadenektomie und evtl. eine Splenektomie durchgeführt werden. Bei kardianaher Lokalisation ist zusätzlich eine distale Ösophagusresektion (Sicherheitsabstand zum Tumor > 3 cm) erforderlich. Beim lokal-fortgeschrittenen Magenkarzinom (ab uT 2 bzw. Lymphknotenbefall) erfolgt eine 5FU/platinbasierte perioperative Chemotherapie (vor und nach OP).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-3.13 Endoskopische Erscheinungsformen eines Magenkarzinoms



Bei der endoskopischen Untersuchung lässt das makroskopische Erscheinungsbild eine gewisse Differenzierung zwischen intestinalem (polypöses Wachstum) und diffusem Karzinom (Szirrhus) zu (s. auch Abb. **E-3.12**).

a Polypös wachsendes Magenfrühkarzinom (Intestinalzellkarzinom).

b Eingesenkte Läsion eines diffus wachsenden Magenfrühkarzinoms.

c Polypös wachsendes Adenokarzinom neben benignen hyperplastischen Magenpolypen.

d Szirrhöses Magenkarzinom mit Magenentleerungsstörung.

Eine Ausnahme bilden die auf die Mukosa ($T_{1a}N0M0$) beschränkten Magenfrühkarzinome, welche im Rahmen einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) oder Submukosadissektion (ESD) kurativ R0 reseziert werden können. Magenfrühkarzinome mit Infiltration der Submukosa (T_{1b}) können bei geringer Infiltrationstiefe ebenfalls endoskopisch reseziert werden, müssen ansonsten jedoch aufgrund des Risikos von Lymphknotenmetastasen chirurgisch operiert werden. Generell sollte eine Testung auf den HER2-Wachstumsrezeptor erfolgen, den ca. 20 % der Magen- wie auch AEG-Tumoren exprimieren. Eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab verlängert bei positivem Rezeptorstatus signifikant das Überleben. Die HIPEC (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) ist eine palliative Therapieoption bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen mit Peritonealkarzinose.

Palliativmaßnahmen: Sie verbessern bei Inoperabilität die Lebensqualität. Bei stenosierendem Tumor kann eine Gastroenterostomie oder beim stenosierenden Kardiakarzinom ein tumorüberbrückender Metallstent implantiert werden. Blutende Tumoren können durch Laservaporisation angegangen werden. Die Strahlentherapie hat sich beim Magenkarzinom als weitgehend ineffektiv erwiesen. Mit einer Chemotherapie (5FU/platinbasiert) kann bei 20–40 % eine zeitweise Tumorkontrolle erzielt werden. Die Anlage einer Ernährungsfistel in das Jejunum (PEJ) ermöglicht eine enterale Ernährung.

Palliativmaßnahmen: Sie verbessern die Lebensqualität. Der Einsatz der Polychemotherapie wird zurückhaltend beurteilt. Das Magenkarzinom spricht in der Regel nicht auf eine Strahlentherapie an.

Nachsorge: Der Stellenwert der Nachsorge ist nicht gesichert. Zum Einsatz kommen endoskopische und sonografische Kontrollen.
Tumormarker wie CEA und CA 72–4 fallen nur relativ selten positiv aus, es sei denn, es liegt bereits eine ausgedehnte Lebermetastasierung vor.

Nachsorge: Zum Einsatz kommen endoskopische und sonografische Kontrollen. Tumormarker (CEA, CA 72–4) sind häufig nur bei ausgedehnter Metastasierung positiv.

Prognose: Die Prognose hängt entscheidend von der TNM-Klassifikation (Tab. **E-3.4**) ab, ergänzt durch die R-Klassifikation des postoperativen Stagings. Die beste Prognose haben Patienten mit einem Frühkarzinom (T_1, N_0, M_0, 5-Jahres-Überlebensrate 90–95 %). Ist der Tumor bis in die Muscularis propria vorgedrungen, verschlechtert sich die Prognose signifikant. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit Fernmetastasen (M_1), ausgedehntem Tumorbefall (T_3 oder N_3) oder makroskopisch erkennbarem Tumorgewebe im Operationsgebiet (R_2). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim fortgeschrittenen Karzinom bei nur 30 %.

Prognose: Für die Prognose ist die TNM-Klassifikation von Bedeutung (Tab. **E-3.4**). Ist der Tumor bis in die Muscularis propria vorgedrungen, verschlechtert sich die Prognose signifikant. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Frühkarzinom 95 %, beim fortgeschrittenen Karzinom 30 %.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Bei unspezifischen Magenbeschwerden kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit PPI für max. 4 Wochen unternommen werden. Danach sollte bei Beschwerdepersistenz immer eine Endoskopie zum Ausschluss eines Ulkus bzw Magenkarzinoms erfolgen. Bei Risikopatienten empfehlen sich regelmäßige endoskopische Kontrollen in 1–5-jährlichem Intervall (Tab. **E-3.5**).

3.5.2 Andere maligne Magentumoren

Maligne Lymphome des Magens

Unterschieden werden: primär gastrointestinales MALT-Lymphom und Mitbeteiligung des Magens im Rahmen eines generalisierten NHL.

Standardtherapie des MALT-Lymphoms (gastrales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom [MZBZL] vom MALT-Typ) ist die alleinige **Helicobacter-pylori-Eradikation**.

Mesenchymale maligne Magentumoren

Gastrointestinale Stromatumoren machen < 1 % aller Magenmalignome aus. Diese Tumoren exulzerieren häufig und müssen operativ entfernt werden.

3.6 Benigne Magentumoren (Polypen)

► Definition.

► Merke.

Epidemiologie: Benigne Magentumoren finden sich bei ca. 1 % der Erwachsenen. Am häufigsten sind fokale Schleimhauthyperplasien und hyperplastische Magenpolypen.

Lokalisation: Bevorzugte Lokalisation **epithelialer Magentumoren** ist der Antrum- und Kardiabereich. **Mesenchymale Magentumoren** sind selten (Abb. **E-3.14b**).

Klinik: Magenpolypen machen nur selten Beschwerden. Mesenchymale Magentumoren können ab einer Größe > 3 cm allerdings massiv bluten.

Diagnostik: meist Zufallsbefund im Rahmen einer Endoskopie (epitheliale Polypen haben eine dunkelrote Farbe, mesenchymale Tumoren sind von normaler Mukosa bedeckt, (Abb. **E-3.14**). Die **Zangenbiopsie** klärt die Dignität.

3.5.2 Andere maligne Magentumoren

Maligne Lymphome des Magens

Das **Magenlymphom** umfasst 5 % aller malignen Magentumoren. Unterschieden werden das primäre, gastrointestinale MALT-Lymphom (= **M**ucosa-**a**ssociated-**l**ymphoid **T**issue) und die Mitbeteiligung des Magens im Rahmen eines generalisierten Non-Hodgkin-Lymphoms, NHL (S. 1243).
Standardtherapie des MALT-Lymphoms (gastrales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom [MZBZL] vom MALT-Typ) ist die alleinige **Helicobacter-pylori-(H.p.)Eradikation**. Sie wird in kurativer Intention durchgeführt, bei höhergradigen Tumoren additiv als Rezidivprophylaxe. Bei H.p.-negativem MALT-Lymphom oder Therapieversagen einer Eradikationstherapie eines gastralen MZBZL vom MALT-Typ im Stadium I und II sollte eine Strahlentherapie, bei höhergradigen Stadien eine Chemotherapie erfolgen.

Mesenchymale maligne Magentumoren

Mesenchymale maligne Tumoren, auch **gastrointestinale Stromatumoren (GIST)** genannt, machen < 1 % aller Magenmalignome aus. Leitsymptom dieser großen Tumoren ist die gastrointestinale Blutung durch Exulzeration des Tumors. Therapie der Wahl ist die operative Tumorentfernung. Die klassische Chemotherapie und Radiatio sind ineffektiv, während der Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib selbst im fortgeschrittenen Stadium hohe Überlebensraten verspricht. GIST-Tumoren müssen abgegrenzt werden von Tumoren der glatten Muskulatur (Leiomyome), Schwannomen, entzündlichen Polypen und malignen Melanomen.

3.6 Benigne Magentumoren (Polypen)

► Definition. Der Begriff Polyp beschreibt **rein deskriptiv** eine kugelig ins Magenlumen vorspringende Vorwölbung. Pathologisch-anatomisch werden **epitheliale** und **mesenchymale** Polypen unterschieden.

► Merke. Im engeren Sinne handelt es sich bei Polypen immer um gutartige Tumoren, der Begriff „maligner Polyp“ sollte zugunsten des Begriffs „polypös wachsendes Karzinom“ verlassen werden.

Epidemiologie: Epitheliale und mesenchymale Magentumoren sind selten, sie werden im Rahmen von Gastroskopien bei etwa 0,5–1 % aller Erwachsenen nachgewiesen. Am häufigsten handelt es sich um umschriebene fokale Magenschleimhauthyperplasien bzw. um hyperplastische (hyperplasiogene) Magenpolypen (Tab. **E-3.6**), neoplastische Polypen sind selten.

Lokalisation: Bevorzugte Lokalisation der **epithelialen Magentumoren** ist der Antrum- und Kardiabereich. Drüsenkörperzysten sind auf die Korpusregion beschränkt. **Mesenchymale Magentumoren** sind selten, sie finden sich, je nach morphologischem Substrat, in unterschiedlicher Lokalisation im Magen (Abb. **E-3.14b**).

Klinik: Polypen machen selten Symptome (z. B. Passagestörung mit Dysphagie, Pylorusstenose). Ab einer bestimmten Größe ist bei oberflächlicher Exulzeration allenfalls eine Eisenmangelanämie möglich. Mesenchymale Polypen tendieren ab einer Größe über 3 cm jedoch zur Ulzeration und können zu massiven Blutungen führen.

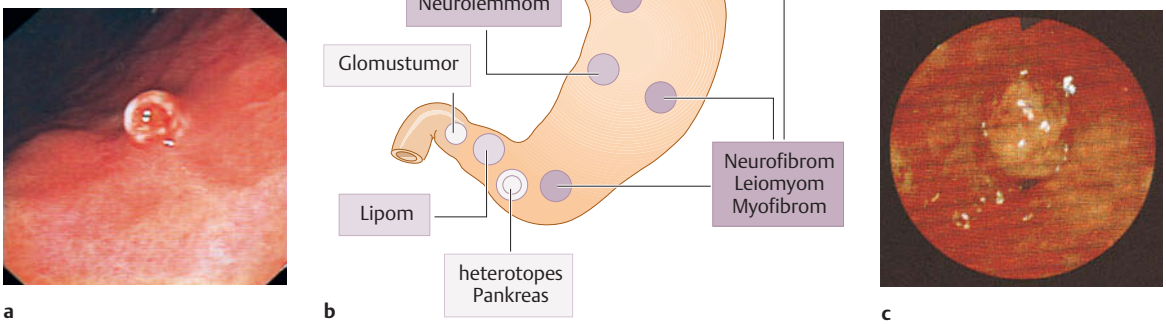
Diagnostik: Magenpolypen werden in der Regel zufällig radiologisch oder endoskopisch entdeckt. **Endoskopisch** imponieren sie meist als breitbasig oder tailliert aufsitzende Gebilde. Epitheliale Polypen weisen eine dunklere Farbe auf, mesenchymale Tumoren hingegen liegen in der Regel submukös und sind von normaler Mukosa bedeckt (Abb. **E-3.14a**, Abb. **E-3.14c**). Die **Zangenbiopsie** klärt die Dignität (nicht bei submukösen Prozessen).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-3.6 Benigne epitheliale und mesenchymale Magentumoren

Formen	Bemerkungen
epitheliale Magentumoren	
fokale Hyperplasien der Magenschleimhaut: Restzustand chronischer Erosionen	
hyperplastisch (hyperplasiogene) Magenpolypen (Abb. **E-3.14a**): Sie finden sich gehäuft bei chronisch-atrophischer Gastritis und in einiger Entfernung von einem Magenkarzinom.	Hyperplasiogene Magenpolypen entarten praktisch nicht, zeigen jedoch möglicherweise die Neigung der Magenmukosa an, ein Karzinom zu entwickeln (Indikatorfunktion).
echtes Magenadenom (dem tubulären Adenom des Kolons entsprechend): Echte Neoplasie, sie macht 5 % aller Magenpolypen aus.	Gefahr der malignen Entartung (abhängig von der Tumorgröße)
flaches Adenom: Eine Variante des echten Magenadenoms stellt das flache Adenom, früher „borderline lesion“ genannt, dar.	Kann in ein Frühkarzinom des Magens übergehen.
Drüsenkörperzystenpolypen: Harmlose Funktionsstörung der Magenschleimhaut, die Polypen, die auf die Korpusregion beschränkt sind, können sich spontan zurückbilden.	Bei familiärer Adenomatosis coli findet sich in 50 % eine Drüsenkörperzystenpolypose der Korpusschleimhaut, sodass dieser eine gewisse Indikatorfunktion zukommt.
Magenpolypen im Rahmen von Polyposissyndromen: selten, z. B. bei Peutz-Jehgers-Syndrom, familiärer Adenomatosis coli, Cronkhite-Canada-Syndrom (s. Tab. **E-5.10**)	
mesenchymale Magentumoren/GIST-Tumoren (= gastrointestinale Stromatumoren)	
Pankreasheterotopie: Pathognomonisch ist der Aspekt der Pankreasheterotopie (versprengtes Pankreasgewebe von Erbsen- bis Kirschgröße) im Bereich der großen Kurvatur des präpylorischen Antrums. **GIST-Tumoren:** c-kit-Protein (Antigen CD 117) positiv	
weitere: Neurofibrome, Myofibrome, Neurolemmone, Leiomyome, Glomustumoren, Lipome	Bei größeren Tumoren (ab ca. 2 cm) Gefahr der sarkomatösen Entartung.

E-3.14 Ependymale und mesenchymale Magentumoren



a Hyperplastischer Magenpolyp.
b Schematische Darstellung bevorzugter Lokalisationen mesenchymaler Magentumoren, in Abhängigkeit von ihrem morphologischen Substrat.
c Endoskopischer Aspekt eines präpylorisch gelegenen mesenchymalen Magenpolypen.

Findet sich eine **Drüsenkörperzystenpolypose**, sollte in jedem Fall eine Kolondiagnostik erfolgen, da sich bei diesen Patienten gehäuft Kolonadenome finden. 50 % aller Patienten mit einer familiären Adenomatosis coli weisen eine Drüsenkörperzystenpolypose auf.

Bei einer **Drüsenkörperzystenpolypose** sollte eine Kolondiagnostik erfolgen.

Endosonografisch lässt sich die Ausdehnung eines mesenchymalen Magentumors exakt festlegen, da vom Lumen her mitunter nur die „Spitze eines Eisberges“ sichtbar ist.

Endosonografisch lässt sich die Ausdehnung eines mesenchymalen Tumors festlegen.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch sind **chronische Erosionen**, die bevorzugt im Antrum auf den Faltenkämmen lokalisiert sind, abzugrenzen. Sie zeichnen sich durch eine zentrale Delle (Dellengastritis, Gastritis varioliformis) aus und können zu einer exsudativen Gastropathie führen. Auch der **Morbus Ménétrier** (S. 515) kann eine Polypenbildung vortäuschen.

Differenzialdiagnose: Chronische Erosionen und ein **Morbus Ménétrier** sind abzugrenzen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie:

► Merke.

Therapie:

► Merke. Adenome müssen in toto endoskopisch mit der Diathermieschlinge oder durch chirurgische Exzision entfernt werden. Mesenchymale Tumoren sollten ab einer Größe von 2–3 cm chirurgisch enukleiert werden, da die Gefahr einer sarkomatösen Entartung besteht.

Eine Therapie von hyperplasiogenen Polypen ist nur bei mechanischen Problemen im Kardia- und Pylorusbereich indiziert.

3.7 Der operierte Magen

Die Probleme des operierten Magens sind zunehmend „historischer Natur", da die Anzahl von Magenoperationen wegen benigner Erkrankungen seit der Einführung der medikamentösen H.-pylori-Therapie und aufgrund vermehrter endoskopischer Therapiemöglichkeiten stark rückläufig ist.

Unter dem Begriff der **Postgastrektomiesyndrome** werden die in Abb. **E-3.15** aufgeführten Krankheitsbilder zusammengefasst.

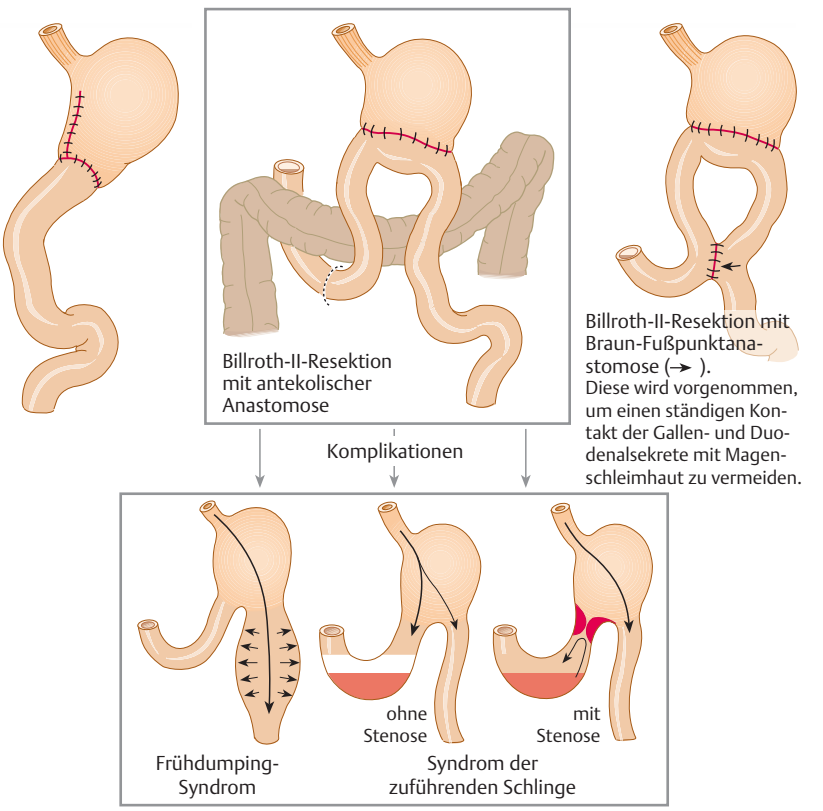
Bei den Folgekrankheiten nach Magenoperationen (**„Postgastrektomiesyndrome"**, Abb. **E-3.15**) spielen operationstaktische Fehler ebenso eine Rolle wie Funktionsstörungen, die entweder auf eine gestörte Physiologie der Verdauung oder auf metabolische Spätfolgen zurückzuführen sind.

⊙ E-3.15

⊙ E-3.15 **Magenresektionsverfahren und Postgastrektomiesyndrome**

Billroth-I-Resektion:
Resektion der distalen $^2/_3$ des Magens mit Gastroduodenostomie.

Billroth-II-Resektion:
Resektion der distalen $^2/_3$ des Magens und Rekonstruktion der Magen-Darm-Passage mittels Gastrojejunostomie. Die erste Jejunalschlinge, die zur Anastomisierung verwendet wird, kann retrokolisch oder antekolisch verlagert werden. Das Duodenum wird blind verschlossen.



Zu den Postgastrektomie-Syndromen zählen:

- Anastomosenulkus (z. B. Ulcus jejuni pepticum)
- Dumping-Syndrome
- Postvagotomie-Syndrome
- Syndrom der zuführenden Schlinge/ Syndrom der blinden Schlinge
- Syndrom der abführenden Schlinge
- Syndrom des kleinen Magens

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.7.1 Anastomosenulkus, Rezidivulkus

Ätiopathogenese: Häufigste Ursachen eines Ulkusrezidivs sind eine ungenügende Säurereduktion durch eine inkomplette Vagotomie, eine ungenügende, zu kleine Resektion oder operationstaktische Fehler (belassener Antrumrest, Gastroileostomie). Selten stellt ein Gastrinom (S. 686) die Ursache für therapieresistente Rezidivulzera dar. Auch an die Einnahme ulzerogener Medikamente muss ursächlich gedacht werden.

Lokalisation: Nach inkompletter Vagotomie tritt das Rezidivulkus meist im Bulbus duodeni, seltener als Staseulkus im Magen auf. Nach Billroth-I-Resektion findet sich ein Rezidivulkus im Restmagen, nach Billroth-II-Resektion im Jejunum (Ulcus pepticum jejuni). Anastomosenulzera nach B-II-Resektion finden sich bevorzugt auf dem Steg zwischen zu- und abführender Schlinge (Abb. **E-3.15**).

Klinik: Ulzera im operierten Magen treten bevorzugt in den ersten Jahren nach dem Eingriff in Erscheinung. Die Patienten klagen wieder über die ihnen schon bekannten Schmerzen im Epigastrium. Nicht selten ist eine gastrointestinale Blutung erstes Symptom eines Ulkusrezidivs. Nach SPV verläuft ein Drittel der Ulkusrezidive asymptomatisch.

Diagnostik: Die Diagnose des Anastomosenulkus wird endoskopisch gestellt. Zum Ausschluss eines belassenen Antrumrestes (physiologisch einziger Ort der Gastrinproduktion) und eines Gastrinoms sollte eine Serumgastrinbestimmung, bei V. a. eine gastrokolische Fistel (infolge Penetration eines Anastomosengeschwüres ins Kolon) eine Röntgenuntersuchung (MDP, KE) erfolgen, sofern die endoskopische Diagnostik zweifelhaft ist.

Therapie: Patienten mit einem Rezidivulkus nach SPV sprechen im Allgemeinen auf eine PPI-Therapie hervorragend an. Beim Ulcus jejuni pepticum sollte, nach Ausschluss seltener Ursachen, eine PPI-Dauertherapie durchgeführt werden.
Operationstaktische Fehler, insbesondere ein belassener Antrumrest, machen einen erneuten operativen Eingriff mit einer Revision des Duodenalstumpfes erforderlich. Zu Gastrinom (S. 686).

► Klinischer Fall. Bei dem jetzt 50-jährigen Patienten war vor 18 Jahren eine Magenperforation übernäht, 3 Jahre später wegen eines Ulkusrezidivs eine B-II-Resektion durchgeführt worden. Wiederum 3 Jahre später Entwicklung einer gastrokolischen Fistel mit Kolonteilresektion. Im Jahr darauf Fistel zwischen Magen und Bauchhaut, die exzidiert wurde. Zwischenzeitlich 3-mal ausgedehnte Anastomosenulzera. Ein Gastrinom und ein Adenom der Nebenschilddrüse waren ausgeschlossen worden. Das Serumgastrin lag im oberen Normbereich.
Wegen erneuter anhaltender Beschwerden mit gelegentlichem Erbrechen erfolgte eine stationäre Aufnahme. In der durchgeführten Endoskopie zeigten sich multiple Anastomosenulzera bei Zustand nach B-II-Resektion. Schlingenbiopsie: kein Anhalt für Belegzellhyperplasie.
Im Duodenalstumpf konnte ein großer Antrumrest als Ursache der rezidivierenden peptischen Geschwüre nachgewiesen werden. Offensichtlich war bei der B-II-Resektion die Übernähung für den Pylorus gehalten und die Resektionslinie nicht in den Pyloruskanal, sondern 3 cm proximal davon gelegt worden. Nach Revision des Duodenalstumpfs und Nachresektion der Anastomose ist der Patient beschwerdefrei.

3.7.1 Anastomosenulkus, Rezidivulkus

Ätiopathogenese: Ursachen des Ulkusrezidivs im operierten Magen sind: inkomplette Vagotomie, ungenügende Resektion, belassener Antrumrest, Gastrinom und ulzerogene Medikamente.

Klinik: Typische Ulkusschmerzen weisen auf ein Ulkusrezidiv im operierten Magen hin. Mitunter ist eine akute Magenblutung erstes Symptom. Nach SPV bleiben ⅓ der Rezidivulzera asymptomatisch.

Diagnostik: Am sichersten ist die endoskopische Diagnose. Beim Ulcus jejuni pepticum sollte eine Biopsie aus dem Duodenalstumpf erfolgen, bei V. a. eine gastrokolische Fistel diese radiologisch dargestellt werden.

Therapie: Rezidivulzera nach SPV sprechen auf eine PPI-Therapie gut an. Beim Ulcus jejuni pepticum: Dauermedikation mit PPI.

Operationstaktische Fehler bedürfen einer erneuten Operation (z. B. Nachresektion). Zu Gastrinom (S. 686).

► Klinischer Fall.

3.7.2 Dumping-Syndrome

Bei diesen, insbesondere nach Billroth-II- (seltener nach Billroth-I-) Resektion auftretenden, postalimentären Beschwerden werden entsprechend ihres unterschiedlichen zeitlichen Auftretens ein **Früh-Dumping** durch Sturzentleerung des Magens und ein **Spät-Dumping** im Rahmen einer reaktiven Hypoglykämie unterschieden. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Nur selten treten Früh- und Spät-Dumping beim selben Patienten auf.

► Merke. Im Verlauf von 1–2 Jahren nach dem operativen Eingriff verschwinden Dumping-Symptome bei den meisten Patienten spontan.

3.7.2 Dumping-Syndrome

Bei diesen, insbesondere nach Billroth-II- (seltener nach Billroth-I-) Resektion auftretenden, postalimentären Beschwerden werden ein **Früh-** und ein **Spät-Dumping** unterschieden.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Früh-Dumping

Ätiopathogenese: Die **Reservoirfunktion des Magens** geht nach Magenteilresektion weitgehend verloren. Durch eine **Sturzentleerung** wird dem Dünndarm zu viel hyperosmolare Lösung angeboten. Hierdurch kommt es zu einer **Hypovolämie**.

Klinik: Ca. 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme kommt es zu Schweißausbrüchen, Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel, Übelkeit, hörbaren Darmgeräuschen, Flush und mitunter explosionsartigen Durchfällen.

Diagnostik und Therapie: Die Anamnese ist wegweisend. Kleine „trockene" Mahlzeiten, Meiden monomerer Kohlenhydrate, schlackenreiche Kost und Hinlegen nach dem Essen schwächen die Symptome ab, eine medikamentöse Therapie z. B. mit Betablockern ist nur ausnahmsweise erforderlich. Bei einem Großteil der Patienten verschwinden die Symptome nach wenigen Monaten spontan.

Spät-Dumping

Ätiopathogenese: 2–4 h postprandial tritt eine reaktive **Hypoglykämie** durch eine vermehrte Insulinfreisetzung auf.

Klinik und Diagnostik: Symptome einer Hypoglykämie mit Heißhunger, Zittern bis hin zum Schock. Hinweise ergibt die orale Glukosebelastung: zunächst massive Hyperglykämie, nach 2 h reaktive Hypoglykämie.

Therapie: häufige kleine Mahlzeiten. Die Gabe oraler Antidiabetika verhindert die Symptome. Guarpräparate verzögern die Glukoseresorption. Eine Operation ist nur selten gerechtfertigt.

3.7.3 Postvagotomiesyndrome

Ätiopathogenese: Eine zu ausgedehnte SPV ohne Pyloroplastik kann zu einer **verzögerten Magenentleerung** mit der Folge einer Phytobezoarbildung führen. Nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloroplastik klagen 20 % über episodisch auftretende **Diarrhöen**.

Klinik: Frühes Sättigungsgefühl, Aufstoßen und Inappetenz weisen auf eine vagotomiebedingte Magenentleerungsstörung hin. Postvagotomiedurchfälle treten episodisch auf. In 50 % bestehen zusätzlich Dumping-Symptome (S. 531).

Früh-Dumping

Ätiopathogenese: Durch operative Eingriffe am Pylorus bzw. durch eine Antrektomie geht die **Reservoirfunktion des Magens** weitgehend verloren. Aufgrund einer **Sturzentleerung** wird dem Dünndarm zu viel hyperosmolare Lösung pro Zeiteinheit angeboten. Ein rascher osmotischer Ausgleich zwischen intra- und extraluminaler Flüssigkeit führt zu einem deutlichen Abfall des zirkulierenden Plasmavolumens, freigesetzte vasoaktive Substanzen wie Bradykinin verstärken die **Hypovolämie**.

Klinik: Das Früh-Dumping macht sich etwa 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme durch Symptome wie Schweißausbruch, Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel, Übelkeit, Borborygmi (hörbare Darmgeräusche), Flush-Symptome und gelegentlich explosionsartige Durchfälle bemerkbar. Häufig müssen sich die Patienten hinlegen, in Einzelfällen beeinträchtigen die Symptome den Patienten so sehr, dass er sich vor der Nahrungsaufnahme fürchtet und deshalb drastisch an Gewicht verliert.

Diagnostik und Therapie: Anamnese und Klinik sind wegweisend. Die Magen-Darm-Passage kann eine Sturzentleerung zeigen, doch braucht diese nicht mit Symptomen einherzugehen. Diätetische Maßnahmen wie das Meiden monomerer Kohlenhydrate (Einfachzucker), die Einnahme kleiner, „trockener" Mahlzeiten und eine schlackenreiche Kost wirken günstig. Auch flaches Liegen für 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme schwächt die Symptome ab und wird daher als angenehm empfunden. Anticholinergika, Serotoninantagonisten und Betablocker wirken symptomatisch, sind jedoch nur ausnahmsweise indiziert. Bei einem Großteil der Patienten verschwinden die Symptome nach wenigen Monaten spontan.

Spät-Dumping

Ätiopathogenese: Nach Magenteilresektion (insbesondere nach B-II-Resektion) tritt in 1–3 % der Fälle 2–4 Stunden nach Nahrungsaufnahme eine **reaktive Hypoglykämie** auf, bedingt durch eine vermehrte Insulinfreisetzung, die auf eine Resorption großer Mengen an Kohlenhydraten zurückzuführen ist.

Klinik und Diagnostik: Als Folge einer hypoglykämisch induzierten Adrenalinfreisetzung kommt es zu ähnlichen Symptomen wie beim Früh-Dumping (s. o.), des Weiteren treten Symptome einer Hypoglykämie mit Heißhunger, Schwäche, Zittern, Schwitzen bis hin zum Schock (selten) auf. Neben der Anamnese ist die orale Glukosebelastung, bei der sich bei zunächst deutlich hyperglykämischen Werten nach 2–3 Stunden eine ausgeprägte Hypoglykämie findet, wegweisend.

Therapie: Zur Vermeidung des postalimentären Spätsyndroms werden häufige kleine Mahlzeiten, eine Kohlenhydratzufuhr ca. 3 Stunden nach einer Mahlzeit, orale Antidiabetika sowie Substanzen wie Guar empfohlen, welche die Glukoseresorption verzögern. Nur in seltenen Fällen ist eine Umwandlungsoperation (B II in B I, Roux-Y-Anastomose, antiperistaltische Jejunumschlinge) gerechtfertigt.

3.7.3 Postvagotomiesyndrome

Ätiopathogenese: Wird der zum Antrum ziehende Latarjet-Ast des Vagus durchtrennt (entsprechend einer zu ausgedehnten SPV) und keine Pyloroplastik durchgeführt, kann eine **verzögerte Magenentleerung**, häufig in Verbindung mit einer Phytobezoarbildung (Knäuel aus Pflanzenfasern), auftreten. Nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloroplastik klagen bis zu 20 % der Patienten über meist episodisch auftretende Diarrhöen (**Postvagotomiedurchfälle**). Hierfür werden eine rasche Magenentleerung, eine gesteigerte intestinale Motilität und ein Überangebot an unkonjugierten Gallensäuren verantwortlich gemacht.

Klinik: Bei vagotomiebedingter Magenentleerungsstörung klagen die Patienten über frühes Sättigungsgefühl, Aufstoßen, Inappetenz und Refluxbeschwerden. Postvagotomiedurchfälle halten in der Regel wenige Tage an und kehren periodisch wieder, meist bilden sie sich innerhalb eines Jahres spontan zurück. In 50 % finden sich zusätzliche klassische Dumping-Symptome (S. 531).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Eine verzögerte oder beschleunigte Magenentleerung sowie eine rasche Dünndarmpassage lassen sich radiologisch dokumentieren. Durch Laktosebelastung, Dünndarmbiopsie und entsprechende Stuhluntersuchungen müssen andere Ursachen einer Diarrhö ausgeschlossen werden.

Therapie: Bezoare aus Zellulose lassen sich durch zellulasehaltige Enzympräparate auflösen oder endoskopisch zerstückeln.
Zur Behandlung der Postvagotomiediarrhö werden Quellmittel (z. B. Metamucil) neben klassischen Antidiarrhoika (z. B. Imodium) empfohlen. Bei chologenen Diarrhöen wird Colestyramin eingesetzt.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Radiologisch lassen sich eine verzögerte oder eine beschleunigte Magenentleerung objektivieren; andere Ursachen einer Diarrhö müssen ausgeschlossen werden.
Therapie: Phytobezoare können endoskopisch oder durch zellulasehaltige Enzympräparate entfernt werden. Zur symptomatischen Therapie von Postvagotomiediarrhöen: Quellmittel oder Antidiarrhoika.

3.7.4 Magenstumpfkarzinom

Ätiologie: Eine ⅔-Resektion des Magens verringert zunächst das Karzinomrisiko. Ab dem **15. postoperativen Jahr** steigt das Karzinomrisiko im Magenstumpf jedoch deutlich an und scheint im B-II-Magen höher zu liegen als im B-I-Magen. Diskutiert werden ein gesteigerter duodenogastraler Reflux, eine An- bzw. Hypazidität und eine bakterielle Fehlbesiedlung mit Produktion kanzerogener Nitrosamine, daneben eine primäre, durch Umweltfaktoren (Nikotin) erhöhte Disposition. Nach einer ⅔-Resektion des Magens besteht generell ein **erhöhtes Karzinomrisiko,** insbesondere für das Bronchialkarzinom.

► Merke. Das Karzinomrisiko im operierten Magen ist doppelt so hoch wie im nicht operierten Magen und steigt ab dem 15. postoperativen Jahr deutlich an.

Klinik: Das beschwerdefreie Intervall ist umso länger, je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Operation war. An die Möglichkeit eines Magenstumpfkarzinoms sollte immer dann gedacht werden, wenn es bei einem Magenoperierten zu einem Leistungsknick kommt. Neu auftretende Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust und eine Eisenmangelanämie weisen auf das Tumorgeschehen hin.

Diagnostik: Verfahren der Wahl ist die **Gastroskopie mit Biopsie.** Etwa die Hälfte der Stumpfkarzinome ist anastomosennah lokalisiert.

► Merke. Ab dem 10. postoperativen Jahr werden Routinebiopsien aus der anastomosennahen Magenschleimhaut zur Früherkennung empfohlen.

Therapie und Prognose: Nur in 20 % besteht beim Magenstumpfkarzinom Operabilität (Restgastrektomie).

3.7.4 Magenstumpfkarzinom

Ätiologie: Der B-II-Magen weist ein höheres Risiko auf als der B-I-Magen. Gesteigerter duodenogastraler Reflux, An- bzw. Hypazidität, bakterielle Fehlbesiedlung und Umweltfaktoren (Nikotin) tragen zur Karzinogenese im operierten Magen bei. Generell besteht ein **erhöhtes Karzinomrisiko** (v. a. für ein Bronchialkarzinom).

► Merke.

Klinik: Leistungsknick, Magenbeschwerden, Gewichtsverlust und eine Anämie müssen an ein Magenstumpfkarzinom denken lassen.

Diagnostik: Methode der Wahl ist die **Gastroskopie mit Biopsie**.

► Merke.

Therapie: Nur in 20 % besteht die Chance eines kurativen Eingriffes.

3.7.5 Syndrom der zuführenden Schlinge (Afferent-Loop-Syndrom), Syndrom der blinden Schlinge (Blind-Loop-Syndrom)

Ätiologie: Diese typischen, jedoch seltenen Syndrome können **nach einer B-II-Resektion** ohne Braun-Fußpunktanastomose auftreten.

- **Afferent-Loop-Syndrom** (Abb. **E-3.15**): Aufgrund einer fehlerhaften Anastomosentechnik fließt die **zugeführte Nahrung vorwiegend in die zuführende Schlinge** statt in die abführende (Typ I) oder bedingt durch eine Stenose oder Abknickung der zuführenden Schlinge **staut sich dort Galle- und Pankreassekret** (Typ II).
- **Blind-Loop-Syndrom:** Nicht selten findet sich gleichzeitig, meist bei zu langer zuführender Schlinge, eine **bakterielle Fehlbesiedlung** (bakterielles Kontaminationssyndrom).

Klinik: Das **Afferent-Loop-Syndrom** ist durch morgendliches bzw. postprandiales Erbrechen gekennzeichnet, das Erleichterung bei bestehendem Völlegefühl bringt. Beim Typ II werden bevorzugt morgens große Mengen Galle und Pankreassekret ohne Nahrungsbeimengung erbrochen (der Druck im zuführenden Schenkel ist dann so groß geworden, dass die Stenose überwunden wird).
Kennzeichnend für das **Syndrom der blinden Schlinge** sind Gewichtsverlust, Diarrhö und Steatorrhö (gestörte Fettabsorption durch bakterielle Dekonjugierung konjugierter Gallensalze), Vitaminmangelerscheinungen und megaloblastäre Anämie (vermehrter Vit.-B_{12}-Verbrauch durch die Bakterien), und Neigung zur Nierensteinbildung (Oxalatsteine).

3.7.5 Syndrom der zuführenden Schlinge (Afferent-Loop-Syndrom), Syndrom der blinden Schlinge (Blind-Loop-Syndrom)

Ätiologie: Beide Syndrome können nach **B-II-Resektion** auftreten (Abb. **E-3.15**).

- **Afferent-Loop-Syndrom:** Unterschieden wird ein Typ I ohne Stenose (Speisebrei fließt in die zuführende Schlinge) und ein Typ II mit Stenose (Stau von Galle- und Pankreassekret in der zuführenden Schlinge).
- **Blind-Loop-Syndrom:** Die zuführende Schlinge ist meist zu lang, es kommt zur **bakteriellen Fehlbesiedlung.**

Klinik: Das **Afferent-Loop-Syndrom** ist durch Völlegefühl und postprandiales Erbrechen gekennzeichnet. Beim Typ II wird reine Galle im Schwall erbrochen.

Die bakterielle Fehlbesiedlung beim **Syndrom der blinden Schlinge** führt zu Gewichtsverlust, Diarrhö, Steatorrhö, Vitaminmangel, Anämie und Nierensteinbildung (Oxalat).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Die Diagnose des Afferent-Loop-Syndroms wird **radiologisch** gestellt. Der Glukose-**H_2-Atemtest** dient dem Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung. Im Zweifelsfall scheint eine probatorische antibiotische Therapie sinnvoll, die bei Ansprechen als indirekter Hinweis dient.

Diagnostik: Die Diagnose des Afferent-Loop-Syndroms wird **radiologisch** gestellt. Bei der Magen-Darm-Passage fließt das Röntgenkontrastmittel bevorzugt in die zuführende Schlinge. Endoskopisch kann ein sog. Doppelflintenstoma (Abgang der zu- und abführenden Schlinge liegen wie bei einer Doppelflinte nebeneinander) auf das Krankheitsbild hinweisen. Der Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung ist direkt nicht möglich. Der Glukose-**H_2-Atemtest** (s. Tab. **E-4.1**) macht bei pathologischem Ausfall ein Blind-Loop-Syndrom wahrscheinlich. Einfacher ist eine probatorisch antibiotische Therapie, die bei Ansprechen als indirekter Hinweis auf ein bakterielles Kontaminationssyndrom dient.

Therapie: Beim Afferent-Loop-Syndrom ist eine **operative Korrektur** unumgänglich.

Das Syndrom der blinden Schlinge wird **symptomatisch** mit Antibiotika (intermittierende Gabe) oder mit Antidiarrhoika therapiert.

Therapie: Beim Syndrom der zuführenden Schlinge ist eine **operative Korrektur** unumgänglich.
Die Durchfälle des Syndroms der blinden Schlinge werden **symptomatisch** mit Antidiarrhoika oder besser durch intermittierende Gabe eines Antibiotikums behandelt. Ein gegen Anaerobier gerichteter Versuch mit Metronidazol scheint erfolgversprechend.

3.7.6 Metabolische Folgezustände nach Magenresektion

3.7.6 Metabolische Folgezustände nach Magenresektion

Postoperative Mangelzustände können bereits unmittelbar nach der Operation oder aber, was häufiger der Fall ist, erst viele Jahre nach einem resezierenden Eingriff auftreten. Sie können durch eine frühzeitige Substitutionstherapie vermieden werden.

Ätiologie: Ursächlich für die Mangel- bzw. metabolischen Folgezustände sind eine Maldigestion und/oder Malabsorption.

Ätiologie: Ursächlich für die Mangel- bzw. metabolischen Folgezustände sind eine Maldigestion und/oder Malabsorption, z. B. bedingt durch eine beschleunigte Magen-Darm-Passage, eine verminderte Kontaktzeit zwischen Nahrungsbrei und Dünndarm sowie eine postalimentäre Asynchronie (Entkoppelung von Nahrungspassage und Pankreassekretion). Daneben kommt es z. B. nach totaler Gastrektomie zu einem Vitamin-B_{12}-Mangel, da die Produktion von Intrinsic Factor in den Belegzellen des Magens entfällt.

Klinik: Bei ca. 50 % aller Magenoperierten kommt es postoperativ zu einer Gewichtsabnahme.

Beim **Syndrom des zu kleinen Magens** besteht ein frühes Sättigungsgefühl.

Diarrhö und **Steatorrhö** sind Ausdruck einer relativen Pankreasinsuffizienz, die durch eine probatorische Enzymsubstitution mit konsekutiver Gewichtszunahme bewiesen wird. Im Laufe der Jahre kommt es zu einer **Eisenmangelanämie,** nach totaler Gastrektomie zu einer **makrozytären Anämie**.

Selten finden sich als Zeichen einer schweren Malassimilation Knochenschmerzen, bedingt durch eine **Osteoporose bzw. Osteomalazie** (Nachweis mittels Knochendichtemessung).

Klinik und Diagnostik: Bei ca. der Hälfte aller Magenoperierten kommt es postoperativ zu einer Gewichtsabnahme, die sich jedoch in der Regel auf niedrigem Niveau stabilisiert.
Beim **Syndrom des zu kleinen Magens** entsteht bereits wenige Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme infolge des geringen Fassungsvermögens des Magens ein Völlegefühl.
Diarrhö und Steatorrhö: Fettstühle weisen auf eine ungenügende Aufschlüsselung der Nahrung hin (relative Pankreasinsuffizienz). Ein Anstieg des Körpergewichts unter probatorischer Enzymsubstitution beweist eine relative Pankreasinsuffizienz.
Bei ausgeschalteter Duodenalpassage kommt es im Laufe der Jahre zu einer **Eisenmangelanämie,** nach totaler Gastrektomie macht sich ein Vitamin-B_{12}-Mangel (fehlende Intrinsic-Factor-Produktion) in Form einer **makrozytären Anämie** bemerkbar. Die Diagnose wird laborchemisch (Blutbildveränderungen bzw. Serumuntersuchungen) gestellt.
Knochenschmerzen bedingt, durch eine **Osteoporose bzw. Osteomalazie** (Malabsorption von Kalzium und Vitamin-D-Mangel), Hautblutungen (Vitamin-K-Mangel), Nachtblindheit (Vitamin-A-Mangel) und trophische Hautstörungen (Mangel an essenziellen Fettsäuren), finden sich nur selten als Ausdruck einer schweren Malassimilation. Osteoporose bzw. Osteomalazie werden mittels Knochendichtemessung verifiziert.

Therapie: Obligat ist die parenterale Vit.-B_{12}-Substitution. Bei einer Eisenmangelanämie sollte Eisensulfat, bei Vorliegen einer Steatorrhö fettlösliche Vitamine und Kalzium substituiert werden. Pankreasenzympräparate werden am besten in Granulatform verabreicht. Die alkalische Refluxösophagitis spricht auf Sucralfat, aluminiumhaltige Antazida und Colestyramin an.
Nur selten ist eine Umwandlungsoperation notwendig.

Therapie: Beim Gastrektomierten ist die parenterale Vitamin-B_{12}-Substitution obligat. Zur Vermeidung metabolischer Spätschäden empfiehlt sich eine Eisensubstitution für 3 Monate im Jahr. Pankreasfermente sollten in Granulatform unter die Nahrung gemischt werden. Bei Zeichen der Malabsorption empfehlen sich Cholecalciferol, fettlösliche Vitamine und Kalzium.
Zur Behandlung der häufig hartnäckigen alkalischen Refluxösophagitis werden schleimhautschützende Medikamente (z. B. Sucralfat), Antazida oder der Ionenaustauscher Colestyramin empfohlen.
Nur selten ist eine Umwandlungsoperation (Roux-Y-Anastomose) oder eine Jejunoplicatio nach Gastrektomie erforderlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.7.7 Weitere Folgezustände nach operativen Mageneingriffen

Probleme der Adipositas-Chirurgie

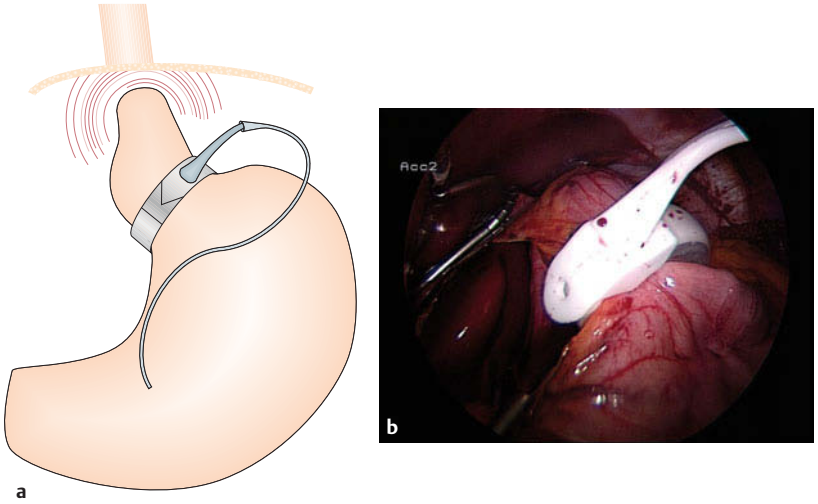
Bei morbider Adipositas galt eine Zeit lang der jejunoileale Bypass als Verfahren der Wahl. Abgelöst wurde dieses Verfahren, bei dem gehäuft Leberschäden beobachtet wurden, durch den **Magenbypass** und das **„gastric banding“** (Abb. **E-3.16**). Beim „gastric-banding“ wird durch ein laparoskopisch eingebrachtes Magenband ein kleines Reservoir im oberen Magendrittel geschaffen, das eine frühe Sättigung gewährleistet. Das Magenband kann in den Magen penetrieren und zu erheblichen Beschwerden führen, sodass es operativ wieder entfernt werden muss. Wird der Magen durch Stapler-Nähte eingeengt, kann es zur Ausbildung von Ulzera kommen.

3.7.7 Weitere Folgezustände nach operativen Mageneingriffen

Probleme der Adipositas-Chirurgie

Bei morbider Adipositas gilt das **„gastric banding“** als Verfahren der Wahl (Abb. **E-3.16**). Das eingebrachte Magenband kann in den Magen penetrieren und zu erheblichen Beschwerden führen.

E-3.16 Gastric Banding



a Schematische Darstellung.
b Intraoperativ.

(aus: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie,Thieme; 2012)

Postfundoplicatio-Syndrome

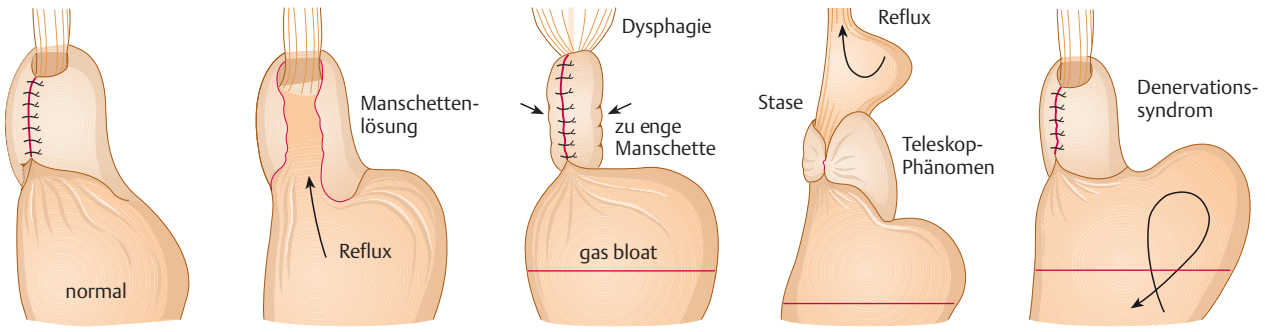
Bei der Fundoplicatio nach Nissen/Rosetti (360°) oder Toupet (270°) kann es infolge eines Ödems im Operationsgebiet zu dysphagischen Beschwerden kommen, die aber meist spontan abklingen. Eine Bougierungsbehandlung ist nur ausnahmsweise **bei zu enger Manschette** erforderlich. Mit einer zu engen Manschette verbunden ist meist ein „Gas-bloat-Syndrom“, bei dem der Patient aufgrund der „Überkorrektur“ Probleme hat, Luft aufzustoßen. Dies wiederum führt in vielen Fällen zu einer gesteigerten Flatulenz, sodass die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt wird.
Ist die **Manschette zu weit** angelegt, kommt es nicht selten zu einem Teleskop-Phänomen, das heißt, ein Magenabschnitt rutscht durch die Manschette nach oben (entsprechend einem Hiatushernienrezidiv). Dann ist auch mit einem Rezidiv der Refluxkrankheit, die die Indikation für die Fundoplicatio dargestellt hat, zu rechnen. Mitunter wird auch der Vagusnerv durch die Manipulationen beim Anlegen der Fundusmanschette lädiert, sodass ein denervierter Magen resultiert (Abb. **E-3.17**).

Postfundoplicatio-Syndrome

Dysphagie weist auf eine zu enge Manschette hin, meist bedingt durch ein vorübergehendes Ödem. Außerdem kann es zu einem „Gas-bloat-Syndrom“ kommen, bei dem der Patient nicht mehr Luft aufstoßen kann.

Eine zu weite Manschette induziert ein Hiatushernien- und Refluxrezidiv (Abb. **E-3.17**).

E-3.17 Typische mechanische Komplikationen nach Fundoplicatio



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

4 Dünndarm

4.1 Anatomie und Physiologie 536
4.2 Diagnostische Methoden 538
4.3 Malassimilationssyndrom 540
4.4 Glutensensitive Enteropathie 541
4.5 Morbus Whipple (Lipodystrophia intestinalis) 544
4.6 Enterales Eiweißverlust-Syndrom 545
4.7 Gallensäurenverlust-Syndrom 546
4.8 Kurzdarmsyndrom 547
4.9 Nahrungsmittelintoleranzen und -allergien 548
4.10 Laktoseintoleranz 549
4.11 Neuroendokrine Tumoren (NET) des Dünndarms (Karzinoid) 549
4.12 Angiodysplasien des (Dünn-)Darms 551
4.13 Vaskulär und ischämisch bedingte Darmerkrankungen 552

Anatomie: Der Dünndarm, bestehend aus Duodenum, Jejunum und Ileum, hat eine Gesamtlänge von 4–7 m, die Resorptionsfläche beträgt 200 m² (Abb. **E-4.1**).

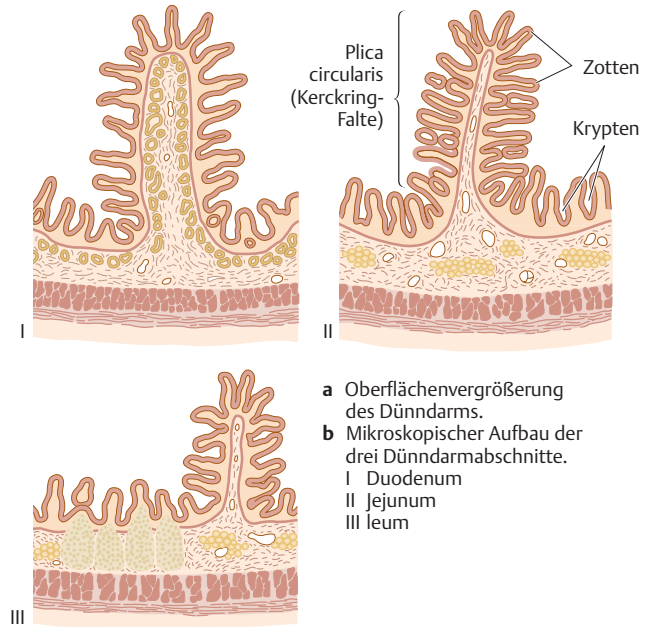
4.1 Anatomie und Physiologie

Anatomie: Duodenum (S. 507), Jejunum und Ileum bilden mit einer Gesamtlänge von 4–7 m den Dünndarm; die Resorptionsfläche beträgt 200 m². Während im Duodenum noch blatt- oder leistenförmige Zotten nachweisbar sind, nehmen die Dünndarmzotten im Jejunum und Ileum Fingerform an und tragen damit zu einer wesentlichen Oberflächenvergrößerung bei (Abb. **E-4.1**).

E-4.1 Oberflächenvergrößerung und mikroskopischer Aufbau des Dünndarms

	Struktur	Zunahme der Oberfläche (Zylinder = 1)	Oberfläche (m²)
Darm als Zylinder	4–7 m; 4 cm	1	0,33
Kerckring-Falten		3	1
Zotten (Villi)		30	10
Mikrovilli		600	200

a



b

a Oberflächenvergrößerung des Dünndarms.
b Mikroskopischer Aufbau der drei Dünndarmabschnitte.
I Duodenum
II Jejunum
III Ileum

(aus: Ulfig N.: Kurzlehrbuch Histologie, Thieme; 2015)

Dünndarmmotilität: Segmentations- und Pendelbewegungen dienen dem Transport der Nahrung, s. auch Exkurs (S. 508).

Resorption: Im Duodenum werden v. a. Kalzium und Eisen, im Jejunum Kohlenhydrate, Fette und Eiweißspaltprodukte, im Ileum Vitamin B_{12} und Gallensäuren resorbiert (Abb. **E-4.2**). Die Vorgänge der Resorption und Digestion werden unter dem Begriff **Assimilation** zusammengefasst.

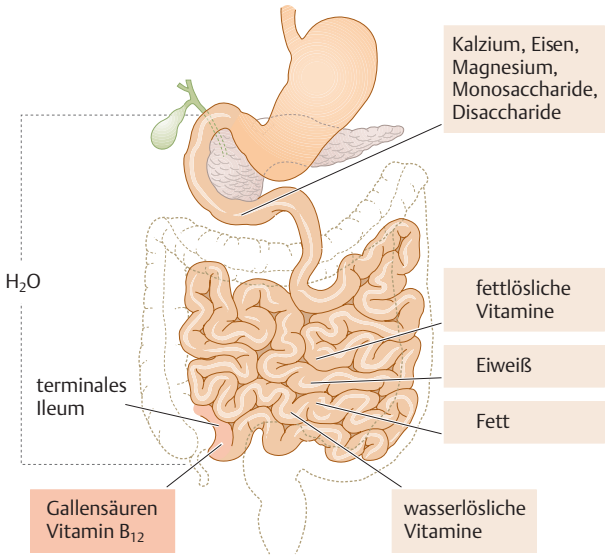
Dünndarmmotilität: Segmentations- und Pendelbewegungen dienen dem Transport der Nahrung durch den Dünndarm und der Resorption der Nahrungsbestandteile nach der enzymatischen Aufschlüsselung, zu „migrierendem Motorkomplex“ s. Exkurs (S. 508).

Resorption: Im Duodenum werden bevorzugt Kalzium und Eisen, im Jejunum Kohlenhydrate, Fette und Eiweißspaltprodukte resorbiert. Gallensäuren und Vitamin B_{12} werden ausschließlich im terminalen Ileum resorbiert (Abb. **E-4.2**), ansonsten dient das Ileum als Reserve-Resorptionsfläche. Die Vorgänge der Resorption und Digestion (Zerlegung der Nahrung in resorbierbare Moleküle durch chemische und mechanische Aufbereitung) werden unter dem Begriff **Assimilation** zusammengefasst s. Malassimilations

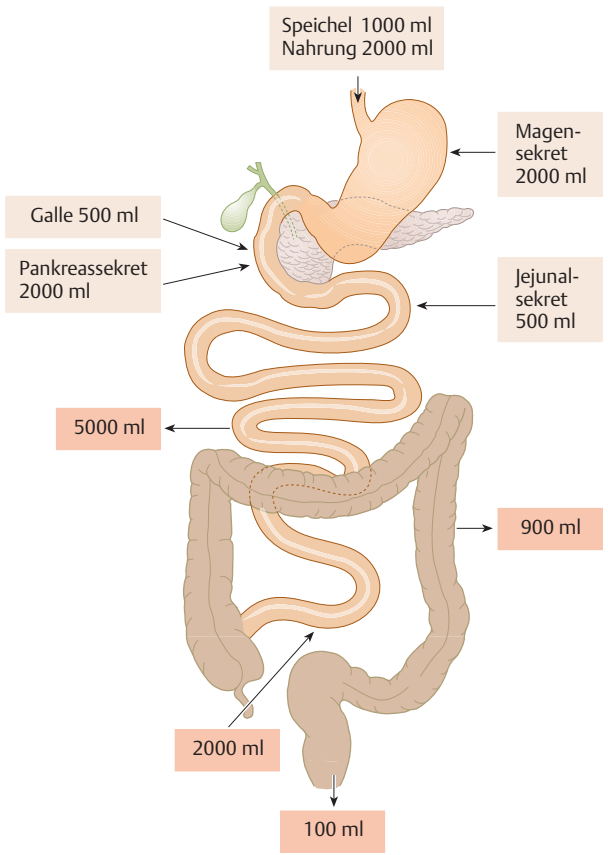
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-4.2 Lokalisation der Absorption einzelner Substanzen im Dünndarm

E-4.2



E-4.3 Flüssigkeitsbilanz des Magen-Darm-Traktes



Der tägliche Flüssigkeitsumsatz im Magen-Darm-Trakt liegt bei ca. 8 l, die sich wie folgt zusammensetzen:ca. 1 l Speichel, ca. 2 l Nahrung, ca. 2 l Magensaftsekret, ca. 2,5 l Pankreas- und Gallensekret, ca. 0,5 l Dünndarmsekret.

Die **digestiv-resorptive Funktion** des Darms besteht aus 4 Teilen:

- einer intraluminalen Phase mit Verdauung durch Pankreasfermente;
- einer Bürstensaumphase, in der Nahrungsbestandteile durch Zellenzyme weiter aufgespalten und zur Absorption vorbereitet werden;
- einer intrazellulären Phase, in der es zur Verdauung von Di-, Oligo- und Polymeren kommt und bei der intrazelluläre Transportsysteme, z. B. für Glukose, Galaktose, Xylose (natriumabhängig) und Fruktose greifen;
- einer basalen Membranphase, die teils dem Abtransport zum Portalblut und zur Lymphe, teils der Energiebereitstellung für den Transport dient.

Die **digestiv-resorptive Funktion** besteht aus 4 Phasen:

- intraluminale Phase
- Bürstensaumphase
- intrazelluläre Phase
- basale Membranphase.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sekretion: 3–5 h nach Nahrungsaufnahme gelangen bis zu 3 l Flüssigkeit in den Darm; der tägliche Flüssigkeitseinstrom beträgt ca. 8–9 l, davon sind etwa 7 l endogenen Ursprungs.

Der Inhalt des Jejunums ist iso- oder hypoton, das untere Ileum praktisch immer isoton. 85 % der Flüssigkeitsabsorption erfolgt im Dünndarm (Abb. **E-4.3**).

Sekretion: Der menschliche Darm enthält im Nüchternzustand normalerweise nur wenig Wasser. Innerhalb von 3–5 Stunden nach Nahrungsaufnahme gelangen durch die Nahrung selbst und durch die Verdauungssäfte bis zu 3 l Flüssigkeit in den Darm. Der tägliche Flüssigkeitseinstrom beträgt ca. 8 l, wovon etwa 6 l endogenen Ursprungs sind.
Dem Duodenum kommt die Aufgabe zu, durch Absorption oder Sekretion osmotische Differenzen auszugleichen. Der Inhalt des Jejunums ist isoton oder hypoton, der des unteren Ileums praktisch immer isoton. 85 % der Flüssigkeitsabsorption erfolgen im Dünndarm (Abb. **E-4.3**).

4.2 Diagnostische Methoden

4.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnestisch v. a. Fragen nach: Ernährungsgewohnheiten und Malabsorptionssymptomen, Stuhlfrequenz und -konsistenz, Defäkationsschmerzen, Blut- oder Schleimbeimengungen im Stuhl und Kontinenz, s. auch gastroenterologische Leitsymptome (S. 469).
Bei der **körperlichen Untersuchung** ist z. B. auf Hautveränderungen durch Malabsorption (z. B. Effloreszenzen, Blutungsneigung?) zu achten. Durch die abdominale **Auskultation** werden Darmgeräusche und arterielle Strömungsgeräusche beurteilt. Abschließend erfolgt eine **digitale-rektale Untersuchung**.

Anamneseerhebung bei Verdacht auf Erkrankungen des Darmtraktes (S. 508) umfasst insbesondere Fragen zur Ernährung und zur Dauer von Malabsorptionssymptomen. Weiterhin sind Stuhlfrequenz und -konsistenz, Schmerzen bei der Defäkation, Juckreiz, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung, Blut- oder Schleimbeimengungen, sowie die Kontinenz für Gase, flüssigen und festen Stuhl zu erfragen.
Näheres zur Diagnostik bei den klassischen Symptomen wie „Erbrechen“, „Bauchschmerzen“, „Obstipation“ im Rahmen gastrointestinaler Erkrankungen s. unter Leitsymptome (S. 469).
Die **körperliche Untersuchung** beurteilt z. B. den Hautturgor sowie Hautveränderungen, die z. B. auf eine Malabsorption fettlöslicher Vitamine hinweisen (z. B. Blutungsneigung, Effloreszenzen, Kratzeffekte bei Juckreiz), weiterhin ist z. B. auf Operationsnarben zu schauen. Bei der **Palpation** ist auf umschriebene Resistenzen (Tumor?), einen diffusen oder umschriebenen Druckschmerz und eine walzenförmige Kontraktion des Dickdarms zu achten. Die **Perkussion** dient der Beurteilung der Luftverteilung im Darm (Meteorismus) und dem Nachweis von freier Flüssigkeit. Ein Verschwinden der Leberdämpfung weist auf freie Luft im Abdomen hin. Im Rahmen der **Auskultation** des Abdomens können Darmgeräusche (Stenoseperistaltik, spärliche Darmgeräusche) sowie Strömungsgeräusche bei arterieller Stenose beurteilt werden. Abschließend ist eine **digitale-rektale Untersuchung** des Analkanals, der Prostata und des Rektums durchzuführen.

4.2.2 Apparative Diagnostik

Endoskopie

Endoskopie mit Dünndarmbiopsie

Prinzip: Mit der **Doppelballonendoskopie** und der **Push-Enteroskopie** lassen sich auch Dünndarmabschnitte jenseits des Treitz-Bandes erreichen.

Indikationen: z. B. Verdacht auf Sprue, Blutungsquelle im Dünndarm.

Prinzip: Untersuchung im Rahmen der ÖGD (S. 490). Mit der **Doppelballonendoskopie** (Push-and-Pull-Enteroskopie, PPE) und der **Push-Enteroskopie (Intestinoskopie)** lassen sich auch Dünndarmabschnitte jenseits des Treitz-Bandes erreichen. Damit sind auch therapeutische Eingriffe wie Blutstillung bei Angiodysplasien oder Polypektomien möglich. Während die Push-Enteroskopie nur das Jejunum erreicht, ist mit der Ballon-Enteroskopie der gesamte Dünndarm zu inspizieren. Zur kompletten Inspektion des Dünndarms ist die Doppelballonendoskopie in Kombination aus oralen und analem Zugang notwendig. Zur endoskopischen Orientierung erfolgt eine Tuschemarkierung.

Indikationen: Verdacht auf Sprue, Morbus Whipple, Lymphangiektasie, Blutungsquelle im Dünndarm, Dünndarmtumoren.

Kapselendoskopie

Prinzip: Eine Kapsel sendet Bilder aus dem Darm, die über ein Registriergerät gespeichert und mithilfe eines Computers ausgewertet werden.

Indikationen: V. a. Angiodysplasien.

Prinzip: Die ca. 1–2 cm kleine Kapsel mit Miniaturkamera sendet über 6–8 Stunden Bilder aus dem Darm. Die Bilder werden über ein am Abdomen des Patienten angelegtes Registriergerät gespeichert und mithilfe eines Computers ausgewertet. Eine gefürchtete Komplikation ist die Kapselretention an Stenosen im Dünndarm mit Notwendigkeit der operativen Kapselbergung. Aus diesem Grund kommt bei Risikopatienten eine Patency-Kapsel vor der eigentlichen Untersuchung zum Einsatz, die sich nach ca 72 h von selbst auflöst und via RFID-Chip geortet werden kann.

Indikationen: Verdacht auf Angiodysplasien, Untersuchung bei okkulter GI-Blutung, Morbus Crohn, Sprue, Di

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Angiografie/Mesenterikografie

Prinzip und Indikationen: Angiografische Darstellung von Blutungsquellen, Angiodysplasien und Gefäßverschlüssen durch Emboli oder Thrombosen, z. B. bei V. a. okkulte Blutungen aus dem Dünndarm oder Angina abdominalis.

Komplikationen: Kontrastmittelallergie, Leistenhämatom, AV-Fistel.

Abdomenleeraufnahme, CT/MRT

Siehe CT (S. 509) und Röntgenverfahren (S. 557).

4.2.3 Funktionsdiagnostik

Methoden bei Erkrankungen des Dünndarms zeigt Tab. **E-4.1**.

Angiografie/Mesenterikografie

Prinzip: Angiografische Darstellung z. B. von Blutungsquellen und Gefäßverschlüssen.

Komplikationen: Kontrastmittelallergie, Leistenhämatom, AV-Fistel.

Abdomenleeraufnahme, CT/MRT

Siehe CT (S. 509) und Röntgenverfahren (S. 557).

4.2.3 Funktionsdiagnostik

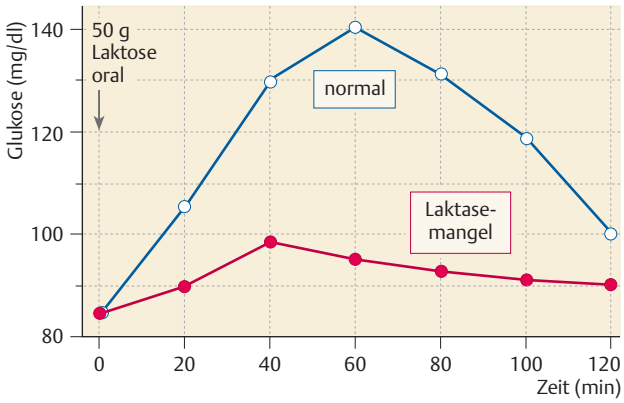
Siehe Tab. **E-4.1**.

E-4.1 Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des Dünndarms

Methode	Prinzip, Indikationen und typische Befunde
D-Xylose-Test	**Prinzip und Indikationen:** 25 g D-Xylose werden in Tee verabreicht mit nachfolgender Messung der 5-h-Urinausscheidung (zusätzlich wird auch die D-Xylose-Konzentration im Serum bestimmt). Bei V. a.: Malabsorptionssyndrom, z. B. Sprue. **Typische Befunde:** Bei Malabsorption werden in 5 Stunden weniger als 4 g Xylose im Urin ausgeschieden.
Schilling-Test	Schilling-Test (S. 510)
Laktose-Toleranztest (Abb. **E-4.4**)	**Prinzip und Indikationen:** Es werden 50 g Laktose aufgelöst in 400 ml Tee verabreicht. Der Blutzuckerspiegel wird vor und 1–2 Stunden nach der Laktosegabe gemessen. Normalerweise kommt es zu einem Blutzuckeranstieg > 20 mg/dl. Bei V. a. Laktasemangel (S. 549). **Typische Befunde:** Bei Laktasemangel steigt die Serumglukose nicht oder nur gering (max. 20 mg/dl) im Vergleich zum Ausgangswert an.
H_2-Atemtest (Abb. **E-4.5**).	**Prinzip und Indikationen:** Durch wasserstoffproduzierende Bakterien entsteht bei der Verstoffwechslung verschiedener Zucker H_2, der durch Diffusion über das Darmkapillarblut in die Lunge gelangt und abgeatmet wird. Bei V. a. Laktoseintoleranz bzw. Laktasemangel, Blind-Loop-Syndrom. **Typische Befunde:** Als pathologisch gilt ein H_2-Anstieg innerhalb von 120 min nach Gabe des Zuckers Laktose bei Laktasemangel (der Zucker gelangt aufgrund der Malabsorption im Dünndarm ins Kolon und führt dort zu einer vermehrten H_2-Produktion) oder ein H_2-Anstieg unmittelbar nach Gabe des Zuckers Glukose (sog. „Frühpeak“) bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms (der Zucker wird von den Bakterien bereits im Dünndarm verstoffwechselt).
^{15}SeHCAT-Test	**Prinzip und Indikationen:** Orale Gabe einer Kapsel mit radioaktiv markierter synthetischer Gallensäure (^{15}Selenohomocholsäure-Taurin). Nach ca. 1 Stunde Messung der aufgenommenen Gallensäure im Ganzkörperzähler. Die Absorption ist spezifisch von einem intakten Ileum abhängig. Abklärung der Ileumfunktion, z. B. bei V. a. Gallensäurenverlust-Syndrom. **Typische Befunde:** Bei Resorptionsstörungen im Ileum zeigt sich eine verminderte Aktivität.
endogene α1-Antitrypsin-Clearance	**Prinzip:** Bestimmung von α1-Antitrypsin im Stuhl; die im Stuhl ausgeschiedene Menge spiegelt den intestinalen Eiweißverlust wider. Zusätzlich zur fäkalen Ausscheidung muss die α1-Antitrypsin-Konzentration im Blut bestimmt werden, da die Serumkonzentration dieses Akute-Phase-Proteins bei akuten Entzündungen erhöht ist und damit auch die Stuhlkonzentration. **Indikationen:** V. a. enterales Eiweißverlust-Syndrom (z. B. bei Sprue, Morbus Whipple (S. 544)).
Kolontransitzeit	**Prinzip und typische Befunde:** Der Patient erhält hierbei eine Kapsel mit 24 nicht resorbierbaren, röntgendichten Markern. Nach 5 Tagen wird eine Abdomenübersichtsaufnahme angefertigt, Gesunde scheiden in den 5 Tagen mind. 80 % der Marker aus. Befinden sich noch > 20 % der Marker im Rektosigmoid, liegt eine Ausgangsobstruktion (outlet obstruction) vor. Sind die Pellets diffus verteilt, spricht man von einer Slow Transit Obstipaton (30 %). **Indikation:** chronische Obstipation.

E-4.4 Laktose-Toleranztest zur Diagnostik der Laktoseintoleranz

E-4.4

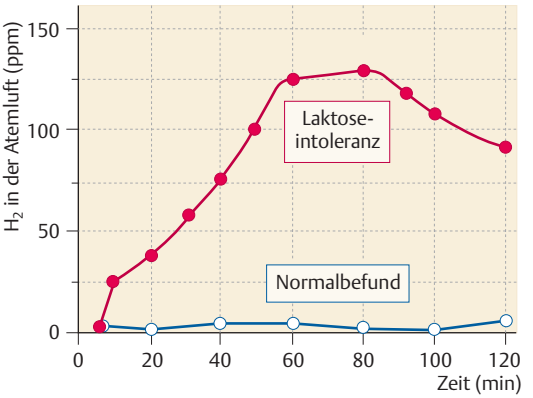


e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-4.5

E-4.5 H_2-Atemtest



Konzentration von H_2 (Wasserstoff) in der Atemluft von Patienten mit und ohne Laktoseintoleranz.

4.3 Malassimilationssyndrom

4.3 Malassimilationssyndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Störung der Verdauung mit chronischer Diarrhö, Gewichtsabnahme und Mangelerscheinungen verschiedener Nährstoffe infolge einer Maldigestion und/oder Malabsorption unterschiedlichster Ätiologie.

Ätiopathogenese: Maldigestion: Störung der Vorverdauung durch fehlende oder verminderte Nahrungsaufspaltung oder unzureichende Emulgierung von Fetten. **Malabsorption:** Nahrung kann nicht ausreichend aus dem Darmlumen resorbiert und/oder über Blut- und Lymphbahnen abtransportiert werden (Ursachen s. Tab. **E-4.2**).

Ätiopathogenese: Bei einer **Maldigestion** handelt es sich um eine Störung der Vorverdauung im Magen-Darm-Lumen, bedingt durch eine fehlende oder verminderte Nahrungsaufspaltung durch Pankreasenzyme oder durch eine unzureichende Emulgierung von Fetten durch Gallensäuren. Besteht eine **Malabsorption**, wird die Nahrung zwar aufgeschlüsselt, kann aber wegen einer Dünndarmerkrankung nicht ausreichend aus dem Darmlumen resorbiert und/oder nicht ausreichend über Blut- und Lymphbahnen abtransportiert werden. Zu den einzelnen Ursachen s. Tab. **E-4.2**.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine Maldigestion bei exokriner Pankreasinsuffizienz zeichnet sich primär durch eine Steatorrhö aus, da insbesondere die Fettaufnahme, weniger die Protein- und Kohlenhydratverdauung, beeinträchtigt ist.

E-4.2 Ursachen einer Maldigestion bzw. Malabsorption

Maldigestion	Malabsorption
Z. n. Magenresektion	**Z. n. Dünndarmresektion** (Kurzdarm-Syndrom (S. 547))
exokrine Pankreasinsuffizienz: chronische Pankreatitis (S. 678), Pankreaskarzinom (S. 683), Z. n. Pankreasresektion, Mukoviszidose	**Erkrankungen des Dünndarms:** Sprue (S. 541), Morbus Whipple (S. 544) Morbus Crohn (S. 561), Laktoseintoleranz (S. 549) chronische Darminfektionen mit Dünndarmbefall (z. B. Yersiniose), Parasitosen Amyloidose des Dünndarms, intestinale maligne Lymphome Strahlenenteritis
Mangel an konjugierten Gallensäuren: Cholestase (z. B. Verschlussikterus, intrahepatische Cholestase), Gallensäureverlust-Syndrom (S. 546)	**Durchblutungsstörungen des Dünndarms** (S. 552)
	Störung der enteralen Lymphdränage: idiopathische Lymphangiektasie, Morbus Hodgkin, Morbus Whipple, Non-Hodgkin-Lymphome
	endokrinologische Erkrankungen: Gastrinom (S. 686), VIPom, Karzinoid

Klinik: Leitsymptome sind:
- chronische Diarrhö
- Gewichtsverlust
- Mangelerscheinungen (Tab. **E-4.3**).

Klinik: Neben den Symptomen der Grunderkrankung finden sich folgende **Leitsymptome:**
- chronische Diarrhö (voluminös, ggf. Fettstühle)
- Gewichtsverlust
- Mangelerscheinungen durch Malabsorption (Tab. **E-4.3**, zur physiologischen Resorption einzelner Nahrungsbestandteile s. Abb. **E-4.2**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-4.3 Mögliche Mangelerscheinungen bei Vorliegen eines Malassimilationssyndroms

Mangel an:	Symptomatik
Eiweiß (Hypoproteinämie)	ggf. hypoproteinämische Ödeme, Gewichtsabnahme
Folsäure und Vitamin B_{12}	makrozytäre Anämie (Tab. **K-3.4**)
fettlöslichen Vitaminen (EDKA)	
Vitamin E	Anämie, neurologische Störungen
Vitamin D	Osteomalazie (bei Kindern: Rachitis), Osteopenie
Vitamin K	ggf. Blutungsneigung, Quick-Wert erniedrigt
Vitamin A	Nachtblindheit, trockene Haut bzw. Schleimhaut
Eisen	mikrozytäre Anämie (Tab. **K-3.4**)
Gallensäuren	Ausbildung von Oxalat- und Cholesteringallensteinen (S. 546)
Kalzium	evtl. Tetanie, Parästhesien, sek. Hyperparathyreoidismus

Diagnostik: Wichtig ist eine Stuhldiagnostik zur Erfassung einer Steatorrhö (Fett > 7 g/d) oder Diarrhö (Stuhlgewicht > 200 g/d). Die Serumkarotin- und Vitamin-A-Spiegel sind bei der Steatorrhö erniedrigt. Zur Diagnostik der Malabsorption gehören der D-Xylose-Test, die Bestimmung des Vitamins B_{12} sowie die Endoskopie mit Biopsie. Mittels Bestimmung der Elastase im Stuhl lässt sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz erfassen, der H_2-Atemtest sichert eine Laktose- oder Fruktosemalassimilation.

Diagnostik: Zur Erfassung einer Maldigestion können Stuhlfett und Stuhlgewicht bestimmt werden. Zur Diagnostik der Malabsorption gehören der D-Xylose-Test, der Schilling-Test sowie die Endoskopie mit Biopsie.

Therapie: Die kausale Therapie richtet sich nach der Ursache, bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz besteht sie in einer Enzymsubstitution, bei der glutensensitiven Enteropathie in einer entsprechenden Diät. Ansonsten Substitution von Elektrolyten, Vitaminen oder Flüssigkeit. Gegebenenfalls ist eine parenterale Ernährung notwendig.

Therapie: Kausale Therapie mit ggf. Ausgleich des Wasser-, Elektrolyt- oder Vitaminmangels.

4.4 Glutensensitive Enteropathie

4.4 Glutensensitive Enteropathie

▶ **Synonym.** Zöliakie (obsolete Bezeichnung: Sprue, einheimische Sprue des Erwachsenen, Zöliakie des Kindes)

▶ Synonym.

▶ **Definition.** Autoimmunenteropathie gegenüber Gluten (Klebereiweiß), die zu einer Schädigung der Dünndarmmukosa mit Zottenatrophie und konsekutivem Malabsorptionssyndrom führt.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei 1 : 300–1 : 3000 mit deutlichen geografischen Unterschieden (betroffen sind vor allem Nordeuropäer). Eine familiäre Häufung wird beobachtet. Der Manifestationsgipfel beim Erwachsenen liegt zwischen 30 und 40 Jahren. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Epidemiologie: Die Prävalenz der Sprue beträgt 1 : 300–1 : 3000.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie beruht auf dem Zusammenwirken genetischer Faktoren mit Umweltfaktoren (glutenhaltige Nahrungsmittel). Es besteht eine Assoziation mit den HLA-Antigenen DQ 2 und DQ 8. Eine fehlgerichtete Immunantwort gegenüber Eiweißbestandteilen des Glutens führt bei genetisch disponierten Personen zu einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung mit einem Malabsorptionssyndrom. Die als Prolamine bezeichneten Eiweißfraktionen des Glutens kommen in verschiedenen Getreidesorten wie Weizen (Gliadin), Roggen (Secalin), Gerste (Hordein), Grünkern, Dinkel und in geringerem Umfang auch von Hafer (Avenin) vor. In Kartoffeln, Reis, Mais, Hirse und Soja fehlen sie, weshalb diese Sorten von Patienten vertragen werden.

Durch eine gestörte Zellbarriere (Tight Junctions) gelangen Prolamine in die Mukosa und werden durch das Enzym Gewebs-Transglutaminase (tTG) zu neuen antigenen Strukturen vernetzt. Immunologisch kommt es zur Ausbildung von Autoantikörpern gegen die Gewebs-Transglutaminase und das Endomysium.

Histologisch kommt es zur Zottenatrophie mit Kryptenhyperplasie unter Nachweis von intraepithelialen Lymphozyten. Die Schleimhautdicke ist trotz des Zottenkahlschlags nicht reduziert, da die Regenerationszone verbreitert ist (hyperregeneratorische Enteropathie).

Ätiopathogenese: Die HLA-Antigene DQ 2 oder DQ 8 finden sich bei 95 % der Patienten.

Histologisch zeigt sich eine Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie sowie Lymphozyteninfiltration.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Die Zottenatrophie führt zu einer Malabsorption und Reduktion der Bürstensaumenzyme. Dadurch kommt es zu einer verminderten Disaccharidspaltung; Folge sind Mangelerscheinungen (Ca, Mg, Fe, Zn) und eine temporäre Laktoseintoleranz.

Klinik: primär **gastrointestinale Symptome**, asymptomatische Verläufe sind möglich (Abb. **E-4.6**, Tab. **E-4.4**).

Klinik: Bei der **klassischen Sprue** stehen **gastrointestinale Symptome** im Vordergrund. Die Erkrankung kann in 50 % der Fälle aber auch mono- oder oligosymptomatisch ohne gastrointestinale Symptome verlaufen (Abb. **E-4.6**, Tab. **E-4.4**).
Folgende Krankheiten sind gehäuft mit einer **glutensensitiven Enteropathie assoziiert:** Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis), Diabetes mellitus Typ I, Typ-A-Gastritis, Sjögren-Syndrom und Morbus Addison.

E-4.4 Klinik der klassischen und der atypischen Form der Sprue

klassische Form	atypische (mono- oder oligosymptomatische) Form
■ chronische Diarrhö (voluminöse, ranzig riechende Stühle) und Steatorrhö ■ Meteorismus („Blähbauch“) und Flatulenz ■ Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz ■ Gewichtsverlust, Anorexie, Blässe (Anämie) ■ Aphthen, Mundwinkelrhagaden ■ infolge der Malassimilation: Muskelschwäche, Adynamie, Zungenbrennen, Tetanie (Kalziummangel), Parästhesien, hämorrhagische Diathese, Knochenschmerzen (sek. HPT), Osteomalazie, Spontanfrakturen mit Looser-Umbauzonen, Eiweißmangelödeme, Polyneuropathie, trophische Hautstörungen („Zigarettenpapierhaut“) bis hin zur Pellagra.	■ Dermatitis herpetiformis Duhring (Erytheme, Plaques, juckende herpetiforme Bläschen) ■ Eisenmangelanämie ■ Transaminasenerhöhung ■ neurologische Symptome (z. B. zerebelläre Ataxie) ■ Kleinwuchs, verspätete Pubertät, reduzierte Fertilität, erhöhte Abortrate ■ Zahnschmelzhypoplasie ■ Arthritis und Arthralgien ■ Osteomalazie

E-4.6 Klinischer Aspekt bei Sprue



Patient mit Sprue und assoziierter **Dermatitis herpetiformis Duhring:** akute, stark entzündliche, „brennende“ Herde, die randständig eine urtikarielle Schwellung zeigen, beginnende Blasenbildung.

(aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2005)

Komplikationen: Malabsorption mit Entwicklungsstörung und Mangelerscheinungen sowie erhöhtes Karzinomrisiko.

Komplikationen: Neben den Spätzeichen der Malassimilation (s. o.) können sich als Spätkomplikation maligne Erkrankungen entwickeln.

► Merke.

► Merke. Bei langjährigem Verlauf sind Lymphome und Karzinome des Gastrointestinaltraktes möglich. Eine refraktäre Zöliakie kann zum EATL führen (enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom). Weitere Komplikationen sind Strikturen und Ulzera, welche zu Blutungen und Perforationen führen können.

Diagnostik: In < 50 % der Fälle finden sich in der Anamnese Hinweise auf eine Gedeihstörung im Kindesalter.

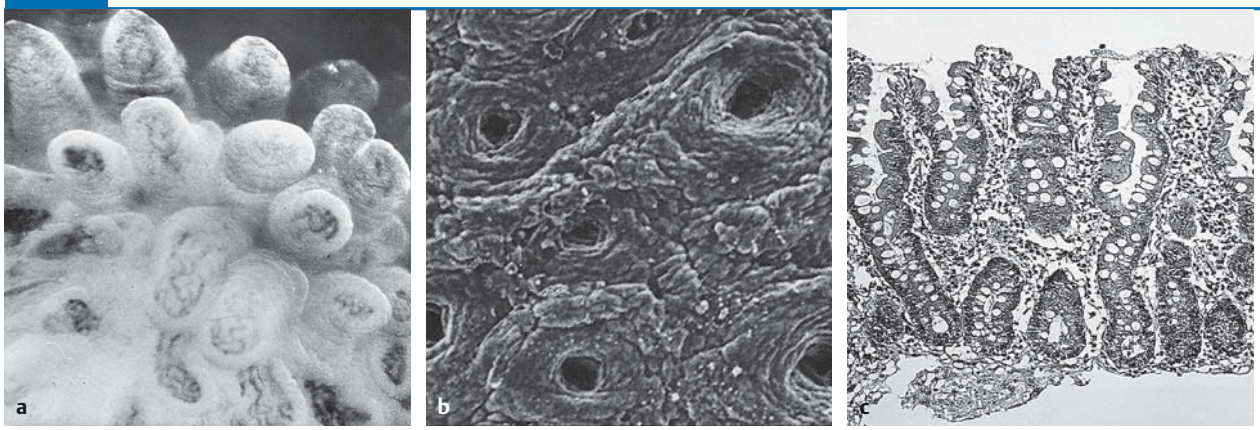
Diagnosesicherung nur bei Nachweis aller 3 Kriterien: **Dünndarmbiopsie** mit Zottenatrophie (Abb. **E-4.7**) bzw. Kryptenhyperplasie, positive Antikörper und Besserung unter glutenfreier Diät.

Diagnostik: In weniger als der Hälfte der Fälle finden sich in der Anamnese Hinweise auf eine Gedeihstörung im Kindesalter. Der Sprue-Patient ist klein, untergewichtig, der Bauch ist aufgetrieben.
Die Diagnose ist nur gesichert bei Nachweis einer positiven Serologie in Kombination mit einer typischen **Dünndarmbiopsie** (Abb. **E-4.7**) und Besserung unter glutenfreier Diät. Standard sind min. 6 Duodenalbiopsien, die nach den Marsh-Kriterien hinsichtlich Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie und intraepithelialen Lymphozyten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-4.7 Dünndarmbiopsie



a Normale fingerförmige Zotten unter dem Lupenmikroskop.
b Zottenatrophie unter dem Lupenmikroskop bei Sprue. (aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer, H. E.: Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)
c Totale Zottenatrophie (Sprue, histologisch).

beurteilt werden. Endoskopisch kann der Verlust der Kerckring-Falten einen ersten Hinweis liefern.

Laborchemisch ist der Nachweis von **Gewebs-Transglutaminase-Antikörpern (tTG-IgA-AK)** und **Endomysium-Antikörpern (EmA-IgA-AK)** Goldstandard, welche eine Sensitivität und Spezifität von ca 95 % haben und sich zur Verlaufskontrolle eignen (Abfall unter glutenfreier Diät). Zusätzlich ist die Bestimmung des Gesamt-IgA notwendig, da ca 3 % der Zöliakiepatienten einen IgA- Mangel haben, der die Diagnostik verfälscht (Bestimmung der IgG-Antikörper notwendig).

Labor: Die BSG ist oft beschleunigt, es besteht eine Eisenmangel-, seltener eine Vitamin-B_{12}-Mangelanämie. Eine erhöhte alkalische Phosphatase, Parathormon und vermindertes Vitamin D weisen auf eine Osteomalazie/Osteoporose hin (ca. 75 % aller Patienten). Der Quick-Wert ist bei Malabsorptionserscheinungen erniedrigt, ebenfalls Gesamteiweiß und Albumin sowie Kalzium.

Zum Nachweis funktioneller Störungen stehen eine Reihe von **Resorptionstests** zur Verfügung: quantitative Stuhlfettbestimmung (Fettgehalt bei Sprue > 7 g), D-Xylose-Test, Laktose-H_2-Atemtest, endogene α1-Antitrypsin-Clearance (s. auch Tab. **E-4.1**). Bei Knochenschmerzen sollte eine Röntgenuntersuchung bzw. Knochendichtemessung erfolgen.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **E-4.5**.

Therapie: Wichtigste Therapiemaßnahme ist eine **glutenfreie Diät** (Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Grünkern und Dinkel sind zu meiden). Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Getreide auch in zahlreichen Fertigprodukten (z. B. Soßen, Konserven, Wurstwaren, Pudding, Bier) enthalten sind. **Erlaubt** sind Mais, Reis, Hirse, Kartoffeln, reine Stärke, Buchweizen, Sojamehl, Tapioka, Zucker, Obst und Gemüse. Eiweiß aus Fleisch sowie Fett kann in jeder Form gegessen werden. Hafer enthält sehr wenig Gluten (Avenin), kann bei Herstellung allerdings mit zusätzlichem Gluten kontaminiert sein.

▶ Merke. Eine temporäre Laktoseintoleranz entsteht anfänglich durch Reduktion der Bürstensaumenzyme (verminderte Laktaseaktivität). Eine milchfreie Kost ist nur vorübergehend notwendig.

Fettlösliche Vitamine (A, D, E und K) müssen in regelmäßigen Abständen parenteral substituiert, Mineralsalzdefizite (Eisen) oder eine metabolische Azidose entsprechend ausgeglichen werden.

Bleibt eine histologisch nachweisbare Befundverbesserung aus, sind in der Regel **Diätfehler** Ursache dieser „refraktären" Sprue.

Prognose: Unter einer glutenfreien Kost bilden sich die Malabsorptionserscheinungen langsam zurück, allerdings kommt es nicht immer zu einer vollständigen Normalisierung der Zottenarchitektur.

Wegweisend ist der Nachweis von **Gewebs-Transglutaminase-Antikörpern (tTG-IgA-AK)** und **Endomysium-Antikörpern (EmA-IgA-AK)**.

Labor: oft BSG-Erhöhung. Eisenmangel- oder Vitamin-B_{12}-Mangelanämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase und erniedrigter Quick-Wert. Vermindertes Kalzium und Vitamin D.

Resorptionstests zum Nachweis funktioneller Störungen sind z. B.: quantitative Stuhlfettbestimmung, D-Xylose-Test, Laktose-H_2-Atemtest.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **E-4.5**.

Therapie: Wichtigste Therapiemaßnahme ist die **glutenfreie Diät**. Erlaubt sind Mais, Reis, Hirse, Kartoffeln, Buchweizen, Sojamehl, Zucker, Obst, Gemüse und Tapioka. Keine Einschränkung besteht hinsichtlich Eiweiß und Fett.

▶ Merke.

Die fettlöslichen Vitamine sollten parenteral verabreicht, Mineralsalzdefizite oder eine metabolische Azidose ausgeglichen werden.

Ursache einer „refraktären" Sprue sind meist **Diätfehler**.

Prognose: unter glutenfreier Kost Rückbildung der Malabsorptionserscheinungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-4.5 Differenzialdiagnosen der Sprue

Differenzialdiagnose	wegweisende diagnostische Maßnahmen
■ Immunmangelzustände (selektiver IgA-Mangel [Cave: in 5 % ist die Sprue mit einem IgA-Mangel assoziiert, in diesen Fällen falsch negative IgA-Ak-Tests], Hypogamma- und Agammaglobulinämie)	Immunelektrophorese, quantitative Bestimmung der Immunglobuline
■ exokrine Pankreasinsuffizienz	Pankreasfunktionsdiagnostik, Elastase im Stuhl
■ simultan bestehende chronisch-entzündliche Darmerkrankung	Endoskopie mit Biopsie
■ Allergie/Intoleranz gegenüber anderen Nahrungsbestandteilen (z. B. Soja, Milch, Ei)	Eliminationsdiät
■ bakterielles Überwucherungssyndrom (z. B. bei Dünndarmdivertikulose)	Ansprechen auf Antibiotika
■ akute und chronische Enteritis (z. B. Morbus Crohn)	Dünndarmbiopsie
■ Autoimmunenteropathie	Nachweis von Anti-Enterozyten-AK
■ tropische Sprue (nach Auslandsaufenthalten)	Anamnese, Dünndarmbiopsie
■ kollagene Sprue	Endoskopie mit Biopsie, Histologie mit Kollagenfärbung
■ Kollagenkolitis	Endoskopie mit Biopsie (rein histologische Diagnose), Histologie mit Kollagenfärbung (charakteristisch ist ein breites subepitheliales Kollagenband)
■ lymphozytäre Kolitis	Endoskopie mit Biopsie (rein histologische Diagnose; intraepitheliale Lymphozyten)
■ eosinophile Gastroenteritis	Endoskopie mit Biopsie (Gewebeeosinophilie)
■ Morbus Whipple	PAS-positives Material in PE, PCR
■ Neomycin-Enteropathie	Anamnese
■ Kwashiorkor	Labor (Eiweißmangel)
■ chronische Giardiasis	Lambliennachweis in Duodenalsaft, -biopsie
■ Strahlenenteritis	Anamnese

Internet-Link: www.dzg-online.de (Deutsche Zöliakie-Gesellschaft, die u. a. Informationen über glutenfreie Nahrungsmittel, Einkaufs- und Ferienmöglichkeiten bietet).

4.5 Morbus Whipple (Lipodystrophia intestinalis)

4.5 Morbus Whipple (Lipodystrophia intestinalis)

▶ Definition.

▶ Definition. Infektionskrankheit durch das Bacterium Tropheryma whipplei.

Epidemiologie: Sehr seltenes Krankheitsbild, bevorzugt bei Männern ab 50 LJ.

Epidemiologie: Sehr seltenes Krankheitsbild (1:1 Mio.), das bevorzugt bei Männern ab 50 LJ angetroffen wird.

Ätiopathogenese: Infolge eines immunologischen Defektes des Mukosablocks durchdringen Bakterien die Mukosa und werden von Makrophagen phagozytiert (**SPC-Zellen**). Es kommt zu zystischen Erweiterungen der Mukosalymphgefäße. PAS-positive Makrophagen lassen sich in fast allen Organen nachweisen.

Ätiopathogenese: Systemische, bakterielle Infektion mit Tropheryma whipplei, die mit Malabsorption, Arthritis und weiteren systemischen Symptomen einhergeht. Infolge eines Defektes der zellulären Immunabwehr kommt es zu einer bakteriellen Invasion der Darmmukosa. Von dort breiten sich die Bakterien lymphogen über den gesamten Organismus aus und werden von Makrophagen phagozytiert. Diese Makrophagen sind charakteristischerweise **PAS-(period-acid Schiff)positiv** und enthalten sichelförmige Plasmaeinschlüsse (sickle form particle containing cells = **SPC-Zellen**). Durch Verstopfung der Lymphbahnen mit PAS-positivem Material kommt es zu einer zystischen Erweiterung der Mukosalymphgefäße. PAS-positive Makrophagen lassen sich in fast allen Organen nachweisen.

Klinik: Hinweisend sind eine **chronische seronegative Oligo- oder Polyarthritis, chronische Diarrhö und Gewichtsabnahme.** Die Arthritis kann der Malabsorption Jahre vorausgehen. Zusätzlich Nachweis von **Hautpigmentierung, enteraler Eiweißverlust, Lymphknotenschwellungen**. Seltene extraintestinale Symptome sind: Polyserositis, Endo- oder Perikarditis und ZNS-Befall.

Klinik: Bei Anzeichen einer Malabsorption (Diarrhö/Steatorrhö) in Kombination mit einer chronischen seronegativen Oligo- oder Polyarthritis sollte immer an einen Morbus Whipple gedacht werden. Die Arthritis kann der Malabsorption Jahre vorausgehen. Weitere Zeichen sind eine abnorme braune **Hautpigmentierung, enteraler Eiweißverlust** und **Lymphknotenschwellungen**. Hinzu kommen leichtes Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, postprandiale Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Seltene extraintestinale Begleiterscheinungen sind: Polyserositis, Endo- oder Perikarditis sowie als Hinweis auf eine ZNS-Beteiligung eine Blicklähmung, tonisch-klonische Anfälle, Nystagmus, Ataxie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Beweisend ist die **Dünndarmbiopsie**, die mehrfach in verschiedenen Anteilen des Dünndarms erfolgen muss. Endoskopisch können bereits eine vermehrte Verletzlichkeit der Mukosa und weiße Stippchen, den geschwollenen Zotten entsprechend, auffallen. In der PAS-Färbung lassen sich die charakteristischen Makrophagen mit SPC-Zellen in verplumpten Zotten nachweisen, die Lymphgefäße sind ektatisch erweitert. Heute wird häufig die PCR zum Nachweis von Tropherymawhipplei-DNA aus der Biopsie eingesetzt. Im CT und sonografisch sind vergrößerte abdominale Lymphknoten nachweisbar. Laborchemisch finden sich eine beschleunigte BSG, eine hypochrome Anämie, eine Leukozytose, ein erniedrigtes Serumeisen und -albumin und ein positiver Haemoccult-Test.

Diagnostik: Beweisend ist die **Dünndarmbiopsie** mit verplumpten Zotten und PAS-positivem Material in Makrophagen. Die Schleimhaut ist durch aufgetriebene Lymphspalten geschwollen.

▶ Merke. Eine Dünndarmbiopsie sollte bei allen Patienten mit unklarer seronegativer Polyarthritis, ungeklärter Steatorrhö, enteralem Eiweißverlust-Syndrom oder mit unklarer Blicklähmung und Merkverlust veranlasst werden, da die Durchfallsymptomatik mitunter nur dezent ausgeprägt ist.

▶ Merke.

Differenzialdiagnose: An alle Formen eines Malassimilationssyndroms, insbesondere auch an ein malignes Lymphom des Bauchraums, und an Krankheiten, die mit einem enteralen Eiweißverlust einhergehen (s. u. und Tab. **E-4.6**), ist zu denken.

Differenzialdiagnose: andere Formen des Malassimilationssyndroms und Krankheiten mit enteralem Eiweißverlust (s. u. und Tab. **E-4.6**).

Therapie: Initial werden Penicilline, bei ZNS-Beteiligung Ceftriaxon oder Minocyclin empfohlen (i. v. Gabe), für die sich anschließende etwa 1-jährige Dauertherapie eignet sich Cotrimoxazol oder Doxycyclin.

Therapie: zunächst liquorgängiges Antibiotikum i. v., dann über 1 Jahr Cotrimoxazol.

Prognose: Während der Morbus Whipple früher zum Tode durch Kachexie führte – daher der Name Lipodystrophia intestinalis – ist die Prognose heute günstig. Unter Therapie kommt es rasch zu einer Normalisierung der Beschwerden, ein frühzeitiges Absetzen der antibiotischen Therapie führt allerdings zu einem Rezidiv.

Prognose: Die Prognose ist günstig, vorzeitiges Absetzen des Antibiotikums führt allerdings zum Rezidiv.

▶ Klinischer Fall. Der 40-jährige Patient klagte über seit 2 Jahren bestehende Inappetenz sowie über seit 18 Monaten bestehende wechselnde wässrige Durchfälle mit 3–5 Stuhlentleerungen pro Tag ohne Blut und Schleimbeimengungen. Daneben bestanden eine wechselnde Arthritis aller großen Gelenke sowie rezidivierend Knoten an der Streckseite des rechten Ellenbogens. Insgesamt war eine Gewichtsabnahme von 13 kg innerhalb des letzten Jahres zu verzeichnen gewesen.
Bei den Laboruntersuchungen fiel eine mit 15/45 leicht beschleunigte BSG sowie ein erniedrigter Serumeisenspiegel mit 34 µg/dl auf. Alle übrigen Laborparameter lagen im Normbereich. Die endoskopische Untersuchung des oberen und unteren Verdauungstrakts, einschließlich terminalem Ileum, verlief negativ. Eine Duodenalbiopsie war unauffällig, in einer aus dem Jejunum entnommenen Dünndarmbiopsie fanden sich jedoch deutlich verplumpte Zotten mit massenhaft Makrophagen, sodass die Diagnose eines Morbus Whipple gestellt werden konnte. Unter einer Minocyclin/Doxycyclin-Therapie kam es zu einer raschen Besserung der Symptomatik.
Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient eine Aortenklappenendokarditis mit arterieller Embolie, sodass eine Klappenprothese implantiert werden musste.

▶ Klinischer Fall.

4.6 Enterales Eiweißverlust-Syndrom

4.6 Enterales Eiweißverlust-Syndrom

▶ Definition. Das enterale Eiweißverlust-Syndrom (Syn.: exsudative Enteropathie) fasst Krankheiten zusammen, die zu einem erhöhten Eiweißverlust aller Eiweißfraktionen über den Magen-Darm-Trakt führen.

▶ Definition.

Pathogenese: Folgende pathogenetische Mechanismen kommen infrage: Austritt von Lymphflüssigkeit durch Stauung von Lymphgefäßen im Bereich des Darms, bedingt durch eine mechanische Obstruktion (z. B. bei Morbus Whipple) oder durch einen erhöhten Lymphgefäßdruck (z. B. bei Pericarditis constrictiva). Weiterhin kann eine verstärkte Eiweißsekretion bei Schädigung der Darmmukosa (z. B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Riesenfaltengastritis) ursächlich sein.

Pathogenese: erhöhter enteraler Eiweißverlust durch Stauung von Lymphgefäßen (z. B. Morbus Whipple) oder Mukosaschädigung des Darms (z. B. Morbus Crohn).

Ätiologie: s. Tab. **E-4.6**.

Ätiologie: s. Tab. **E-4.6**.

Klinik: Neben den Symptomen der jeweiligen Grundkrankheit kommt es bei einem Serumalbumin < 2,5 g/dl zur Ausbildung generalisierter, hypoproteinämischer Ödeme mit Bevorzugung der unteren Extremität.

Klinik: hypoproteinämische Ödeme plus Symptome der Grundkrankheit.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-4.6 Krankheiten, die mit einem enteralen Eiweißverlust einhergehen können

Erkrankungen des intestinalen Lymphgefäßsystems	▪ idiopathische Form ▪ sekundäre Formen.	▪ intestinale Lymphangiektasie ▪ entzündliche und neoplastische Infiltration des Lymphsystems und/oder des Mesenteriums; Tuberkulose; Sarkoidose, Filariasis, Lymphom, Lymphogranulom, Lymphknotenmetastasen, Obstruktion und Kompression der Cisterna chyli und des Ductus thoracicus ▪ Chylusfistel in den Darm.
Erkrankungen des Verdauungstrakts	▪ Ösophagus ▪ Magen ▪ Darm.	▪ Karzinom ▪ atrophische Gastritis, Gastropathia hypertrophica gigantea (Morbus Ménétrier), Magenpolypen, Magenkarzinom, esosinophile Granulome, erosive Gastritis, Resektionsmagen, gastrokolische Fistel, Zollinger-Ellison-Syndrom ▪ akute und chronische spezifische und unspezifische Enterokolitis, einheimische und tropische Sprue, Morbus Crohn, Morbus Whipple, Colitis ulcerosa, Dünndarmdivertikulose, Darmtumoren, allergische Enteropathie, Strahlenenteritis, Mesenterialgefäßverschluss, Amyloidose, Parasitosen, chronische Enteritis bei Antikörpermangelsyndrom, Blind-Loop-Syndrom.
Erkrankungen extraintestinaler Systeme	▪ Kardiopathien ▪ Verschiedenes.	▪ Pericarditis constrictiva, Rechtsherzinsuffizienz ▪ Kwashiorkor, Mukoviszidose, Mastozytose, Thyreotoxikose, hereditäres angioneurotisches Ödem.

Diagnostik: vermindertes Serumalbumin und erhöhtes α_1-Antitrypsin im Stuhl (s. Tab. **E-4.1**).

Therapie: Therapie der Grunderkrankung, unterstützend Fettrestriktion und MCT-Produkte.

Diagnostik: Ein vermindertes Serumalbumin, ein Gesamteiweiß < 6 g/dl und erhöhtes α_1-Antitrypsin im Stuhl (s. Tab. **E-4.1**) sind diagnostisch wegweisend. Weiterführende diagnostische Maßnahmen (z. B. Endoskopie mit Biopsie, CT) müssen die Ursache des enteralen Eiweißverlustes klären.

Therapie: Im Vordergrund steht die Therapie der Grunderkrankung. Zur symptomatischen Behandlung des Eiweißverlustes können diätetische Maßnahmen hilfreich sein: eiweißreiche Kost, Fettrestriktion und Ersatz langkettiger durch mittelkettige Triglyzeride (MCT-Produkte).

4.7 Gallensäurenverlust-Syndrom

4.7 Gallensäurenverlust-Syndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Störung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren durch Verlust bzw. Funktionsausfall des terminalen Ileums mit der Folge chologener Diarrhöen.

Ätiopathogenese: Bei fehlender Resorption der Gallensäuren durch **Funktionsausfall des terminalen Ileums** oder nach **Ileumresektion** gelangen diese ins Kolon und werden bakteriell dekonjugiert. Dabei entstehen endogene Laxanzien.

Auch ein **Blind-Loop-Syndrom** (S. 533) kann zum Gallensäureverlust-Syndrom führen.

Der Gallensäurenverlust induziert wiederum eine lithogene Galle, 10 % der Patienten entwickeln **Cholesteringallensteine** (Abb. **E-4.8**). Im Rahmen der Steatorrhö kommt es zu einer gesteigerten Oxalatresorption mit Ausbildung von **Oxalatsteinen** (10 %).

Klinik: Krampfartige Schmerzen und eine **chologene Diarrhö** sind kennzeichnend.

Diagnostik: Bei Z. n. Darmoperation und therapieresistenten Diarrhöen ist an die Erkrankung zu denken.

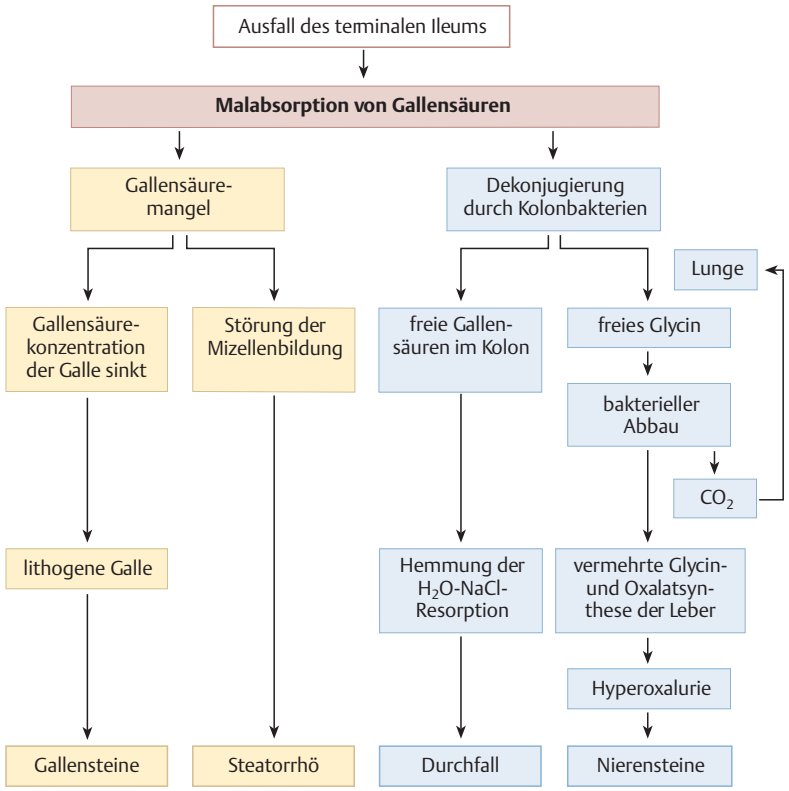
Ätiopathogenese: Gallensäuren (und Vitamin B_{12}) werden zu > 90 % selektiv im terminalen Ileum resorbiert (enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren). Bei **Funktionsausfall des terminalen Ileums** (z. B. bei Morbus Crohn) oder nach **Ileumresektion** auf weniger als 100 cm kommt es zu einer ungenügenden Resorption von Gallensäuren. Die Gallensäuren gelangen ins Kolon, werden konsekutiv bakteriell dekonjugiert und wirken als endogene Laxanzien, die zu einer Motilitätssteigerung sowie zur Hemmung der Flüssigkeits- und Elektrolytresorption führen.
Daneben kann sich auch bei einer bakteriellen Fehlbesiedlung im Rahmen eines **Blind-Loop-Syndrom** (S. 533) ein Gallensäurenverlust-Syndrom einstellen.
Infolge des Gallensäurenverlustes nimmt die Lithogenität der Galle zu und es können sich **Cholesteringallensteine** bilden (10 %). Ferner gehen im Rahmen der Steatorrhö durch Verseifung der Fette Kalziumionen verloren, die zur Bindung von Oxalsäure im Darmlumen benötigt würden. Daraus resultiert eine gesteigerte Oxalatresorption mit Hyperoxalurie und Ausbildung von **Oxalatsteinen** im Bereich der ableitenden Harnwege (10 %) (Abb. **E-4.8**).

Klinik: Krampfartige Schmerzen und Durchfälle (**chologene Diarrhö**), die unter Nahrungskarenz sistieren, sind kennzeichnend. Werden mehr als 100 cm Ileum reseziert, reicht die Gallensäurensyntheseleistung der Leber nicht mehr aus, es kommt zur **Steatorrhö**, da nicht genug Gallensäuren für die Mizellenbildung zur Verfügung stehen (dekompensiertes Gallensäurenverlust-Syndrom).

Diagnostik: An ein Gallensäurenverlust-Syndrom ist immer dann zu denken, wenn es nach einem resezierenden Dünndarmeingriff zu weitgehend **therapieresistenten Diarrhöen** kommt. Chologene Diarrhöen sprechen auf die üblichen Antidiarrhoika kaum an.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-4.8 Folgen der Malabsorption von Gallensäuren



Der direkte Nachweis der gesteigerten Gallensäurendekonjugation geschieht durch den **^{15}SeHCAT-Test** (s. Tab. **E-4.1**). Alternativ kann durch den ^{14}C-Glykocholat-Atemtest eine erhöhte bakterielle Gallensäure-Dekonjugation im Kolon durch Messung einer verstärkten $^{14}CO_2$-Abatmung erfolgen.

Nachweis der bakteriellen Dekonjugation von Gallensäuren durch den **SeHCAT-Test** (s. Tab. **E-4.1** und SeHCAT-Test (S. 539)).

Differenzialdiagnose: Ein Gallensäurenverlust-Syndrom findet sich auch nach Vagotomie und beim Blind-Loop-Syndrom (S. 533).

Differenzialdiagnose: Postvagotomiedurchfälle, Blind-Loop-Syndrom.

Therapie: Mittel der Wahl bei der chologenen Diarrhö sind Austauscherharze (z. B. Colestyramin 4–12 g/d), die die Gallensäuren adsorbieren. Liegt bereits eine Steatorrhö vor, sollten keine Austauscherharze verabreicht werden, da diese die Symptomatik verstärken können. In diesen Fällen ist eine Fettrestriktion sinnvoll, langkettige Nahrungsfette sollten durch mittelkettige Fettsäuren (MCT-Fette) ersetzt und die fettlöslichen Vitamine parenteral substituiert werden. Beim Blind-Loop-Syndrom erfolgt eine orale antibiotische Therapie, z. B. mit Tetrazyklin. Bei Urolithiasis mit Oxalatsteinen kann Kalzium verabreicht werden.

Therapie: Mittel der Wahl bei der chologenen Diarrhö ist Colestyramin. Bei Steatorrhö müssen MCT-Fette und fettlösliche Vitamine gegeben werden.

Prognose: Die Prognose ist im Allgemeinen gut, eine Normalisierung der Stuhlfrequenz gelingt allerdings nur selten.

Prognose: im Allgemeinen gut.

4.8 Kurzdarmsyndrom

4.8 Kurzdarmsyndrom

▶ Definition. Unter Kurzdarmsyndrom versteht man die metabolischen und nutritiven Folgen einer ausgedehnten Dünndarmresektion.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Häufigste Ursachen für ein Kurzdarmsyndrom sind der Morbus Crohn und Dünndarmresektionen infolge von Mesenterialgefäßverschlüssen.
Eine operative Entfernung von etwa 50 % des mittleren Jejunums wird problemlos kompensiert, da der Restdarm häufig in der Lage ist, durch eine Mukosahyperplasie den Verlust an Resorptionsfläche zu kompensieren. Darüber hinausgehende Resektionen können nicht mehr kompensiert werden und führen zu einem Malassimilationssyndrom (S. 540). Werden Duodenum und oberes Jejunum reseziert, resultiert eine gestörte Resorption von Kalzium, Eisen, NaCl und Wasser. Bei ausgedehnten Resektionen von Jejunum und Ileum steht die mangelnde Resorption v

Ätiopathogenese: Häufigste Ursachen sind ein Morbus Crohn und Z. n. Dünndarmresektion.
Eine Resektion des Duodenums führt zur Malabsorption von Kalzium, Eisen und Wasser. Ausgedehnte Resektionen von Jejunum und Ileum beeinträchtigen die Resorption von Wasser, Eiweiß und Fetten. Die Resektion des Ileums führt zu einem Vitamin-B_{12}-Mangel und zu

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Eine Resektion der Ileozökalklappe kann ein Blind-Loop-Syndrom (S. 533) zur Folge haben.

ter auch von Eiweiß und Fetten im Vordergrund. Die Resektion des Ileums bedingt einen Vitamin-B_{12}-Mangel und ein Gallensäurenverlust-Syndrom (S. 546). Die operative Entfernung der Ileozökalklappe kann schließlich zu einer Keimaszension ins Ileum führen, sodass ein bakterielles Kontaminationssyndrom, sog. Blind-Loop-Syndrom (S. 533), resultiert.
Ohne parenterale Ernährung ist ein Überleben mit einem Darm, der nur noch das Duodenum und weniger als 20–30 cm Jejunum umfasst, kaum möglich.

Klinik: profuse Durchfälle mit Exsikkose und perianalen Hautreizungen, später stellen sich Zeichen der Malassimilation (S. 540) ein.

Klinik: Nach ausgedehnten Resektionen kommt es zu persistierenden profusen Durchfällen, die zu einer Exsikkose und zu perianalen Hautreizungen führen, später stellen sich Zeichen der Malassimilation (S. 540) ein.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Differenzialdiagnostisch ist ein Gallensäurenverlust-Syndrom zu erwägen.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die Länge des verbliebenen Dünndarms sollte radiologisch dokumentiert werden. Mangelerscheinungen lassen sich am besten durch die serologische Bestimmung der entsprechenden Parameter nachweisen. Ein Gallensäurenverlust-Syndrom ist entsprechend zu berücksichtigen.

Therapie: Mittelkettige Fette, Elektrolyte, fettlösliche Vitamine, Folsäure und Vitamin B_{12} müssen substituiert werden. Bewährt haben sich auch Pumpensysteme für die enterale Sondenkost, doch sollte eine Formuladiät (Astronautenkost) angestrebt werden.
Gegen die Diarrhö kann Loperamid oder Opiumtinktur gegeben werden.

Therapie: Mittelkettige Fette, Elektrolyte, fettlösliche Vitamine, Folsäure und Vitamin B_{12} müssen substituiert werden. Über einen zentralen Zugang ist eine erfolgreiche Bilanzierung häufig problemlos möglich. In Extremfällen kann eine heimparenterale oder pumpengesteuerte enterale Ernährung das Überleben gewährleisten. Ziel der Behandlung ist jedoch eine enterale Ernährung durch Formuladiäten (Astronautenkost).
Hoch konzentrierte Nährlösungen führen häufig zu einer osmotischen Diarrhö. Die Diarrhö kann durch Loperamid (z. B. Imodium) oder Opiumtinktur symptomatisch angegangen werden. Eine Hypersekretion des Magens kann durch H_2-Blocker oder PPI therapiert werden. Der Einsatz von Somatostatin-Analoga wie Octreotid vermindert den enteralen Flüssigkeitsverlust. Häufig entwickelt sich eine sekundäre Laktoseintoleranz (s. u.); dies ist bei der Ernährung zu beachten. In ausgewählten Fällen ist eine Dünndarmtransplantation zu erwägen. Eine neue Therapiemöglichkeit steht mit dem Hormon Teduglutide (GLP-2-Analogon) zur Verfügung. Es steigert die intestinale Resorption durch Stimulation der Mukosaproliferation.

Prognose: abhängig von Resektionslänge und Grundkrankheit.

Prognose: Die Prognose ist von der Länge des resezierten Dünndarmabschnitts sowie der Grundkrankheit abhängig.

4.9 Nahrungsmittelintoleranzen und -allergien

4.9 Nahrungsmittelintoleranzen und -allergien

▶ Definition.

▶ Definition. Auftreten gastrointestinaler und/oder systemischer Beschwerden im zeitlichen Zusammenhang mit der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel, meist in Kombination mit weiteren allergischen Phänomenen.

Ätiologie: s. Tab. **E-4.7**.

Ätiologie: Eine Nahrungsmittelallergie ist sehr selten, weitaus häufiger finden sich Nahrungsmittelintoleranzen (Tab. **E-4.7**).

E-4.7 Auslöser für Nahrungsmittelintoleranzen bzw. -allergien

Auslöser bzw. Ursachen	Bemerkungen
funktionelle Nahrungsmittelintoleranz z. B. im Rahmen des Reizdarmsyndroms (häufigste Form der Nahrungsmittelunverträglichkeit)	Näheres s. unter Reizdarmsyndrom (S. 558)
spezifische Nahrungsmittelintoleranz durch Enzymdefekte (z. B. Laktoseintoleranz)	Näheres s. unter Laktoseintoleranz.
unspezifische Nahrungsmittelintoleranz z. B. im Rahmen des Malassimilationssyndroms	Näheres s. unter Malassimilationssyndrom (S. 540)
spezifische allergische Reaktion gegen Nahrungsmittelallergene (z. B. Kuhmilch, Hühnereiweiß, Fisch, Schalentiere, Nüsse)	häufig Typ-I-Allergie (S. 1342), die mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hautreaktionen (Juckreiz, Urtikaria, Quincke-Ödem), Atembeschwerden bis hin zum Asthmaanfall und Kreislaufreaktionen bis hin zum anapylaktischen Schock einhergehen kann. (Achtung: häufig Kreuzallergien zwischen Nahrungsmitteln und Pollen.)
Nahrungsmittelpseudoallergie, ausgelöst durch in den Lebensmitteln enthaltene vasoaktive Substanzen (z. B. Histamin in Wein oder Käse) oder durch Stimulation der Histaminausschüttung aus Mastzellen (z. B. nach Genuss von Erdbeeren, Tomaten, Krustentieren)	Symptomatik entspricht der bei Nahrungsmittelallergie (s. o.)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.10 Laktoseintoleranz

Epidemiologie: Eine Laktoseintoleranz findet sich in den Tropen bei 40–100 % der Bevölkerung, in Mitteleuropa bei 10–15 % und manifestiert sich bei entsprechender Exposition (Milchkonsum) in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Der sekundär erworbene Laktasemangel ist Folge einer anderen Dünndarmerkrankung (z. B. Sprue).

Ätiopathogenese: Laktose wird physiologischerweise durch das Enzym Laktase in Glukose und Galaktose gespalten. Infolge fehlender oder erniedrigter Laktaseaktivität im Bürstensaum des Dünndarms gelangt unhydrolisierte Laktose ins Kolon und wird dort bakteriell zu Milchsäure (saurer Stuhl-pH), CO_2 und H_2 gespalten. Die erhöhte Osmolarität im Darmlumen bedingt einen vermehrten Wassereinstrom. Folge sind Durchfälle.

Klinik: Die Patienten klagen nach Zufuhr von Milchprodukten über wässrige Durchfälle, Leibschmerzen, Borborygmi (Bauchknurren) und Flatulenz. Häufig besteht nur ein relativer Laktasemangel, der sich erst nach Zufuhr größerer Laktosemengen manifestiert. Viele Patienten schränken die Zufuhr von Milch und Milchprodukten daher automatisch ein. Bei Kindern kommt es mitunter zu schweren Gedeihstörungen mit Azidose und Steatorrhö.

Diagnostik: In der Praxis genügt die Angabe des Patienten, dass er auf Milchgenuss mit Durchfällen reagiert; die Laktosebelastung beweist die Intoleranz (**Laktose-Toleranztest** s. Tab. **E-4.1**). Gibt man 25 g Glukose und 25 g Galaktose, treten keine Symptome auf und die Blutglukose steigt an. Der Stuhl-pH liegt bei < 6,0.
In einer **Dünndarmbiopsie** kann die erniedrigte Laktaseaktivität direkt bestimmt werden. Der Laktose-H_2-Atemtest ist pathologisch (s. Tab. **E-4.1**).

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch ist an eine Milcheiweißallergie zu denken.

Therapie: Die Therapie besteht in **einer Einschränkung der Laktosezufuhr**, also in einem Vermeiden von Milch und Milchprodukten. Laktose ist auch in Trockenmilch sowie in vielen Fertignahrungsmitteln, Tabletten und Elementardiäten enthalten. Die Empfindlichkeit der Patienten gegenüber Milchzucker ist recht variabel, manche tolerieren über 20 g, andere nur 5 g. Laktase kann als Nahrungsergänzungsmittel substituiert werden (z. B. Lact-Aid). Eine **strenge diätetische Restriktion** ist nur **selten erforderlich**, bei laktoseintoleranten Patienten mit Reizdarm-Syndrom oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aber ratsam. Aufgrund einer verminderten Kalziumversorgung bei diätetischer Restriktion von Milch und Milchprodukten sollten Kalzium und Vitamin D substituiert werden (Osteoporosegefahr).

Prognose: Bei der Laktoseintoleranz handelt es sich um eine lästige, aber harmlose Erscheinung; bei Kindern können die Diarrhöen allerdings lebensbedrohlich werden.

4.11 Neuroendokrine Tumoren (NET) des Dünndarms (Karzinoid)

► Definition. Von den enterochromaffinen Zellen des APUD-Systems (**a**mine **p**recursor **u**ptake and **d**ecarboxylation) ausgehender epithelialer Tumor, der vasoaktive Substanzen wie Serotonin, Kallikrein und Prostaglandine produziert und zu 90 % im Magen-Darm-Trakt und nur zu 10 % extraintestinal (meist im Bronchialsystem) lokalisiert ist. Der Oberbegriff für diese Tumore lautet NEN (Neuroendokrine Neoplasie). Gut differenzierte Tumoren werden als NET/Karzinoid bezeichnet, niedrig differenzierte als NEC (Neuroendrokrines Karzinom).

Lokalisation: NET des Magen-Darm-Traktes (MDT) finden sich bevorzugt in der Appendix (45 %, meist solitär, gutartig, Zufallsbefund), im Ileum (30 %, in einem Drittel multipel, metastasierend) und im Rektum (10 %).

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 1 pro 100 000 pro Jahr, der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.10 Laktoseintoleranz

Epidemiologie: In den Tropen leiden 40–100 % der Bevölkerung an Laktoseintoleranz, in unseren Breiten 10–15 %. Sie manifestiert sich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten.

Ätiopathogenese: Ein Überangebot an Milchzucker führt bei einem relativen Laktasemangel zu einer bakteriellen Vergärung der Laktose. Milchsäure bedingt einen sauren Stuhl-pH, CO_2 und H_2 führen zu Flatulenz. Die erhöhte Osmolarität im Darm induziert einen Wassereinstrom.

Klinik: Wässrige Durchfälle, Leibschmerzen, Borborygmi und Flatulenz sind kennzeichnend.

Diagnostik: Der **Laktose-Toleranztest** (Tab. **E-4.1**) dient der Verifizierung des Krankheitsbildes. Der **Stuhl-pH-Wert** ist < 6,0.

In einer **Dünndarmbiopsie** kann die Laktaseaktivität direkt gemessen werden.

Differenzialdiagnose: Milcheiweißallergie.

Therapie: Das Vermeiden von Milch und Milchprodukten steht an erster Stelle.
Die individuell tolerierte Milchzuckermenge schwankt stark, da nur ein relativer Laktasemangel besteht.

Prognose: Die Laktoseintoleranz ist eine lästige, aber harmlose Erscheinung.

4.11 Neuroendokrine Tumoren (NET) des Dünndarms (Karzinoid)

► Definition.

Lokalisation: NET des MDT finden sich bevorzugt in der Appendix (45 %, gutartig, Zufallsbefund), im Ileum (30 %) und im Rektum (10 %).
Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 1:100 000 pro Jahr.

Ätiopathogenese: NET des Dünndarms treten in ⅓ der Fälle multipel auf und führen zu Lebermetastasen. Neben Serotonin werden in den neuroendokrinen Tumorzellen Substanz P, Enteroglukagon und Bradykinin produziert.

Ätiopathogenese: NET entstehen aus einer APUD-Hyperplasie. Die zwischen 3 und 30 mm großen Dünndarmkarzinoide bilden im Gegensatz zum Appendixkarzinoid Metastasen in Lymphknoten und Leber. In den neuroendokrinen Tumorzellen werden neben Serotonin, Substanz P, Enteroglukagon und Bradykinin gelegentlich auch Kallikrein, Prostaglandin, Dopamin und Noradrenalin produziert. **90 % der NET haben Somatostatinrezeptoren, was für Diagnostik und Therapie wichtig ist.**

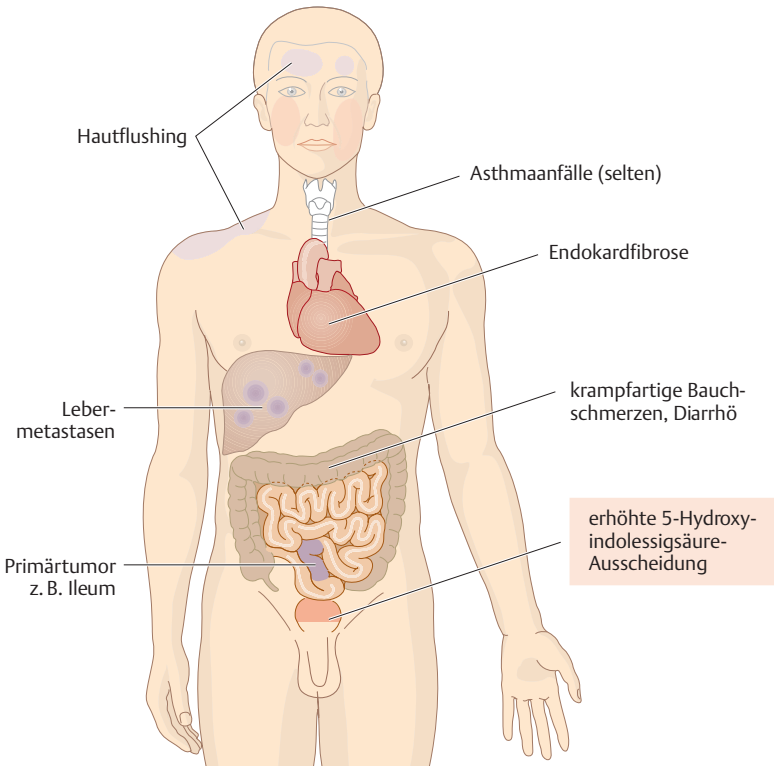
► Merke.

► Merke. Serotonin wird durch Monoaminooxidasen der Leber abgebaut; NET machen deshalb, mit Ausnahme der Bronchuskarzinoide, erst bei ausgedehnter Lebermetastasierung Symptome.

Klinik: Kolikartige oder diffuse Leibschmerzen bis zum Subileus weisen auf ein Dünndarmkarzinoid hin. Beim **Karzinoid-Syndrom** (bei nur 5–7 %) finden sich
- Flush (Hauterscheinungen)
- Diarrhö
- asthmoide Anfälle
- paroxysmale Tachykardien (Abb. **E-4.9**).

Klinik: Uncharakteristische abdominale Schmerzattacken (sowohl kolikartig als auch diffus) und Subileuszustände kennzeichnen das nicht metastasierte Dünndarmkarzinoid. Gelegentlich findet sich eine akute gastrointestinale Blutung bei Exulzeration des Tumors. Das **Karzinoid-Syndrom** (Cassidy-Scholte-Syndrom), das sich nur in 5–7 % der Fälle entwickelt und zu 95 % Ausdruck einer bereits ausgedehnten Lebermetastasierung ist, setzt sich aus 4 Hauptsymptomen zusammen (Abb. **E-4.9**):
- Flush (Hauterscheinungen)
- Diarrhö (Magen-Darm-Störungen)
- asthmoide Anfälle
- kardiovaskuläre Reaktionen (paroxysmale Tachykardien, Endokardfibrose).

E-4.9 Karzinoid-Syndrom



Eine anfallsartig auftretende, bläulich livide Verfärbung der oberen Körperhälfte kennzeichnet den bradykininduzierten Flush. Teleangiektasien, eine permanente Zyanose und Gesichtsrötung weisen auf eine Dauerintoxikation mit vasoaktiven Substanzen hin. Krampfartige Bauchschmerzen, hörbare Darmgeräusche und explosionsartige Durchfälle sind Folge der Serotonin- und Prostaglandinfreisetzung. Asthmaattacken zusammen mit Tachypnoe und Flush sind seltener. Dauerfolge der persistierenden Serotoninproduktion ist eine Endokardfibrose der Trikuspidalklappe (evtl. auch der Pulmonalklappe) mit nachfolgender Insuffizienz oder Stenose (Hedinger-Syndrom). Der Tumor kann auch in seiner unmittelbaren Umgebung zur Fibrosierung von Peritoneum und Mesenterium führen.

Diagnostik: Durch die **Bestimmung von Chromogranin A, 5-Hydroxyindolessigsäure** (Abbauprodukt des Serotonins) und von Serotonin lässt sich ein NET nachweisen.

Der Tumor selbst lässt sich schwer darstellen. Lebermetastasen werden sonografisch oder im CT erfasst. Die Feinnadelbiopsie sichert die Diagnose. Zum Tumorstaging kommt oft eine Dotatoc-PET-CT zum Einsatz.

Diagnostik: Durch die **Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure** als Abbauprodukt des Serotonins im 24-Stunden-Urin und von Serotonin lässt sich ein NET nachweisen. Da zahlreiche Medikamente (z. B. Antihistaminika) und serotoninreiche Nahrungsmittel (z. B. Käse, Bananen) das Ergebnis verfälschen können, sind diese im Vorfeld abzusetzen bzw. zu meiden. Der sensitivste **Tumormarker** ist jedoch **Chromogranin A** (Tumorverlaufskontrolle).
Ist der Urinbefund positiv, erfolgt die Tumorsuche, wobei sich der Tumor sowohl endoskopisch als auch radiologisch nur schwer darstellen lässt, angiografisch imponiert er gefäßreich. Lebermetastasen werden sono- oder computertomografisch erfasst (mitunter führen erst Lebermetastasen zur Diagnosestellung). Die Feinnadelbiopsie sichert die Diagnose. Mittels Dotatoc-PET-CT lassen sich sowohl Primärtumor

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

wie Tumorrezidive als auch Metastasen hervorragend darstellen. Histologisch ist die Bestimmung des **Proliferationsindex KI-67** zum Tumorgrading unerlässlich. Hiermit gelingt die Unterscheidung in gut (KI-67 < 2 % bzw 3–20 %) und gering differenzierte (KI-67 > 20 %) Tumore.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch kommen peptidhormonproduzierende Tumoren des Duodenums (Gastrinom), benigne und maligne epitheliale Tumoren, die Urticaria pigmentosa und Non-Hodgkin-Lymphome infrage. Zur Differenzialdiagnose bei Flush s. Tab. **E-4.8**.

Differenzialdiagnose: peptidhormonproduzierende Tumoren des Duodenums, benigne und maligne epitheliale Tumoren, Non-Hodgkin-Lymphom. Zu DD Flush s. Tab. **E-4.8**.

E-4.8 Mögliche Differenzialdiagnosen bei Flush

- Hypertonie
- Hyperthyreose
- Karzinoid-Syndrom
- medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Phäochromozytom
- systemische Mastozytose
- Analgetika-Intoleranz-Syndrom (ASS)
- Affekterythem
- Fieberzustände
- klimakterisches Syndrom

E-4.8

Therapie: Primär sollte die (ausgedehnte) chirurgische Resektion des Primärtumors angestrebt werden. Bei Lebermetastasen ist die Entfernung des Primärtumors nur bei lokalen Komplikationen indiziert. Lebermetastasen können mit radiologisch lokal-ablativen Verfahren wie TACE (transarterielle Chemoembolisation), TAE (transarterielle Embolisation) oder SIRT (selektive interne Radiotherapie) behandelt werden.

Therapie: Prinzipiell ist die chirurgische Tumorresektion anzustreben.

Therapie der Wahl ist heute die Gabe von **Somatostatin-Analoga** („Octreotid"): subkutan (z. B. Sandostatin, 3-mal tgl.) oder i. m. (z. B. Sandostatin LAR, als Monatsdepot), das die Hormonsekretion über lange Zeit hemmt, die Symptomatik lindert und antiproliferativ auf den Tumor wirkt. Die Flush-Anfälle lassen sich mit Dibenzyran (10–30 mg/d) oder Presinol (1–2 g/d) kupieren.

Therapie der Wahl ist heute das Hormon **Somatostatin**. Die Flush-Anfälle lassen sich mit Dibenzyran oder Presinol kupieren.

Gut differenzierte, niedrig proliferative NETs (KI-67 < 20 %) sprechen kaum auf eine Chemotherapie an. Schlecht differenzierte, hoch proliferative NECs (KI-67 > 20 %) werden mit einer Kombination aus Cisplatin und Etoposid behandelt. Die Ansprechrate ist hoch, die Remission allerdings nur kurz.

Therapiealternativen stehen mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib und dem mTor-Hemmer Everolimus zur Verfügung. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer peptidrezeptorbasierten Radiotherapie (PRRT). Ein radioaktivmarkiertes Somatostatin-Analogon ermöglicht eine selektive Radiotherapie.

Prognose: Die Prognose des nicht resezierbaren NETs ist ungünstig, auch wenn die Tumorprogression langsamer verläuft als beim Karzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate inoperabler Tumoren liegt zwischen 30 und 40 %. NET mit einem hohem KI-67 Index haben eine schlechte Prognose.

Prognose: NET mit einem hohem KI-67 Index haben eine schlechte Prognose.

4.12 Angiodysplasien des (Dünn-)Darms

4.12 Angiodysplasien des (Dünn-)Darms

▶ Definition. Unter dem Oberbegriff Angiodysplasie werden Gefäßveränderungen zusammengefasst, die als multiple Phlebektasien, kavernöse Hämangiome, Haemangioma simplex oder als Angiomatose im Rahmen des Rendu-Osler-Weber-Syndroms in Erscheinung treten und im Bereich des Magen-Darm-Traktes zu einer akuten gastrointestinalen Blutung führen können.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: 1–5 % aller gastrointestinalen Blutungen stammen aus dem Dünndarm, häufigste Ursache sind Tumorblutungen und **Blutungen aus einer Angiodysplasie.** Kennzeichnend für Angiodysplasien sind Gefäßkonvolute in Mukosa und Submukosa aus mittelgroßen Arterien und Venen, die von einem dünnen Endothel ausgekleidet sind. Angiodysplasien sind häufig mit dem **Morbus von Willebrand-Jürgens** assoziiert, bei Kombination mit einer **Aortenklappenstenose** spricht man von einem **Heide-Syndrom**.

Ätiopathogenese: Angiodysplasien sind in Mukosa und/oder Submukosa gelegene Gefäßkonvolute, die nicht selten mit einer Aortenstenose (**Heide-Syndrom**) kombiniert oder mit einem **Morbus von Willebrand-Jürgens** assoziiert sind.

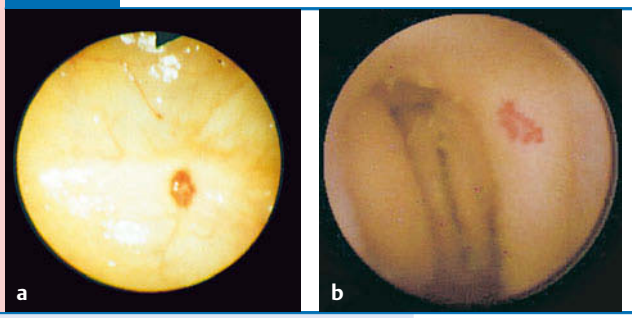
Klinik: Leitsymptome sind zum einen eine (manchmal) lebensbedrohliche gastrointestinale Blutung, eine unklare Eisenmangelanämie oder ein konstant positiver Haemoccult-Test. Je nach klinischem Syndrom finden sich eine Reihe von zum Teil wegweisenden Begleitkrankheiten.

Klinik: Eine akute gastrointestinale Blutung, unklare Eisenmangelanämie oder ein konstant positiver Haemoccult-Test können hinweisend sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-4.10 Angiodysplasien



a Angiodysplasien imponieren endoskopisch als kirschrote Flecken.
b Kapselendoskopisches Bild: Angiodysplasie im Dünndarm. (aus: Block B., Schachschal G., Schmidt, H.: Der Gastroskopie-Trainer, Thieme; 2005)

Diagnostik: Endoskopisch imponieren Angiodysplasien als ca. 5–10 mm große kirschrote Flecken in der Schleimhaut (Abb. **E-4.10**). Alternativ finden CT Angiografie oder Angiografie Anwendung. Im akuten Blutungsstadium findet sich angiografisch ein **Kontrastmittelaustritt**, im blutungsfreien Intervall ein **Gefäßknäuel**.
Differenzialdiagnose: Varizen bei portaler Hypertension bzw. kavernöse Veränderung der Pfortader.
Therapie: Die Behandlung der Angiodysplasie erfolgt oft endoskopisch durch Laserkoagulation (APC). Alternativ chirurgisch oder bei Inoperabilität konservativ mit Kortikosteroiden, Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten oder Angiogenesehemmern wie Thalidomid.

Diagnostik: Angiodysplasien werden im Rahmen der Blutungsdiagnostik **endoskopisch** detektiert und imponieren als 5–10 mm große **kirschrote Flecken** in der Schleimhaut (Abb. **E-4.10a**). Alternative Diagnostik umfasst die CT-Angiografie, Angiografie oder Kapselendoskopie (Abb. **E-4.10b**). Angiografisch zeigt sich im akuten Blutungsstadium ein **Kontrastmittelextravasat** bzw. im blutungsfreien Intervall eine **Gefäßmissbildung** (Konvolut, frühdränierende Vene, AV-Shunt).

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch sind Varizen im Rahmen einer portalen Hypertension bzw. einer kavernösen Transformation der Pfortader abzugrenzen.

Therapie: Angiodysplasien können oft durch endoskopische Argon-Plasma-Koagulation behandelt werden. Alternativ kommen Elektrokoagulation, Fibrinunterspritzung, Hemospray Clip-Applikation zum Einsatz. Blutungen im Dünndarm sind durch eine Doppelballon-Endoskopie erreichbar. Es sollte immer nach weiteren Angiodysplasien gesucht werden. Schwere oder persistierende Blutungen können im Rahmen einer Angiografie gecoilt werden oder chirurgisch durch Segmentresektion therapiert werden. Bei Inoperabilität kommen Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparate und niedrig dosiertes Kortison (10 mg) infrage. Therapieerfolge sind auch mit Angiogenesehemmern wie Thalidomid beschrieben.

4.13 Vaskulär und ischämisch bedingte Darmerkrankungen

Ischämisch bedingte Dünndarmerkrankungen können durch arterielle Verschlüsse (akute mesenteriale Embolie, akute Mesenterialarterienthrombose), venöse Abflussstörungen (Mesenterialvenenthrombose) oder durch Minderperfusion (nonokklusiver Mesenterialinfarkt = NOMI) bedingt sein. Dünndarmischämien sind oft Folge einer Gefäßokklusion (Embolie, Arteriosklerose), während die ischämische Kolitis nonokklusiver Genese ist (Minderperfusion, Gefäßspasmen).

▶ Merke.

▶ Merke. Die A. mesenterica superior versorgt den Darm von der Flexura duodenojejunalis (Dünndarm) bis zur linken Kolonflexur (Dickdarm), wo das Versorgungsgebiet der A. mesenterica inferior beginnt, die über die A. rectalis superior auch noch Teile des Rektums versorgt.

4.13.1 Akuter Mesenterialarterieninfarkt

▶ Definition.

▶ Definition. Akuter embolischer oder thrombotischer Verschluss einer Mesenterialarterie mit konsekutiver Gangrän des infarzierten Darmsegmentes.

Epidemiologie: bevorzugt bei Männern über 50 Jahre.

Epidemiologie: Der akute Mesenterialinfarkt ist eine Erkrankung des älteren Menschen (75 % > 50 Jahre); Männer überwiegen im Verhältnis 3 : 1.

Ätiopathogenese: Am häufigsten ist die akute Mesenterialarterienthrombose bei vorbestehender Arteriosklerose. Kardiale Embolien sind seltener (z. B. Parietalthromben nach Infarkt, Vorhofflimmern). Bevorzugt betroffen ist die A. mesenterica superior.

Ätiopathogenese: Am häufigsten (⅔ d. F.) ist die akute Mesenterialarterienthrombose, die sich meist auf dem Boden einer ausgeprägten Arteriosklerose entwickelt. Akute arterielle Embolien sind seltener (⅓ d. F.), sie gehen fast immer vom Herz aus (z. B. Ventrikelthromben nach Infarkt, Herzohrthromben bei Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Herzklappenfehler, septische Embolien bei Endokarditis). Bevorzugt betroffen ist die A. mesenterica superior proximal oder distal des Abgangs

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

der A. colica media. Embolien in die A. mesenterica inferior sind aufgrund des kleinen Gefäßkalibers seltener.

Klinik: Im **Initialstadium** finden sich abrupt einsetzende, heftige abdominale Schmerzen (zunächst lebhafte Darmgeräusche), Unruhe, Schweißausbruch, Blutdruckabfall, Pulsanstieg, Durchfall, Erbrechen und Fieber. Die Schmerzen sind auch durch stärkste Analgetika kaum zu beherrschen. Nach 1–2 Stunden schließt sich das Stadium des „faulen Friedens" von 2–12 Stunden Dauer an (**Intervallstadium**), in dem die Beschwerden deutlich weniger werden. Im **Endstadium** bildet sich eine schwere Durchwanderungsperitonitis mit paralytischem Ileus, fortschreitender Dehydrierung und blutigen Durchfällen aus.

Klinik: Initialstadium (1–2 Stunden): heftigste periumbilikale Schmerzen und Kreislaufdepression, im **Intervallstadium** (2–12 Stunden) Rückgang der Beschwerden. Das **Endstadium** geht mit den Zeichen einer schweren Peritonitis (mit paralytischem Ileus, Dehydratation, blutigen Durchfällen) einher.

Diagnostik: Anamnestisch findet sich fast immer eine **Angina abdominalis** (postprandialer Bauchschmerz, Malabsorptionssyndrom, intraabdominales Gefäßgeräusch) als Hinweis auf eine **chronische Durchblutungsstörung** (macht sich erst bemerkbar, wenn 2 der 3 Mesenterialgefäße signifikant stenosiert sind) des Darmes (Stadien s. Tab. **E-4.9**). Auffällige Begleiterkrankungen sind pAVK und kardiale Erkrankungen wie Vorhofflimmern oder Klappenvitien.

Diagnostik: Anamnestisch findet sich fast immer eine Angina abdominalis (postprandialer Bauchschmerz, Malabsorptionssyndrom, s. Tab. **E-4.9**) als Hinweis auf eine **chronische Durchblutungsstörung**.

E-4.9 Stadien der arteriellen Verschlusskrankheit viszeraler Gefäße

Stadium 1	Zufallsbefund im Rahmen einer Angiografie (keine Symptome)
Stadium 2	Angina abdominalis (ischämiebedingte postprandiale abdominale Schmerzen)
Stadium 3	abdominaler Dauerschmerz wechselnder Intensität, Malabsorptionssymptome (ggf. in Verbindung mit einer ischämischen Kolitis)
Stadium 4	akuter Mesenterialarterienverschluss (mit Mesenterialinfarkt)

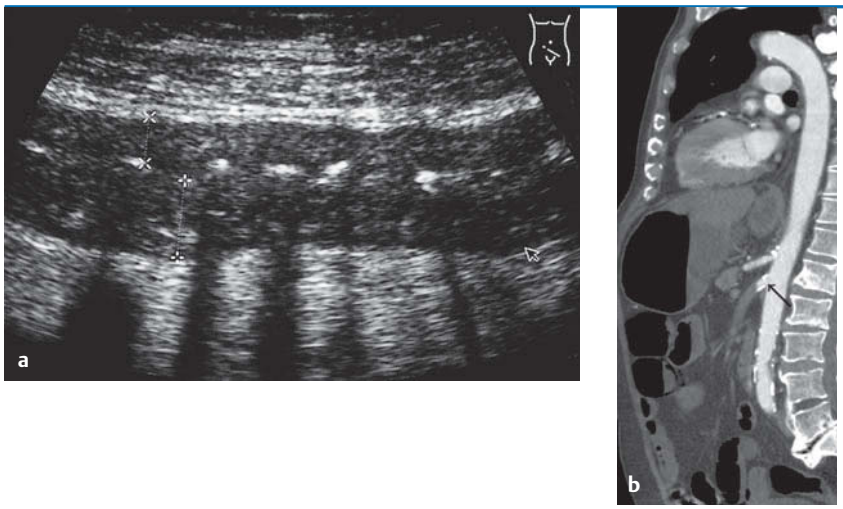
E-4.9

Laborparameter: Durch den ischämiebedingten Zellzerfall zeigt sich eine erhöhte LDH und CK. In der BGA kommt es zu einer metabolischen Azidose (Laktatazidose) mit respiratorischer Hyperventilation (Tab. **E-4.10**).
Sonografisch imponieren verdickte Darmschlingen bei Meteorismus (Abb. **E-4.11**), die Abdomenübersichtsaufnahme zeigt initial einen auffallend gasleeren Darm, später das Bild eines paralytischen Ileus mit unbeweglichen verdickten Darmschlingen.
Verfahren der Wahl ist die **CT-Angiografie** (Cave: möglichst schnelle Diagnostik wegen geringer Ischämietoleranz des Darms!) bzw. MR-Angiografie (Abb. **E-4.11b**).

Pathologische **Laborbefunde** sind: Leukozytose, Laktatazidose, LDH-Anstieg (Tab. **E-4.10**). Abdomenübersicht und **Sonografie** (Abb. **E-4.11a**) zeigen alterierte Darmschlingen.

Diagnostisch **beweisend** ist die **CT-Angiografie** bzw. **MR-Angiografie** (Abb. **E-4.11b**).

E-4.11 Sonografischer (a) und MR-angiografischer (b) Befund bei akuter arterieller mesenterialer Ischämie



a Verdickte (echoarme) Dünndarmwände. (aus: Seitz, K., Schuler A., Rettenmaier G., Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose Band II, Thieme; 2008)
b Thrombotischer Verschluss des Truncus coeliacus (Pfeil) und thrombotischer Verschluss der A. mesenterica superior (Pfeilspitze). (aus: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J., Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2017)

E-4.11

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Mesenterialvenenthrombose (Tab. **E-4.10**), Perfusionsischämie im Rahmen eines Schocks. Fokale Ischämien bei Strangulation, Vaskulitis, Strahlenenteritis, Einnahme kaliumhaltiger Dragees.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch ist an eine Mesenterialvenenthrombose (Tab. **E-4.10**) und an eine Perfusionsischämie ohne nachweisbaren Gefäßverschluss im Rahmen eines Schockgeschehens zu denken (nonokklusiver Mesenterialinfarkt = NOMI, in 20–50 % aller Darminfarkte). Fokale Ischämien finden sich bei Strangulation, Vaskulitis, Strahlenenteritis und nach Einnahme kaliumhaltiger Dragees.

Therapie: frühzeitige **Embolektomie**, die nur **in den ersten 12 h** Erfolg hat. Danach ist nur eine ausgedehnte Resektion des infarzierten Darms möglich.

Therapie: Wichtigste Therapie ist die frühzeitige chirurgische Intervention (explorative Laparotomie) zur **Embolektomie,** die nur **in den ersten 6–12 Stunden** Erfolg hat. Später müssen die infarzierten Darmsegmente großzügig reseziert werden, was nicht selten zu einem Kurzdarmsyndrom (S. 547) führt. Je nach Indikation kommen auch radiologische Katheter-Interventionen wie lokale Lyse oder Thrombusaspiration bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne Darmischämie zum Einsatz. Patienten mit Angina abdominalis ohne Anzeichen eines akuten Darminfarktes können angiografisch durch Stent-PTA versorgt werden.
Postoperativ ist je nach Ätiologie der Mesenterialischämie eine Sekundärprophylaxe indiziert (Vollantikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung).

Prognose: Die Letalität des Mesenterialinfarktes beträgt > 80 %.

Prognose: Die Letalität des Mesenterialinfarktes beträgt über 80 %, da die meisten Patienten zu spät einer operativen Intervention zugeführt werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Prognose hängt ganz wesentlich davon ab, wie viel Zeit vom Zeitpunkt des Verschlusses bis zur Operation vergeht. Deshalb möglichst früh CT-Angio oder MR-Angio durchführen und nicht auf LDH-Erhöhung warten.

4.13.2 Mesenterialvenenthrombose

4.13.2 Mesenterialvenenthrombose

▶ Definition.

▶ Definition. Thrombotischer Verschluss der Mesenterialvenen.

Epidemiologie: 15–20 % aller abdominalen Gefäßverschlüsse betreffen das venöse System.

Epidemiologie: 15–20 % aller abdominalen Gefäßverschlüsse betreffen das venöse System. Eine Alters- und Geschlechtsdisposition besteht nicht, abgesehen von jungen Frauen, bei denen die Thrombose unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva auftreten kann.

Ätiopathogenese: idiopathische Thrombose häufig bei Thrombophilie, Leberzirrhose, myeloproliferativer Erkrankung (Jak2-Mutation), Bauchtrauma.

Ätiopathogenese: Idiopathische Thrombose, häufig bei Patienten mit Thrombose der unteren Extremitäten oder Pfortaderthrombose, bei Thrombophlebitis migrans, sekundär nach Trauma, umschriebener Infektion (Pylephlebitis nach Appendizitis), Tumorkompression oder als paraneoplastisches Syndrom (Jak2- Mutation bei myeloproliferativen Erkrankungen).
Eine Thrombose der V. mesenterica superior führt zu einer lividen Verfärbung des Darms, der mit blutigem Exsudat gefüllt ist. Der infarzierte Darm lässt sich makroskopisch gut vom gesunden Darm abgrenzen.

Die Thrombose führt zu einer lividen Verfärbung der Darmwand, gut vom gesunden Darm abgrenzbar.

Klinik: Meist langsam einsetzende Symptomatik mit Inappetenz, Erbrechen, Durchfall, Hämatemesis und Teerstuhl.

Klinik: Meistens setzen die Symptome langsam ein mit Oberbauch- oder Periumbilikalschmerz, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall. Hämatemesis und Teerstuhl treten früher auf als beim arteriellen Verschluss.

Diagnostik: In 80 % ist ein blutig-seröser Aszites **sonografisch** verifizierbar, der punktiert werden sollte. Beweisend ist die **CT-Angiografie** mit fehlender venöser Darstellung.

Diagnostik: In 80 % findet sich früh ein **sonografisch** zu verifizierender **Aszites,** der wegweisend ist und punktiert werden sollte (hämorrhagischer Aszites). Eine Bauchdeckenspannung fehlt in der Regel, die Leukozyten sind nur mäßig erhöht. **CT-angiografisch** zeigt sich eine verlängerte arterielle Phase bei fehlender Anfärbung des venösen Systems (pathognomonisch!).

Differenzialdiagnose: s. Tab. **E-4.10**.

Differenzialdiagnose: Zur Abgrenzung von arteriellen Verschlüssen s. Tab. **E-4.10**.

Therapie und Prognose: Resektion des infarzierten Darmabschnitts, anschließend muss antikoaguliert werden. Die Letalität liegt bei 20 %.

Therapie und Prognose: Bei akuter Mesenterialvenenthrombose mit konsekutiver Darmischämie muss der infarzierte Darmabschnitt reseziert werden. Die Letalität liegt abhängig vom Ausmaß der Infarzierung bei ca. 20 %. Postoperativ muss eine Antikoagulation erfolgen. Die Therapie länger bestehender Thrombosen ist vorwiegend konservativ durch Vollantikoagulation und ggf. Therapie der portalen Hypertension (Parazentese bei Aszites, Ösophagusvarizenligatur).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-4.10 Klinische Differenzierung von arteriellen und venösen Verschlüssen der Mesenterialgefäße

arterieller Verschluss	venöse Thrombose
▪ schlagartiger Beginn, heftiger Dauerschmerz	▪ schleichender Verlauf, kolikartig, langsam an Intensität zunehmend
▪ Leukozytose bis 50 000/µl	▪ mäßige Leukozytose
▪ metabolische Azidose (Laktatazidose)	▪ Blut-pH-Wert häufig normal
▪ erhöhter LDH-Gehalt im Aszites	▪ serosanguinöser Aszites
▪ Hämatemesis/Meläna (Spätsymptom)	▪ frühzeitig blutige Durchfälle
▪ häufig Schocksymptomatik mit Blutdruckabfall	▪ normaler oder erniedrigter Blutdruck

4.13.3 Ischämische Kolitis

► Definition. Arterielle nonokklusive Durchblutungsstörung der Dickdarmschleimhaut nach längerfristigem Blutdruckabfall (z. B. nach Herzinfarkt, schweren Herzrhythmusstörungen, kardiochirurgischen OPs).

Ätiopathogenese: Bevorzugt im **Grenzbereich des Versorgungsgebietes zweier Arterien** (v. a. Aa. mesentericae superior und inferior = Riolan-Anastomose) kommt es zur **Nekrose der Schleimhaut**, gelegentlich auch tieferer Wandschichten. Die ischämische Kolitis betrifft vorwiegend das **linksseitige Kolon** und ist Folge einer **nonokklusiven Minderperfusion**.

Klinik: Nach abdominalem Schmerzereignis kommt es infolge Abstoßung der nekrotischen Schleimhaut zu **blutigen Durchfällen**. Bei ausgedehnter Nekrose finden sich anhaltende, weitgehend therapieresistente Durchfälle. Es kommt zu einer Restitutio ad integrum oder zur **Ausbildung einer ischämischen Striktur**.

Diagnostik: Bei der vorsichtig durchzuführenden **Koloskopie** findet sich eine ödematöse, hämorrhagisch infarzierte Darmschleimhaut. Beim **Kolonkontrasteinlauf** zeigen sich polypöse Kontrastmittelaussparungen der Darmkontur („thumb printings") als Hinweis auf submuköse Hämatome. Die **Angiografie** ist meist unauffällig, da die großen Gefäße nicht betroffen sind. Der **Ultraschall** zeigt eine massive Verbreiterung der Darmwand. Durch tägliche **Palpationen des Abdomens** wird eine mögliche Durchwanderungsperitonitis frühzeitig erfasst. Differenzialdiagnostisch müssen bei Hämatochezie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa) oder eine infektiöse Gastroenteritis ausgeschlossen werden.

Therapie: Die Therapie erfolgt oft symptomatisch, da es sich um eine Nekrose der Mukosa/Submukosa handelt. In 20 % ist eine chirurgische Resektion notwendig, sofern eine manifeste transmurale Ischämie vorliegt. Eine parenterale Ernährung dient der Ruhigstellung des Darmes. Ischämische Strikturen können im späteren Verlauf ggf. endoskopisch dilatiert oder chirurgisch reseziert werden, falls sie symptomatisch sind.

4.13.3 Ischämische Kolitis

► Definition.

Ätiopathogenese: Nekrosenbildung in der Schleimhaut, bevorzugt im Grenzbereich des Versorgungsgebietes zweier Arterien durch Minderperfusion.

Klinik: Abdominale Schmerzen und **blutige Durchfälle** stehen im Vordergrund. Es besteht die Gefahr der Ausbildung einer **ischämischen Striktur**.

Diagnostik: Koloskopie mit ödematöser, hämorrhagisch infarzierter Darmschleimhaut. **Kolonkontrasteinlauf** mit polypösen Kontrastmittelaussparungen der Darmkontur. **Angiografie** meist unauffällig. **Ultraschall** mit massiver Verbreiterung der Darmwand.

Therapie: symptomatisch. Die parenterale Ernährung dient der Ruhigstellung des Darmes. Ggf. Somatostatin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

E

5 Dickdarm

5.1 Anatomie und Physiologie 556
5.2 Diagnostische Methoden 556
5.3 Reizdarmsyndrom (RDS) 558
5.4 Enterokolitiden 559
5.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) 561
5.6 Divertikelkrankheit 569
5.7 Polypen und Polyposis coli 572
5.8 Kolorektales Karzinom 575

5.1 Anatomie und Physiologie

Anatomie: Der Dickdarm hat eine Länge von ca. 1,5 m und besteht aus dem Zäkum und dem Kolon mit seinen vier Abschnitten (Abb. **E-5.1**), s. zu Anorektum (S. 580). Der Dickdarm besitzt im Gegensatz zum Dünndarm **Haustren** und **Tänien**. Die Schleimhaut besitzt keine Zotten mehr, dafür aber tiefe **Krypten**. Außerdem findet sich eine Vielzahl von Lymphfollikeln.

E-5.1

Physiologie: Eindickung der Fäzes sowie deren Transport durch nicht propulsive Segmentation und propulsive Massenbewegungen.

Die **physiologische Darmflora** besteht aus verschiedenen Bakterienstämmen, die unverdauliche Nahrungsbestandteile (z. B. Zellulose) enzymatisch in kurzkettige Fettsäuren abbauen. Dabei entstehen Darmgase.

5.2 Diagnostische Methoden

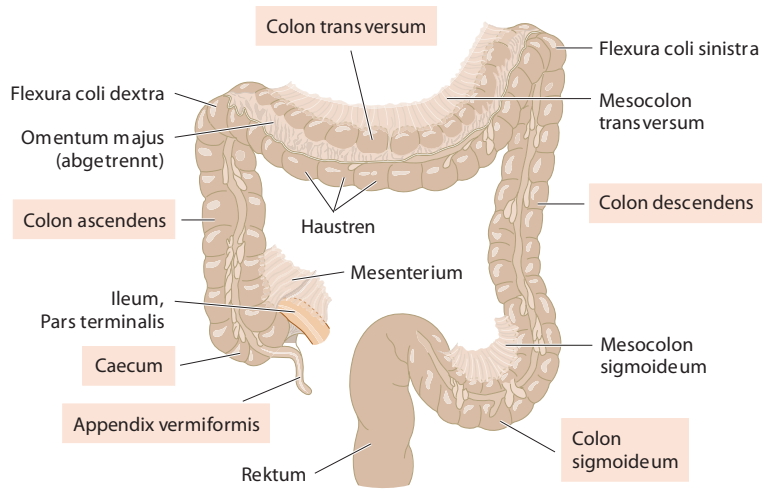
5.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Siehe Anamnese und körperliche Untersuchung (S. 538).

5.1 Anatomie und Physiologie

Anatomie: Der Dickdarm hat eine Länge von ca. 1,5 m und besteht aus dem Zäkum (mit der Appendix vermiformis) und dem Kolon mit seinen vier Abschnitten (Abb. **E-5.1**), s. zu Anorektum (S. 580). Kennzeichnend für den Dickdarm sind die **Haustren**, hervorgerufen durch **Plicae semilunares**. Die Längsmuskulatur des Dickdarms ist, im Gegensatz zum Dünndarm, nur in Form der **Tänien** ausgebildet, die im Bereich des Zäkumbodens sternförmig zusammenlaufen. Die Schleimhaut enthält keine Zotten mehr, sie ist durch tiefe **Krypten** gekennzeichnet, deren Epithel vorwiegend aus schleimproduzierenden Becherzellen besteht. Der Wurmfortsatz ist Teil des Immunsystems (MALT) und weist eine Vielzahl von Follikeln auf.

E-5.1 Aufbau des Dickdarms



Physiologie: Aufgabe des Dickdarms ist zum einen die Eindickung der Fäzes auf 80–120 g/d durch Resorption von Wasser und Elektrolyten, zum anderen deren Transport durch nicht propulsive Segmentation und propulsive Massenbewegungen.
Die **physiologische Darmflora** besteht aus ca. 600 verschiedenen Bakterienstämmen (zu 99 % Anaerobier), die für den Menschen unverdauliche Nahrungsbestandteile (Zellulose, Hemizellulose, Pektin und Lignin) enzymatisch in kurzkettige Fettsäuren abbauen, welche energetisch genutzt werden. Dabei entstehen Darmgase (CO_2, Wasserstoff, Methan), die zum Teil resorbiert werden, zum Teil als Flatus abgehen.

5.2 Diagnostische Methoden

5.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Siehe Anamnese und körperliche Untersuchung (S. 538).

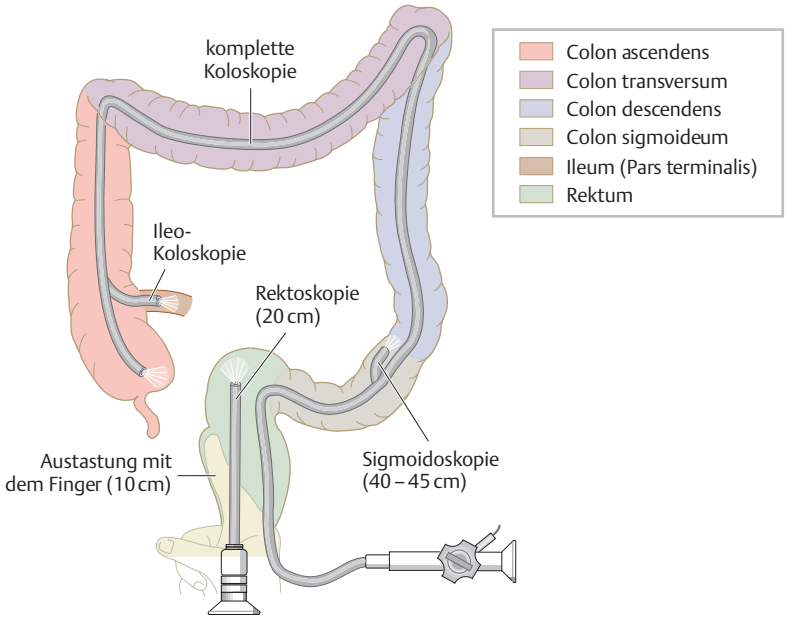
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

5.2.2 Apparative Diagnostik

Koloskopie

Prinzip: Eine effiziente, bereits am Vortag der Untersuchung einzuleitende Darmreinigung ist Voraussetzung für die Beurteilung der Kolonschleimhaut. Diese wird heute fast ausschließlich als Kolonlavage (ca. 2 l isotone Salzlösung mit PEG) oral durchgeführt. Bei der Ileo-Koloskopie wird der gesamte Dickdarm, einschließlich des terminalen Ileums, mit einem flexiblen Instrument (Videoendoskop) meist unter Sedierung (Midazolam, Propofol) untersucht (Abb. **E-5.2**). Dabei können aus pathologischen Schleimhautarealen Gewebeproben entnommen sowie Polypen mittels Diathermieschlinge abgetragen werden. Auch eine Blutstillung durch Elektrokoagulation, Argon-Plasma-Beamer oder Hämoclip ist möglich.

E-5.2 Schematische Darstellung der Rekto-, Sigmoido- und Koloskopie



Indikationen: Die **Ileokoloskopie**, ggf. ergänzt durch eine gezielte **Proktoskopie** (S. 581), ist die wichtigste Untersuchung zur Dickdarmdiagnostik und wird insbesondere eingesetzt bei: chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, V. a. Dickdarmpolypen, Karzinom, untere gastrointestinale Blutung. Eine **Rektosigmoidoskopie** wird nur bei gezielter Fragestellung, z. B. postoperativ, durchgeführt.
Seit 2002 ist die **Vorsorgekoloskopie** zur Krebsfrüherkennung ab dem 55. Lebensjahr gesetzlich verankert (die nach 10 Jahren wiederholt werden kann).

Komplikationen: Die Perforationsgefahr liegt im Promillebereich und ist am häufigsten bei der therapeutischen Endoskopie (Polypektomie) zu beobachten.

Röntgenverfahren

Die **Kolondoppelkontrastuntersuchung** (Kontrastmittelgabe plus Luft) wird nur noch selten eingesetzt, da sie durch die **Endoskopie** weitgehend verdrängt wurde. Mit ihr können Schleimhautläsionen (z. B. bei V. a. Karzinom) dargestellt werden. Der **Dünndarmdoppelkontrast** nach Sellink gehört zur ergänzenden Diagnostik bei Morbus Crohn, wird jedoch zunehmend durch die **MRT** ersetzt. Bei V. a. Divertikulitis stellt die **CT** (s. Abb. **E-5.10**) neben der **Sonografie** das wichtigste Untersuchungsverfahren dar. Zur **Röntgen-Abdomenübersicht** s. Tab. **E-1.13**.

5.2.2 Apparative Diagnostik

Koloskopie

Prinzip: Beurteilung der Kolonschleimhaut nach vorheriger Darmreinigung. Die Ileokoloskopie erlaubt eine Beurteilung des gesamten Dickdarms einschließlich des terminalen Ileums (Abb. **E-5.2**).

E-5.2

Indikationen: Wichtigste Untersuchung zur Dickdarmdiagnostik ist die **Ileokoloskopie**, ggf. ergänzt durch eine gezielte **Proktoskopie** (S. 581), die insbesondere bei V.a Polypen, Karzinom oder GI-Blutung indiziert ist.
Die **Vorsorgekoloskopie** zur Krebsfrüherkennung wird ab dem 55. Lebensjahr alle 10 Jahre durchgeführt.

Komplikationen: Die Perforationsgefahr liegt im Promillebereich (am häufigsten bei der Polypektomie).

Röntgenverfahren

Die **Kolon-** und **Dünndarmdoppelkontrastuntersuchungen** wurden durch die **Endoskopie** bzw. **MRT** weitgehend ersetzt. Wichtigste Untersuchungsverfahren bei V. a. Divertikulitis sind die **CT** und die **Sonografie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.2.3 Laboruntersuchungen

Haemoccult-Test

Die Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut zählt zu den **wichtigsten Früherkennungsuntersuchungen**. Die Empfindlichkeit des Tests liegt bei einem Blutverlust von 2 ml/d.

5.2.3 Laboruntersuchungen

Haemoccult-Test

Die Untersuchung des Stuhls auf verstecktes (okkultes) Blut zählt, neben der Vorsorgekoloskopie, zu den **wichtigsten Früherkennungsuntersuchungen** (v. a. des kolorektalen Karzinoms). Der Test auf okkultes Blut sollte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen auf je 2 Testfeldern durchgeführt und jährlich wiederholt werden. Die Empfindlichkeit des Haemoccult-Tests liegt bei einem Blutverlust von 2 ml/d.
Bei den **chemischen** Verfahren reagiert die Pseudoperoxidase des Hämoglobins durch Zusatz von H_2O_2 mit farblosen Chromogenen (z. B. Guajakol oder σ-Toluidin) und oxidiert diese zu Farbstoffen. Leider sind falsch positive Reaktionen relativ häufig (Diätfehler wie rohes Fleisch, Blumenkohl). Falsch negative Ergebnisse entstehen unter Vitamin-C-Einnahme. **Eine Eisenmedikation beeinflusst den Test nicht**. Der Reduktion falsch positiver Screening-Tests dient der Einsatz **immunologischer** Verfahren (Latex-Agglutinationstest).

5.3 Reizdarmsyndrom (RDS)

5.3 Reizdarmsyndrom (RDS)

▶ Synonym.

▶ Synonym. Colon irritabile, Reizkolon.

▶ Definition.

▶ Definition. Abdominelle Beschwerden mit vegetativer Symptomatik und Stuhlgangsveränderungen, die min. 3 Monate persistieren ohne Nachweis sekundärer Ursachen in der Diagnostik. Das Reizdarmsyndrom ist eine Ausschlussdiagnose!

Epidemiologie: 20–30 % der Bevölkerung (v. a. Frauen) leiden unter dem RDS.

Epidemiologie: 20–30 % der „gesunden" Bevölkerung leiden unter den verschiedenen Varianten des RDS. Zwei Drittel der Betroffenen sind Frauen.

Ätiopathogenese: Folgende Parameter spielen eine Rolle:
- herabgesetzte Schmerzschwelle auf Dehnungsreize
- gesteigerte Motorik im Sigma
- gesteigerter Gasreflux in den Magen
- pathologische Transitzeit.

Ätiopathogenese: Patienten mit einem Reizkolon zeigen eine **herabgesetzte Schmerzschwelle** auf Dehnungsreiz, eine gesteigerte **motorische Aktivität** im Sigma, einen vermehrten **Gasreflux** aus dem Dünndarm in den Magen, eine pathologische **Transitzeit** sowie eine gesteigerte Motorik nach Nahrungsaufnahme. Allerdings lässt die Quantifizierung dieser Parameter keine sichere Differenzierung zwischen Gesunden und Reizdarmpatienten zu.

Klinik: 90 % der Reizkolonpatienten klagen über wechselnde, meist linksseitige **Bauchschmerzen** bei Obstipation (Schafkot- oder Bleistiftstuhl), 10 % über morgendliche **Durchfälle**, wobei der erste Stuhl fest, der zweite breiig und der dritte wässrig ist. Meist finden sich Zeichen der **vegetativen Dysregulation**.

Klinik: 90 % der Patienten klagen über wechselnde **Bauchschmerzen,** bevorzugt im linken Unterbauch in Verbindung mit einer **Obstipation** (Schafkot- oder Bleistiftstuhl, häufig mit Schleimbeimengungen), gelegentlich im Wechsel mit Diarrhöen. Nahrungsaufnahme bedingt eine Zunahme der Symptome mit Völlegefühl, Flatulenz, hörbaren Darmgeräuschen, Meteorismus, Aufstoßen und Sodbrennen. Viele Patienten schuldigen bestimmte **Nahrungsmittel** als schmerz- oder symptomauslösend an. Nicht selten besteht eine Verbindung mit kardialen Symptomen (Roemheld-Komplex). 10 % der Patienten klagen über morgendliche **Durchfälle ohne Schmerzen**, wobei der erste Stuhl fest, der zweite breiig und der dritte wässrig ist.

Defäkation bringt Erleichterung, oft aber **Gefühl der unvollständigen Entleerung**.

Bauchmassage und die Defäkation bringen Erleichterung, doch verbleibt häufig ein **Gefühl der unvollständigen Entleerung**.

Zusätzlich finden sich bei den Patienten oft vegetative Symptome (z. B. Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen).

Zusätzlich finden sich bei den betroffenen Patienten oft vegetative Symptome wie Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, eine Überängstlichkeit (z. B. Karzinophobie) sowie urologische (z. B. Dysurie) und gynäkologische (z. B. Dysmenorrhö) Beschwerden.

Diagnostik: Anamnese (größte Bedeutung) und **körperlicher Untersuchung** (typisch sind: Walze im Unterbauch, druckschmerzhafter Kolonrahmen). **Labor**: BSG, kleines BB, Leberenzyme, Kreatinin; Urinstatus und Stuhlanalyse auf okkultes Blut und Parasiten; Endoskopie und Sonografie.

Diagnostik: Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein RDS gehören eine ausführliche **Anamnese** (größte Bedeutung) und **körperliche Untersuchung** mit rektaler Austastung. Als typisch, aber keineswegs beweisend, gilt ein Ileozäkalgurren, eine Walze im rechten oder linken Unterbauch oder ein druckschmerzhafter Kolonrahmen. Die **Laboruntersuchung** beinhaltet: BSG, kleines Blutbild, GPT, γ-GT und Kreatinin. Daneben **Urinstatus und Stuhlanalyse** auf okkultes Blut und Parasiten. Der normwertige Nachweis von Calprotectin im Stuhl schließt chronisch-entzündliche Darmerkrankungen aus. Atemtest und Transglutaminase-AK schließen eine Laktoseintoleranz und Zöliakie aus. Endoskopie und Sonografie.

▶ Merke.

▶ Merke. Je länger die Anamnese, desto eher sind die Beschwerden funktioneller Natur.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Da das Reizkolon seine Ursache häufig in einer psychischen Störung mit vegetativer Dysregulation bei entsprechender Persönlichkeitsstruktur hat, sollte immer der Versuch einer **Exploration des psychischen Hintergrunds** erfolgen.

Eine Exploration des **psychischen Backgrounds** ist anzustreben.

▶ Merke. Die Schmerzangaben bei Patienten mit RDS sind häufig **diffus**, **wechselnd lokalisiert** und **wechselnd intensiv,** während sie bei organischen Erkrankungen oft präziser sind.

▶ Merke.

Da viele der Patienten chronisch Laxanzien einnehmen, sind Übergänge zum **Laxanzienkolon** (Pseudomelanosis coli) keine Seltenheit.

Viele Patienten nehmen chronisch Laxanzien ein.

▶ Merke. Im Laufe der Jahre kann sich bei einem Patienten mit einem RDS eine organische Erkrankung als unabhängiges Phänomen entwickeln. Hierfür sprechen zum Beispiel Leistungsknick, Gewichtsverlust, Wechsel oder Verstärkung der Beschwerden, nächtliche Beschwerden, Blut im Stuhl, Durchfälle unabhängig von der Nahrungsaufnahme, BSG-Beschleunigung, Eisenmangelanämie.

▶ Merke.

Therapie: Eine wirksame, kausale Therapie ist nicht bekannt. Die Therapie des RDS ist deshalb **vielschichtig** und beginnt mit der **„kleinen Psychotherapie“** durch den Hausarzt, der den Patienten von der Häufigkeit und der Harmlosigkeit seiner Symptome zu überzeugen hat. Psychotherapie und autogenes Training wirken unterstützend, sportliche Aktivität ist ratsam.

Therapie: Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht die „ **kleine Psychotherapie“**, evtl. ergänzt durch autogenes Training und sportliche Aktivität.

Erfahrungsgemäß verträgt der Patient mit funktionellen Beschwerden fette und blähende Speisen schlecht, desgleichen zu heiße und zu kalte Getränke, kohlensäurehaltige Mineralwässer und rohes Obst. Eine **faserreiche Kost**, eventuell ergänzt durch Weizenkleie, Leinsamen oder Muzilaginosa (indischer Flohsamen) mit **reichlich Flüssigkeit**, führt zu einer beschleunigten Darmpassage und einer Erhöhung des Stuhlvolumens. Durch die große Wasserbindungskapazität von Weizenkleie, Leinsamen u. Ä. lassen sich auch funktionelle Durchfälle erfolgreich therapieren.

Diätempfehlungen sind subjektiv und nicht übertragbar. Bei spastischer Obstipation empfehlen sich eine **faserreiche Kost** und reichliche Flüssigkeitsaufnahme. Auf Quellstoffe sprechen auch funktionelle Durchfälle gut an.

Eine symptomlindernde Medikation kann versucht werden. **Anticholinergika/Spasmolytika** (Butylscopolamin, Mebevirin) gegen abdominelle Krämpfe, **Entschäumer** (Dimethicon) bei Meteorismus und **Phytotherapeutika** (z. B. Iberogast) als Prokinetikum. Bei Diarrhö kann Lopermid verabreicht werden. Eine antidepressive Medikation kann mit Sulpirid (Dogmatil) und Trimipramin (Stangyl) versucht werden. 30–50 % der Patienten sprechen auch auf eine **Plazebomedikation** gut an.

Anticholinergika/Spasmolytika, **Phytotherapeutika** und **Entschäumer** können eingesetzt werden. Bei Diarrhö kann Lopermid verabreicht werden. 30–50 % der Patienten sprechen auf eine **Plazebomedikation** gut an.

Prognose: Die schmerzlose Diarrhö hat eine bessere Prognose als die spastische Obstipation. Der Krankheitsverlauf ist chronisch ohne wesentliche Besserung. Die Lebenserwartung normal. Ein Übergang in eine organische Erkrankung ist nicht zu erwarten (evtl. Divertikulose).

Prognose: Die Erkrankung verläuft überwiegend chronisch. Ein Übergang in eine organische Darmerkrankung ist nicht zu erwarten (evtl. Divertikulose).

5.4 Enterokolitiden

5.4 Enterokolitiden

▶ Definition. Eine **Enteritis** ist eine entzündliche Erkrankung des Dünndarms, bei Mitbeteiligung des Dickdarms spricht man von einer **Enterokolitis**, bei einer Begrenzung auf den Dickdarm von einer **Kolitis**.

▶ Definition.

Einteilung: Die Enterokolitiden werden grob in **infektiöse** und **nicht infektiöse** Erkrankungen eingeteilt (Tab. **E-5.1**).

Einteilung: s. Tab. **E-5.1**.

E-5.1 Einteilung der Enterokolitiden

infektiös	▪ **bakteriell:** z. B. durch Salmonellen, Shigellen, E. coli, Yersinien, Campylobacter, Tuberkulosebakterien, Clostridium perfringens, C. difficile, Staphylokokken ▪ **viral:** z. B. durch Rotaviren, Noro-Virus (früher Norwalk-Virus), Adenoviren, Zytomegalieviren ▪ **parasitär:** z. B. durch Kryptosporidien, Lamblien, Amöben, Würmer, Pilze.
nicht infektiös	▪ **idiopathisch:** Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (S. 561) ▪ **radiogen:** Strahlenenteritis bzw. -kolitis (s. u.) ▪ **ischämisch:** ischämische Kolitis (S. 555) ▪ **medikamentös:** z. B. durch Antibiotika (pseudomembranöse Enterokolitis, s. u.), NSAR, Ciclosporin, Zytostatika, goldhaltige Präparate ▪ **toxisch:** Gold ▪ **allergisch, alimentär:** durch Nahrungsmittelallergie ▪ **post operationem:** z. B. Pouchitis, Diversionskolitis.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.4.1 Pseudomembranöse (Entero-) Kolitis

Sie tritt nach **Antibiotikatherapie** auf und führt nach Unterdrückung der normalen Darmflora zu einem Wachstum von **Clostridium difficile**, dessen Toxin eine Entzündungsreaktion mit Fibrinbelägen auf der Darmwand hervorruft (Abb. **E-5.3**). Es kommt zu teils blutigen Durchfällen, Fieber und Abdominalkoliken. Durch Stuhlkultur inkl. Toxinnachweis kann die Diagnose gesichert werden. Therapie der Wahl ist, neben dem Absetzen des auslösenden Antibiotikums, die orale Gabe von **Metronidazol** bzw. **Vancomycin.** Zur Rezidivprophylaxe kann Perenterol eingesetzt werden.

5.4.1 Pseudomembranöse (Entero-)Kolitis

Die pseudomembranöse (Entero-)Kolitis tritt nach **Antibiotikatherapie** auf (v. a. Clindamycin, Lincomycin sowie Ureido-Penicilline, Aminoglykoside und Cephalosporine). Eine lange Therapiedauer kann die normale Darmflora unterdrücken und zu einem Wachstum von antibiotikaresistenten Bakterien, v. a. von **Clostridium difficile**, führen. Das Toxin dieser Bakterien bringt schließlich eine Entzündungsreaktion hervor und führt zur Ablagerung von Fibrinbelägen auf der Darmwand (Abb. **E-5.3**). Die Symptome reichen von wässriger grünlicher Diarrhö bis hin zum komplikativen Verlauf mit **toxischem Megakolon** und Gefahr der Darmperforation oder Clostridiensepsis mit Durchwanderungsperitonitis. Die Diagnose wird durch Toxinnachweis (A und B) in der Stuhlkultur gesichert. Um Kontaktinfektionen zu vermeiden, müssen die Patienten isoliert werden. Therapie der Wahl ist, neben dem Absetzen des auslösenden Antibiotikums, die orale Gabe von **Metronidazol** (3-mal 400 mg) bzw. **Vancomycin** (4-mal 125–250 mg **oral**) für 10–14 Tage. Bei schwerer therapieresistenter Clostridienenteritis wird Fidaxomicin eingesetzt oder eine mehrwöchige Vancomycin-Stufentherapie durchgeführt. Vancomycin kann auch als Einlauf verabreicht werden. Alternative Therapien sind der endoskopische Mikrobiomtransfer („Stuhltransplantation“) oder die chirurgische Resektion als Ultima Ratio.

E-5.3

E-5.3 Endoskopisches Bild bei pseudomembranöser Kolitis



Kleieartige Membranen auf der Mukosa.

5.4.2 Strahlen(entero)kolitis

50–75 % der Patienten entwickeln nach einer Abdomen- bzw. Beckenbestrahlung eine akute, 5–20 % eine chronische Strahlenenteritis.

Klinik: Kennzeichen der **akuten Strahlenenteritis:** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen. Kennzeichen der **chronischen Strahlenenteritis:** beginnt frühestens 3 Monate nach Ende der Bestrahlung. Symptome sind wässrige, auch blutige Durchfälle und Bauchschmerzen.

Therapie: Symptomatisch kann z. B. Loperamid eingesetzt werden.

5.4.2 Strahlen(entero)kolitis

Das Darmepithel ist aufgrund seiner hohen Zellteilungsrate besonders strahlensensibel (Toleranzdosis Dünndarm 45–60 Gy, Kolon 45–65 Gy, Rektum 55–80 Gy). 50–75 % der Patienten entwickeln nach einer Abdomen- bzw. Beckenbestrahlung eine akute, 5–20 % eine chronische Strahlenenteritis.

Klinik: Die **akute Strahlenenteritis** geht mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und abdominslen Schmerzen einher. Die Symptomatik beginnt ca. 3 Wochen nach Therapiebeginn und sistiert meist spontan nach 2 Monaten. Die **chronische Strahlenenteritis** beginnt frühestens 3 Monate, nicht selten aber erst Jahre nach Ende der Bestrahlung und kann über Jahre persistieren. Kennzeichnend sind wässrige, häufig auch blutige Durchfälle in Verbindung mit Bauchschmerzen. Bei Beteiligung des Ileums kann sich ein Malabsorptionssyndrom einstellen. Weitere Komplikationen sind radiogene Stenosen, Uzerationen und vereinzelt Fisteln. Die **Strahlenproktitis** kann sich durch perianale Blutungen und eine Analstenose äußern.

Therapie: Therapieversuche mit Sucralfat, 5-ASA, Sulfasalazin und Prednisolon werden unternommen. Symptomatisch kann z. B. Loperamid und Tinctura opii eingesetzt werden. Der Therapieerfolg ist wechselhaft.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

► Definition. Zu den CED gehören der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Beide Erkrankungen verlaufen meistens schubweise.

- **Morbus Crohn** (Syn.: Enterocolitis regionalis, Ileitis terminalis): chronische, alle Wandschichten des Darmes umfassende (transmurale), granulomatöse Entzündung, die grundsätzlich den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann, aber bevorzugt im terminalen Ileum und proximalen Kolon lokalisiert ist und segmental auftritt.
- **Colitis ulcerosa** (Syn.: ulzerative Kolitis): chronische diffuse Entzündung der Kolonschleimhaut mit Befall des Rektums und kontinuierlicher Ausbreitung nach oral, die mit flachen Ulzerationen einhergeht.

► Definition.

Epidemiologie: Beide Erkrankungen beginnen meist im jüngeren Erwachsenenalter (20.–40. Lebensjahr), ein zweiter Manifestationsgipfel findet sich um das 60. Lebensjahr. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (Inzidenz 5–15/100 000/Jahr). Beide Krankheitsbilder werden in Nordamerika sowie Nord- und Mitteleuropa häufiger beobachtet als in südlichen Ländern. Es besteht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit besonderer Häufung in den skandinavischen Ländern. Weiße erkranken 4-mal häufiger an Colitis ulcerosa als Farbige.

Epidemiologie: Beide Erkrankungen beginnen meist im jüngeren Erwachsenenalter und betreffen Männer und Frauen in etwa gleich häufig. Es besteht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie beider Erkrankungen ist unbekannt. Pathogenetisch wird von einem **multifaktoriellen** Geschehen ausgegegangen. Eine besondere Rolle spielen dabei **genetische** Faktoren (z. B. Mutation des NOD2-Gens bei Morbus Crohn), virale/bakterielle **Infektionen** (z. B. Paratuberkulosebakterien bei Morbus Crohn), **psychosomatische** Faktoren, **Umwelteinflüsse** (z. B. Rauchen, NSAR, Nord-Süd-Gefälle). Auch **immunologische** Faktoren sind ein wichtiger Bestandteil der Pathogenese. Es wird eine Fehlfunktion im Zusammenspiel zwischen intestinalem Immunsystem und mikrobieller Darmflora vermutet.

Ätiopathogenese: unbekannte Ätiologie. Die Pathogenese ist multifaktoriell: **genetische** Faktoren, **Infektionen**, **Umwelteinflüsse**, **immunologische** Ursachen.

Pathologie: Bei beiden Erkrankungen bestehen Unterschiede hinsichtlich des Befallsmusters sowie der makroskopischen und mikroskopischen (histologischen) Veränderungen.

Befallsmuster: s. Abb. **E-5.4**.

- **Morbus Crohn:** Er kann sich im **gesamten Gastrointestinaltrakt** (**GIT**) von der Mundhöhle bis zum Anus manifestieren. Am häufigsten sind terminales Ileum und Kolon betroffen, von wo aus sich die Erkrankung **diskontinuierlich** und meist nach distal (analwärts) ausbreitet. Daraus ergibt sich ein **segmentaler** Befall mit dazwischenliegenden unauffälligen Darmsegmenten („skip lesions").
- **Colitis ulcerosa:** Die Erkrankung beginnt im **Rektum** und breitet sich im Kolon **kontinuierlich** nach proximal (oralwärts) aus, sodass eine Proktitis, eine Rektosigmoiditis, eine Linksseitenkolitis, eine subtotale Kolitis (bis zur rechten Flexur) und eine Pankolitis unterschieden werden. Selten greift der Entzündungsprozess auf die letzten 10–20 cm des terminalen Ileums über, sog. „**Backwash-Ileitis**".

Pathologie: Befallsmuster sowie makroskopische und mikroskopische Veränderungen sind unterschiedlich.

Befallsmuster: s. Abb. **E-5.4**.

- **Morbus Crohn:** Der **gesamte GIT** kann betroffen sein, am häufigsten terminales Ileum und Kolon (**diskontinuierliche** Ausbreitung).
- **Colitis ulcerosa:** Die Erkrankung beginnt im **Rektum** und breitet sich im Kolon aus (**kontinuierliche** Ausbreitung). Selten ist das terminale Ileum betroffen („**Backwash-Ileitis**").

Makroskopisches Bild:

- **Morbus Crohn:** Im Initialstadium imponieren **aphthöse Schleimhautläsionen**, später tiefgreifende, bizarr konfigurierte **Ulzera** (Schneckenfraßulzera). Das Nebeneinander von Ulzerationen und vorgewölbter ödematöser Schleimhaut ergibt das typische **Pflastersteinrelief**.
- **Colitis ulcerosa:** Die Mukosa ist diffus **gerötet** und vermehrt **verletzlich**, Spontan- oder Kontaktblutungen sind daher häufig. Im Verlauf kommt es zu einer Abflachung des Schleimhautreliefs (**Haustrenverlust**) und oberflächlichen **Ulzerationen**.

Makroskopisches Bild:

- **Morbus Crohn:** aphthöse Schleimhautläsionen, Ulzera (**Pflastersteinrelief**), Fisteln, Stenosen.
- **Colitis ulcerosa:** gerötete und verletzliche Mukosa, Haustrenverlust, Ulzerationen.

Mikroskopisches Bild:

- **Morbus Crohn:** Der Entzündungsprozess umfasst meist die gesamte Darmwand (**transmural**) und ist durch eine disproportionierte Infiltration (ausgeprägter in der Submukosa) gekennzeichnet. Typisch sind **Epitheloidzellgranulome** und mehrkernige Riesenzellen (20–40 %) sowie eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten (70 %). Aufgrund der Beteiligung aller Wandschichten und des umgebenden Gewebes kann es durch Vernarbungs- und Schrumpfungsprozesse zu Fisteln, Stenosen und Abszessen kommen.

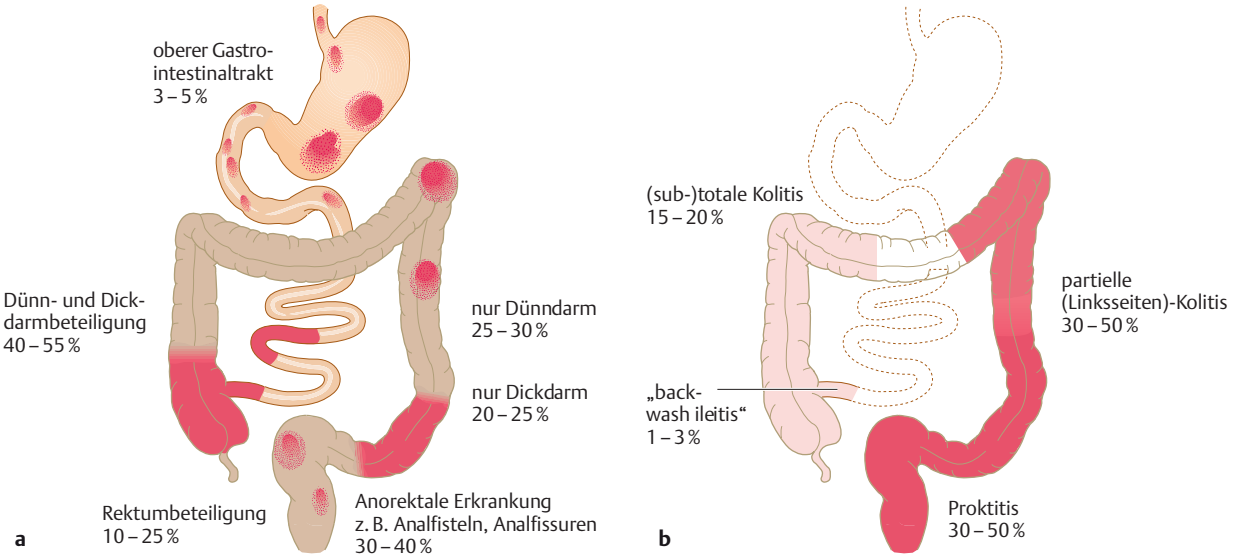
Mikroskopisches Bild :

- **Morbus Crohn:** Typisch sind Epitheloidzellgranulome, Hyperplasie der Lymphknoten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-5.4 Befallsmuster von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa



a Morbus Crohn.
b Colitis ulcerosa.

- **Colitis ulcerosa:** Typisch sind Kryptenabszesse, Becherzellschwund, Epitheldysplasien (maligne Entartung möglich), Pseudopolypen.

- **Colitis ulcerosa:** Kennzeichnend ist eine entzündliche Infiltration nur von **Mukosa** und **Submukosa.** Typisch sind **Kryptenabszesse**, Becherzellschwund und Epitheldysplasien. Tiefere Wandschichten sind in der Regel nicht betroffen. Stehengebliebene Schleimhautinseln und Regenerate imponieren als entzündliche **Pseudopolypen**. Bei langjährigem Verlauf kann es zu einer **malignen Entartung** kommen. Im Gegensatz zur typischen Adenom-Karzinom-Sequenz entstehen Kolonkarzinome bei der Colitis ulcerosa ohne Ausbildung von Polypen auf dem Boden von Dysplasien.

Klinik: Der **Morbus Crohn** beginnt häufig mit **Abdominalschmerzen**, meist **unblutiger Diarrhö**, Flatulenz, Gewichtsverlust und Fieber.

Klinik: Bei beiden Erkrankungen stehen unterschiedliche Leitsymptome im Vordergrund.
Die Symptome bei **Morbus Crohn** wechseln je nach Akuität des Entzündungsprozesses und sind stark abhängig von der Lokalisation. Häufig beginnt das Krankheitsbild schleichend mit uncharakteristischen **Abdominalschmerzen**, Borborygmi (gurrende Geräusche im Darm), meist **unblutiger Diarrhö** (Blutbeimengungen nur bei Rektumbefall), Flatulenz, Gewichtsverlust und Fieber.

► Merke.

► Merke. Aufgrund des ähnlichen klinischen Bildes wird die Ileitis terminalis nicht selten als akute Appendizitis verkannt.

Leitsymptom der **Colitis ulcerosa** sind **blutig-schleimige Durchfälle**. Begleitend können Abdominalschmerzen, **Tenesmen**, Gewichtsverlust und Fieber auftreten.

Leitsymptom der **Colitis ulcerosa** sind **blutig-schleimige Durchfälle**, deren Intensität vom Ausmaß des Kolonbefalls abhängt. Begleitend können Abdominalschmerzen, **Tenesmen** (mittlerer Unterbauch, Kreuzbeingegend, Kolonrahmen), Gewichtsverlust und Fieber (selten) auftreten.

Verlauf: Es handelt sich um chronische, **in Schüben** verlaufende Krankheitsbilder.

Verlauf: Bei den betroffenen Patienten wird die Lebensqualität durch den chronischen und **in Schüben** verlaufenden Krankheitsprozess enorm belastet. Erschwerend kommen extraintestinale Symptome (häufiger bei Morbus Crohn) und lokale Komplikationen hinzu.
Beim **Morbus Crohn** ist der spontane klinische Verlauf nicht im Voraus zu bestimmen. Es finden sich Perioden des Aufflackerns und der relativen Inaktivität. Die Aktivität des Krankheitsbildes wird anhand eines **Aktivitätsindex** (**CDAI** = Crohn's Disease Activity Index) ermittelt, der sich an klinischen und laborchemischen Faktoren orientiert, u. a. Stuhlfrequenz, Grad der Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden, Körpergewicht, Hämatokrit. Bei CDAI-Werten über 150 handelt es sich um einen akuten, behandlungsbedüftigen Schub. Werte unter 150 sprechen für eine Remission.

Zur Beurteilung der Aktivität des **Morbus Crohn** dient ein **Aktivitätsindex** (**CDAI** = Crohn's Disease Activity Index). Bei CDAI-Werten über 150 handelt es sich um einen akuten, behandlungsbedüftigen Schub.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei der **Colitis ulcerosa** unterscheidet man folgende Verlaufsformen: **chronisch-rezidivierend** (80 %), **chronisch-persistierend** ohne komplette Remission (10–15 %), **akut fulminant** (5 %) mit einer Letalität von 30 %. Die Krankheitsaktivität bzw. die Schwere des Schubes wird hier mithilfe einer **Schweregradeinteilung** erfasst, die sich ähnlich wie der CDAI an klinischen und laborchemischen Parametern orientiert, u. a. Allgemeinbefinden, Stuhlfrequenz (Blut/Schleim?), Temperatur, Pulsfrequenz, Hämoglobin, BSG. Etwa 60 % der Patienten leiden an einer leichten Verlaufsform ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und mit nur kleinen Stuhlmengen; nur in etwa 10 % entwickelt sich ein schweres Krankheitsbild mit > 8 blutigen Entleerungen pro Tag, Fieber und Pulsfrequenz > 100/min.

Bei der **Colitis ulcerosa** unterscheidet man einen **chronisch-rezidivierenden** (80 %), **chronisch-persistierenden** und **akut fulminanten** Verlauf. Die Krankheitsaktivität wird mithilfe einer **Schweregradeinteilung** erfasst. In etwa 60 % der Fälle liegt eine leichte Verlaufsform vor.

Komplikationen: Beide Erkrankungen weisen relativ spezifische **intestinale Komplikationen** auf, die sich aus den entzündlichen Veränderungen der Darmwand ergeben.

Die häufigsten intestinalen Komplikationen des**Morbus Crohn** sind Fisteln (40 %), Abszesse, Stenosen und Strikturen. Selten kommt es zu freier Perforation, toxischem Megakolon oder Karzinomentwicklung (höheres Risiko bei Dickdarmbefall).

- **Fisteln und Abszesse:** Fisteln können sich zwischen zwei Darmabschnitten oder zwischen Darm und anderen Organen (Harnblase, Vagina, Haut) ausbilden. Häufig sind sie Ausgangspunkt von Abszedierungen (intra- und extraperitoneale Abszesse). Nicht selten gehen auch **perianale** Fistelbildungen (Abb. **E-5.5**) dem klassischen Krankheitsbild voraus oder weisen auf einen Morbus Crohn hin.
- **Stenosen und Strikturen:** Stenosen sind am häufigsten im terminalen Ileum lokalisiert und äußern sich klinisch durch Schmerzen und Subileus- bzw. Ileussymptomatik (S. 587). Aus den zunächst entzündlichen (reversiblen) Stenosen können im Verlauf narbige Strikturen entstehen.

Die wichtigsten intestinalen Komplikationen der **Colitis ulcerosa** sind Blutungen, toxisches Megakolon (1–2,5 %), Perforation und Kolonkarzinom. Stenosen sind eher selten und bei Vorliegen verdächtig auf ein Neoplasma (bioptische Abklärung!).

- **Blutungen:** Blutverluste führen zu Eisenmangel und Anämie; die zum Teil massiven Blutungen können lebensbedrohlich sein.
- **Toxisches Megakolon** (s. auch Exkurs): Hier kommt es durch ein Übergreifen des Entzündungsprozesses auf die gesamte Darmwand mit Darmparalyse zu einer **Dilatation** des Kolons auf über 6 cm. Es besteht die Gefahr einer lebensbedrohlichen Durchwanderungsperitonitis bzw. Perforation (wiederholte Abdomenübersichtsaufnahmen durchführen; gemeinsame Betreuung mit Chirurgen!).
- **Perforation mit nachfolgender Peritonitis:** Sie kann spontan oder im Rahmen eines toxischen Megakolons entstehen.
- **Kolonkarzinom:** Das Risiko hängt von der Erkrankungsdauer (> 10 Jahre) und dem Befallsmuster (Pankolitis > linksseitige Kolitis) ab; in Europa beträgt das Lebensrisiko etwa 6 % ab dem 10. Erkrankungsjahr.

Komplikationen: Beide Erkrankungen weisen relativ spezifische **intestinale Komplikationen** auf.

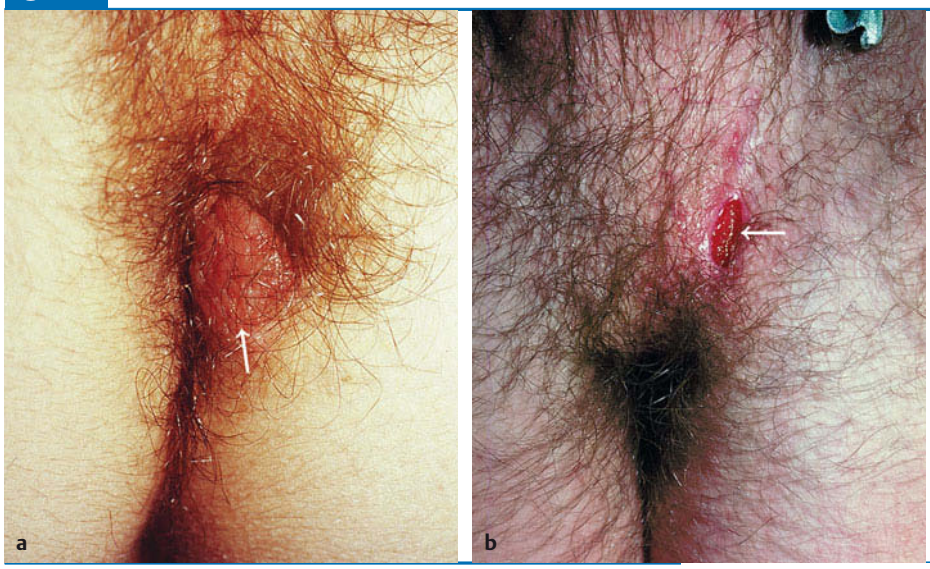
Typisch für **Morbus Crohn** sind:

- **Fisteln und Abszesse:** Fisteln können sich zwischen zwei Darmabschnitten oder zwischen Darm und anderen Organen (z. B. Harnblase, v. a. **perianal**, Abb. **E-5.5**) ausbilden. Häufig entstehen daraus Abszesse.
- **Stenosen und Strikturen:** Stenosen und Strikturen sind am häufigsten im terminalen Ileum lokalisiert und äußern sich durch eine Subileus- bzw. Ileussymptomatik.

Die wichtigsten Komplikationen der **Colitis ulcerosa** sind:

- **Blutungen:** Zum Teil können massive Blutungen auftreten.
- **Toxisches Megakolon:** Eine Darmparalyse führt zur **Dilatation** des Kolons (> 6 cm). Gefahr einer Peritonitis und Perforation.
- **Perforation, Peritonitis:** Sie treten spontan oder im Rahmen eines toxischen Megakolons auf.
- **Kolonkarzinom:** Die Colitis ulcerosa ist eine fakultative Präkanzerose. Das Risiko hängt von der Erkrankungdauer und dem Befallsmuster ab (in Europa ca. 6 %).

E-5.5 Morbus Crohn



a Perianales Crohn-Infiltrat.
b Perianale Fistelbildungen.

(aus: Voigtländer V., Maaßen D.: Dermatologie und Innere Medizin. Hippokrates; 1995)

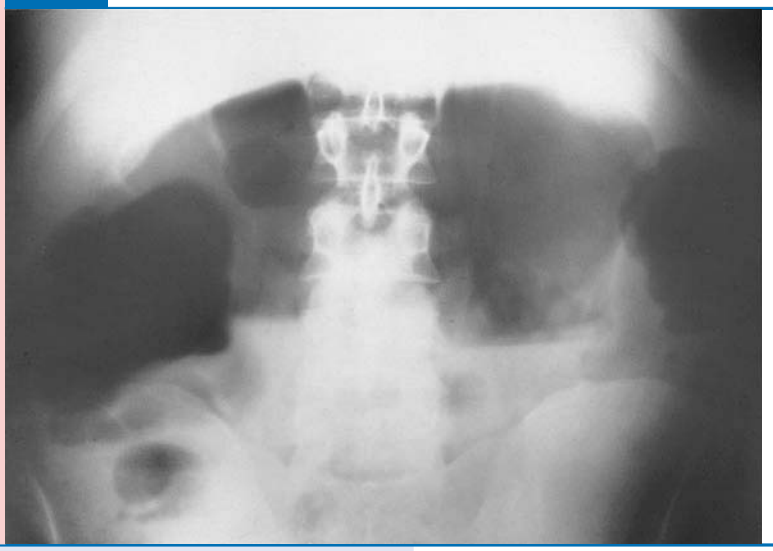
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Exkurs.

► Exkurs. **Toxisches Megakolon:** Die Diagnose des toxischen Megakolons ergibt sich aus dem klinischen Bild und der Röntgenaufnahme. Die Indikation zur Koloskopie sollte wegen der hohen Perforationsgefahr streng gestellt werden. Ein **toxisches Bild** liegt vor bei Fieber > 38 °C, Tachykardie > 120/min, Leukozytose > 11 000/µl, Anämie. Hinweisend sind außerdem Flüssigkeitsmangel, Verwirrtheit, Elektrolytstörungen und Hypotension. Der Nachweis einer **Kolondilatation** in der Abdomenübersichtsaufnahme (Abb. **E-5.6**) bestätigt schließlich die Diagnose. Wenn das toxische Megakolon nicht innerhalb von 1–2 Tagen auf eine konservative Intensivtherapie (parenterale Ernährung) anspricht, muss operativ vorgegangen werden. In einem Teil der Fälle kann die endoskopische Einlage einer Dekompressionssonde durch einen erfahrenen Untersucher zum Abklingen des Krankheitsbildes beitragen. (Ein toxisches Megakolon kann auch im Rahmen einer pseudomembranösen Kolitis auftreten.)

E-5.6 Toxisches Megakolon in der Abdomenübersichtsaufnahme



Die Abdomenleeraufnahme in Linksseitenlage zeigt eine massive Dilatation der Dickdarmschlingen (Dilatation bis über 6 cm).

(aus: Bücheler, E., Lackner, K. J., Thelen, M.: Einführung in die Radiologie, Thieme; 2006)

Extraintestinale Komplikationen (häufiger bei Morbus Crohn) betreffen vorwiegend Haut, Augen, Gelenke, Leber und Gallenwege (Tab. **E-5.2**). Eine besondere Bedeutung haben auch Folgeerkrankungen bei Morbus Crohn, die durch **Malabsorption** bedingt sind (Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen, Vitamin-, Mineral-, Eiweißmangel).

Extraintestinale Komplikationen und Manifestationen kommen bei beiden Erkrankungen in bis zu 80 % der Fälle vor (häufiger bei Morbus Crohn) und können auch der entzündlichen Darmerkrankung vorausgehen. Betroffen sind vorwiegend Haut, Augen, Gelenke, Leber und Gallenwege (Tab. **E-5.2**). Eine besondere Bedeutung haben auch Folgeerkrankungen bei Morbus Crohn, die durch **Malabsorption** bedingt sind. Neben Gewichtsverlust und Wachstumsstörungen (im Kindesalter) kommt es zu verschiedenen Mangelerscheinungen wie z. B. Vitamin-, Mineral-, Eiweißmangel. Insbesondere bei ausgedehntem Ileumbefall treten Vitamin-B12-Mangel (S. 1175) (→ Vitamin-B_{12}-Mangelanämie) und Gallensäurenverlust-Syndrom (S. 546) (→ Gallen- und Nierensteine) auf. Als seltene Spätkomplikation kann sich bei beiden Erkrankungen eine Amyloidose entwickeln.

E-5.2 Extraintestinale Manifestationen bei Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU)

Organ	Klinik
Haut, Mundschleimhaut	Erythema nodosum (2–4 %), Pyoderma gangraenosum (1–2 %), Aphthen (10 %), akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)
Augen	Konjunktivitis, Chorioiditis, Episkleritis, Iridozyklitis (5–8 %), Retrobulbärneuritis
Gelenke	Arthritis (10–15 %), Polyarthritis, ankylosierende Spondylitis (1–2 %, meist HLA-B27-positiv), Sakroileitis (12–15 %)
Leber und Gallenwege	primär sklerosierende Cholangitis (PSC, 5 %, v. a. bei CU), Fettleber
Lunge	chronische Bronchitis, Bronchiolitis, interstitielle Lungenerkrankungen
sonstige	Vaskulitis, Perikarditis, Glomerulonephritis, Myositis

Differenzialdiagnose: Am ehesten ist an **infektiöse Kolitiden** zu denken: CMV-Colitis, Yersiniose und Darmtuberkulose mit Morbus-Crohn-ähnlichem Bild, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter jejuni und Amöben mit Colitis-ulcerosa-ähnlichem Bild.

Differenzialdiagnose: Hier ist am ehesten an **infektiöse Kolitiden** zu denken, die durchaus auch einen protrahierten Verlauf nehmen können. Bei etwa einem Drittel aller Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose einer CED untersucht werden, finden sich erregerbedingte Kolitiden. Yersiniose und Darmtuberkulose zeigen zum Beispiel crohnähnliche Krankheitsbilder; Infektionen durch Salmonellen, Shigellen, Campylobacter jejuni und Amöben dagegen können eine Colitis ulcerosa imitieren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Auch an andere Parasiten (z. B. Lamblien, Schistosomiasis) und Viren, v. a. CMV, HIV, s. opportunistische Infektionen Exkurs (S. 1113), sollte gedacht werden.
Andere wichtige **nicht infektiöse** Differenzialdiagnosen sind: medikamenteninduzierte Kolitis (v. a. pseudomembranöse Kolitis), ischämische Kolitis, Strahlenkolitis, Divertikulitis, Appendizitis (v. a. bei Morbus Crohn), Kollagenkolitis, Reizdarm-Syndrom, Nahrungsmittelallergien, Karzinome. Die Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist nicht immer leicht. In 10–20 % der Fälle zeigt sich, dass die ursprüngliche Diagnose durch die Verlaufsbeobachtung revidiert werden muss. Beide Krankheitsbilder kommen aber nicht nebeneinander vor und gehen auch nicht ineinander über.

Andere wichtige **nicht infektiöse** Differenzialdiagnosen sind: CED (Tab. **E-5.3**), medikamenteninduzierte Kolitis, ischämische Kolitis, Strahlenkolitis, Divertikulitis, Appendizitis, Kollagenkolitis, Reizdarm-Syndrom, Nahrungsmittelallergien, Karzinome.

E-5.3 Differenzialdiagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Befallsmuster	gesamter GI-Trakt	auf Kolon begrenzt selten Ileumbefall („Backwash-Ileitis“)
bevorzugte Lokalisationen	terminales Ileum, Ileokolon, proximales Kolon	Rektum
Ausbreitung	diskontinuierlich analwärts	kontinuierlich oralwärts
Pathologie		
▪ **Mikroskopie:**	transmural, Epitheloidzellgranulome	Mukosa, Submukosa Kryptenabszesse, Becherzellverlust, Schleimhautatrophie, Epitheldysplasie
▪ **Makroskopie:**	Aphthen, Stenosen, Fisteln, „Pflastersteinrelief“	Rötung, Ulzerationen, Pseudopolypen, Kontaktblutung (gesteigerte Vulnerabilität)
typische Symptomatik	Bauchschmerzen, Durchfälle (selten blutig)	blutige Durchfälle
Komplikationen	Fisteln (häufig), Abszesse, Stenosen	Blutung, toxisches Megakolon (selten), Perforation, Kolonkarzinom
extraintestinale Symptome	häufig	seltener

Diagnostik: Die Diagnose beruht im Wesentlichen auf der klinischen Symptomatik, den auffälligen Laborparametern und der Endoskopie (mit Histologie).

Körperliche Untersuchung:
- **Palpation des Abdomens:** Während sich bei Morbus Crohn bevorzugt im rechten Unterbauch eine schmerzhafte Resistenz findet, deutet ein Druckschmerz auf der linken Seite eher auf eine Colitis ulcerosa hin.
- **digital-rektale Untersuchung:** Sie gibt Hinweise auf Infiltration des Analkanals sowie Fissur- oder Fistelbildungen (v. a. bei Morbus Crohn). Bei Colitis ulcerosa ist häufig Blut erkennbar.

Labordiagnostik:
- **Stuhluntersuchung:** Um eine infektiöse Darmerkrankung auszuschließen, sind im Rahmen der Erstdiagnostik und auch bei Veränderung der Krankheitsaktivität Untersuchungen des Stuhls auf pathogene Keime notwendig. Calprotectin als Entzündungsmarker im Stuhl ist erhöht.
- **Blutuntersuchung:** Erhöhung von **BSG** und **CRP** sowie **Leukozytose** und **Thrombozytose** sprechen für einen akuten Schub. Auch der Eiweißstoffwechsel ist in dieser Phase deutlich gestört und hat ein erniedrigtes **Albumin** zur Folge. Eine **Eisenmangelanämie** liegt häufig vor, während ein Vitamin-B_{12}-Mangel nur selten nachweisbar ist.
- **Serologie:** Während bei der Colitis ulcerosa **pANCA** häufig positiv sind (V. a. PSC), finden sich beim Morbus Crohn in vielen Fällen **ASCA** (= Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper).

Apparative Untersuchungen (Abb. **E-5.7**):
- **Endoskopie:** Die **Ileokoloskopie** mit **Biopsien** ist für die Diagnosestellung unabdingbar und zeigt die typischen Veränderungen der Darmschleimhaut (makroskopische und histologische Befunde s. Tab. **E-5.3**). Da bei Morbus Crohn auch der obere Gastrointestinaltrakt betroffen sein kann, muss hier zusätzlich eine **ÖGD** (inkl. Biopsien) erfolgen. Die Erfahrung mit der Kapselendoskopie zeigt, dass „skip lesions“ im Dünndarm bei Morbus Crohn außerordentlich häufig sind, auch wenn die übrige Diagnostik nur einen Kolonbefall ergeben hat.

Diagnostik: Klinische Symptomatik, Labor und Endoskopie sind diagnoseführend.

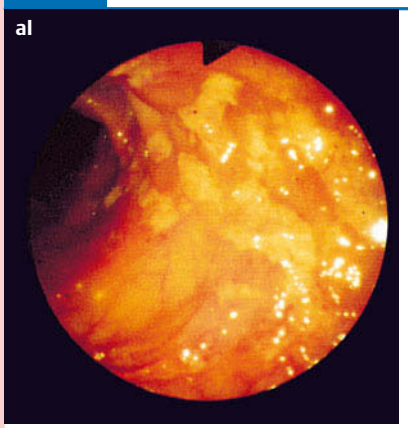
Körperliche Untersuchung:
- **Palpation des Abdomens:** Druckschmerz im Unterbauch
- **digital-rektale Untersuchung:** ggf. Infiltration des Analkanals, Fissuren, Fistel, Blut.

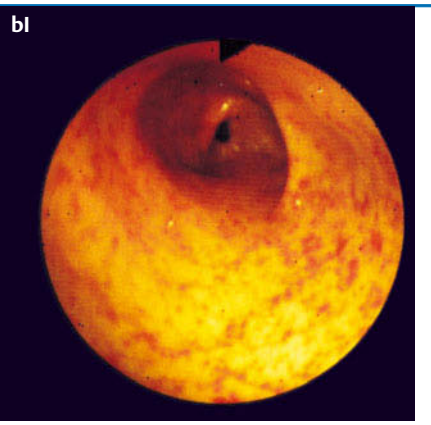
Labordiagnostik:
- **Stuhluntersuchung:** Ausschluss einer infektiösen Darmerkrankung.
- **Blutuntersuchung:** Erhöhung von CRP und BSG sowie Leukozytose, Thrombozytose und niedriges Albumin kennzeichnen den akuten Schub. Eine **Eisenmangelanämie** ist häufig.
- **Serologie: pANCA** bei Colitis ulcerosa (bei V. a. PSC), **ASCA** bei Morbus Crohn.

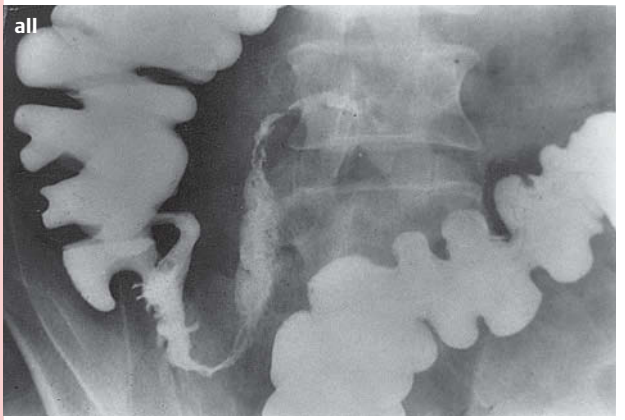
Apparative Untersuchungen : (Abb. **E-5.7**):
- **Endoskopie: Ileokoloskopie** mit **Biopsien**, bei Morbus Crohn auch **ÖGD** (makroskopische und histologische Befunde s. Tab. **E-5.3**).

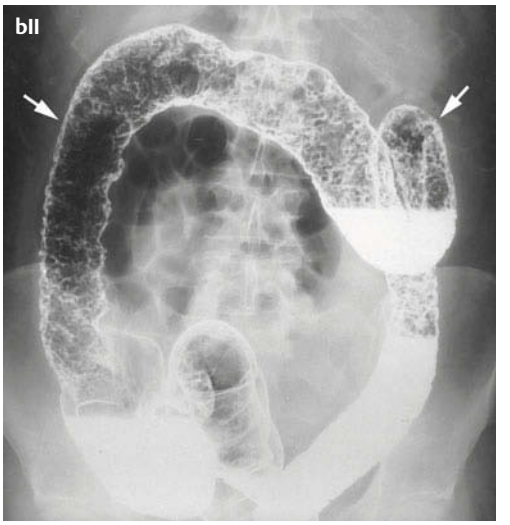
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

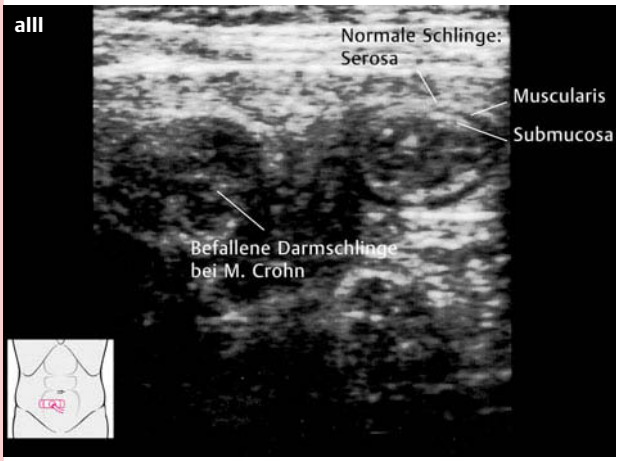
E-5.7 Diagnostik bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa











a Morbus Crohn:
I Koloskopie: Crohn-Ulzera in sonst unauffälliger Schleimhaut.
II Röntgen: Pflastersteinstruktur und Stenosierung.
III Sonografie: Aufhebung der Wandschichtung im befallenen Abschnitt. (aIII aus: Delorme S., Debus J., Jenderka K.-V.: Duale Reihe Sonografie, Thieme; 2012)

b Colitis ulcerosa:
I Koloskopie: kleine, diffuse Ulzerationen in hyperämischer Mukosa.
II Röntgen: sägezahnartige Ausziehung des Schleimhautreliefs (Pfeile). (bII aus: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2011)

- **Sonografie:** zur Erfassung von Darmwandverdickungen, Abzessen, Fisteln sowie Manifestationen an anderen Organen (z. B. PSC).
- **MRT nach Sellink**: Befall des Dünndarms, Abzesse, Fisteln, Stenosen.

- **Sonografie:** Sie kann zur Erfassung der Ausdehnung der Entzündungsprozesse und von Komplikationen eingesetzt werden; u. a. können damit Darmwandverdickungen, Abzesse, Fisteln sowie Manifestationen an anderen Organen (z. B. PSC) dargestellt werden. Die Sonografie wird bevorzugt zur Verlaufsbeobachtung des Morbus Crohn eingesetzt, um eine unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden.
- **MRT nach Sellink**: Mittel der Wahl bei Morbus Crohn zur Dünndarmdarstellung mit oraler Gabe von Mannitol zur Diagnostik von Abszessen, Fisteln und Stenosen. Das Röntgen-Enterklysma nach Sellink ist aufgrund der Strahlenbelastung nicht mehr zeitgemäß.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **Röntgenuntersuchung:** Für die Colitis ulcerosa spielt sie heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Pseudopolyposis, „Fahrradschlauch" bei Haustrenschwund). Eine Röntgenuntersuchung des Dünndarms im Doppelkontrast (Sellink) kann bei Morbus Crohn zur Beurteilung tiefer Dünndarmabschnitte oder auch des Dickdarms (z. B. bei erschwerter Endoskopie) hilfreich sein („Pflastersteinrelief", Stenosierungen). Sie wird heute jedoch zunehmend durch das **MRT** ersetzt. Bei Verdacht auf eine PSC ist eine ERCP oder MRCP hilfreich.

- **Röntgenuntersuchung:** Kaum Bedeutung bei Colitis ulcerosa (Pseudopolyposis, „Fahrradschlauch" bei Haustrenschwund). Kontrastdarstellung (**MRT-Sellink**) bei Morbus Crohn sinnvoll zur Beurteilung tiefer Dünndarmabschnitte oder des Dickdarms („Pflastersteinrelief", Stenosen).

► Merke. Nach Diagnosestellung des Morbus Crohn muss der **gesamte Verdauungstrakt** nach weiteren Manifestationen abgesucht werden.

► Merke.

Therapie: Zielsetzungen der Therapie sind die Beschwerden und die Entzündungsaktivität zu verringern, das Risiko eines erneuten Schubs zu reduzieren und dadurch die Lebensqualität zu erhalten.

Therapie: Zielsetzungen sind Beschwerden und Entzündungsaktivität zu verringern und erneute Schübe zu reduzieren.

► Merke. Während die **Colitis ulcerosa** letztendlich **durch Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage geheilt** werden kann, ist eine operative Heilung bei Morbus Crohn aufgrund seiner möglichen Manifestation im gesamten Magen-Darm-Trakt in der Regel nicht möglich.

► Merke.

- **Ernährung und supportive Therapie:** Eine spezifische Crohn- oder Colitisdiät gibt es nicht. Grundsätzlich sollten unverträgliche Speisen vermieden und auf eine normal ausgewogene Ernährung geachtet werden. Eine eventuelle Laktoseintoleranz (S. 549), ca. 30 % der Crohn-Patienten, sollte berücksichtigt werden. Mangelzustände bei Malabsorption (Blut, Eiweiß, Flüssigkeit, Elektrolyte, Mineralien, Vitamine etc.) sind auszugleichen. Bei schweren Schüben kann eine ballaststofffreie Flüssignahrung oder parenterale Ernährung notwendig werden.
- **Medikamentöse Therapie:** Bei CED richtet sich die Wahl des Medikamentes (Tab. **E-5.4**) und die Applikationsform (lokal: Suppositorien, Schaum, Klysmen; systemisch) nach der **Schwere**, dem **Verlauf** und dem **Befallsmuster** der Erkrankung (Morbus Crohn Tab. **E-5.5**, Colitis ulcerosa Tab. **E-5.6**). Suppositorien erreichen etwa 15 cm des Rektums; Schäume und Klysmen werden bei Sigma- und Colon-descendens-Befall eingesetzt.
- **chirurgische Therapie:**

Beim **Morbus Crohn** muss wegen starker Tendenz zu **postoperativen Rezidiven** (30–50 %) die Indikation zur chirurgischen Behandlung zurückhaltend gestellt und dabei so organerhaltend wie möglich vorgegangen werden („**minimal surgery**", z. B. Strikturoplastik). Etwa 25 % aller Patienten müssen sich im Verlauf ihrer Erkrankung einer Operation unterziehen. Dringliche Indikationen sind Komplikationen wie Perforation, toxisches Megakolon, schwere Blutungen oder akuter Ileus, zu den relativen Indikationen zählen Fisteln, Abszesse oder Stenosen.

- **Ernährung und supportive Therapie:** unverträgliche Speisen meiden und auf eine ausgewogene Ernährung achten, ggf. Laktoseintoleranz berücksichtigen. Bei Malabsorption Mangelzustände ausgleichen. Bei schweren Schüben ballaststofffreie Flüssignahrung oder parenterale Ernährung.

- **Medikamentöse Therapie:** Sie richtet sich nach der **Schwere**, dem **Verlauf** und dem **Befallsmuster** der Erkrankung (s. Tab. **E-5.5** und Tab. **E-5.6**).

- **chirurgische Therapie:**

Bei **Morbus Crohn** ist aufgrund **postoperativer Rezidive** (30–50 %) auf eine zurückhaltende Indikation und eine „**minimal surgery**" (z. B. Strikturoplastik) zu achten. Dringliche Indikationen sind Komplikationen wie Perforation, toxisches Megakolon, schwere Blutungen oder Ileus.

E-5.4 Medikamentöse Therapie CED

Wirkstoffgruppen	Eigenschaften
Salizylate (z. B. Mesalazin [5-ASA], Sulfasalazin, Osalazin)	**Wirkung:** leichte Entzündungshemmung **Nebenwirkungen:** interstitielle Nephritis, Pankreatitis; Sulfasalazin: Stevens-Johnson-Syndrom, megaloblastäre oder hämolytische Anämie, Leukozytopenie
Kortikosteroide (z. B. Budesonid, Prednison)	**Wirkung:** starke Entzündungshemmung **Nebenwirkungen:** z. B. Osteoporose, Hautatrophie, Akne (weniger Nebenwirkungen bei Budesonid)
Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Ciclosporin)	**Wirkung:** Unterdrückung des Immunsystems **Nebenwirkungen:** Blutbildveränderungen, allergische Reaktionen, Pankreatitis, medikamenteninduzierte Hepatitis. Cave: Kombination von AZA/6-Mercaptopurin mit Allopurinol
Biologicals **TNF-Antikörper** (z. B. Infliximab, Adalimumab) **Integrin-Antikörper** (z. B. Vedolizumab)	**Wirkung:** gezielte Blockade spezieller Entzündungsbotenstoffe (TNF-α) bzw. Hemmung der Anheftung von Entzündungszellen an die Darmwand über Integrine (Integrininhibitoren) **Nebenwirkungen:** Allergie, Reaktivierung einer Tuberkulose, HBV oder HCV, lymphoproliferative Erkrankungen (fraglich)
Antibiotika (z. B. Metronidazol, Ciprofloxacin)	**Wirkung:** Bekämpfung von Infektionserregern **Nebenwirkungen:** periphere Neuropathie
Antidiarrhoika (z. B. Loperamid)	**Wirkung:** symptomatische Durchfallbehandlung **Nebenwirkung:** Obstipation

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-5.5 Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn

▪ **akuter Schub** = typische Klinik (Abdominalschmerzen, unblutige Diarrhö) in Verbindung mit typischen Laborbefunden (BSG, CRP, Thrombozyten)	▪ **leichter bis mäßiger Schub: 5-ASA** oral, bei vorwiegend ileozäkalem Befall **Budesonid** oral; alternativ, bei Versagen oder bei proximalem Befall **Prednison** ▪ **schwerer Schub: Prednison** systemisch, bei häufigen Schüben zusätzlich **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** (Wirkbeginn nach 3 Monaten)
▪ **chronisch-aktiver Morbus Crohn** = persistierende oder rezidivierende Symptomatik über 6 Monate nach vorhergehender Therapie	▪ **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** langfristig (2. Wahl: Methotrexat) ▪ **TNF-Antikörper** (Kortikosteroide nur im Schub, keine Antibiotika)
▪ **Remissionserhaltung** Remission = fehlende klinische Zeichen und Symptome eines Morbus Crohn (Bauchschmerzen, Diarrhö, andere intestinale/extraintestinale Symptome)	▪ **Indikation:** keine generelle Indikation gegeben wie bei Colitis ulcerosa, insbesondere aber indiziert bei steroidabhängigem oder chronisch-aktivem Verlauf oder bei Fistelleiden und bei mehrfachen Crohn-Operationen im Vorfeld ▪ **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** (!) über 4–5 Jahre ▪ **Biologicals** (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab)

▶ Merke. Bei längerstreckiger Ileumresektion kann sich ein **Kurzdarm-Syndrom** entwickeln, z. B. chologene Diarrhö/Steatorrhö durch Verlust von Gallensäuren, Anämie durch Vitamin-B12-Mangel (S. 1175).

Bei **Colitis ulcerosa** kann durch **Kolektomie** kurativ operiert werden. Dringliche Indikationen sind schwere Blutungen, toxisches Megakolon oder therapeutisch nicht beeinflussbarer Verlauf. Es sollte eine totale **Proktokolektomie** mit **ileoanaler Anastomose** und kontinentem **Pouch** angestrebt werden.

Psychotherapie und **Selbsthilfegruppen** können sehr hilfreich sein.

Prognose: Beim **Morbus Crohn** in etwa normale Lebenserwartung.

Bei der **Colitis ulcerosa** liegt das Sterblichkeitsrisiko um den Faktor 1,7 höher als bei der Normalbevölkerung. Es ist abhängig von der Ausdehnung und Krankheitsdauer sowie vom Schweregrad der Erkrankung. Zur Früherfassung des Kolonkarzinoms werden ab dem 8. Erkrankungsjahr jährliche Koloskopien empfohlen.

Bei der **Colitis ulcerosa** stellt die **Kolektomie** eine kurative Therapiemöglichkeit dar. Sie ist bei schweren Blutungen, toxischem Megakolon und schwerer Erkrankung indiziert, die innerhalb von 5 Tagen durch konservative Maßnahmen nicht deutlich gebessert werden kann. Eine prophylaktische Kolektomie ist nur dann gerechtfertigt, wenn hochgradige Epitheldysplasien nachweisbar sind. Da das Rektum praktisch immer betroffen ist, muss eine totale **Proktokolektomie** mit **ileoanaler Anastomose** und kontinentem **Pouch** (Ersatzampulle) angestrebt werden.
Die **Psychotherapie** und Selbsthilfegruppen können sehr hilfreich sein.

Prognose: Die Lebenserwartung von Patienten mit **Morbus Crohn** ist nahezu normal.
Bei der **Colitis ulcerosa** hängt die Lebenserwartung von der Ausdehnung des chronischen Entzündungsprozesses ab. Bei ausschließlichem Rektumbefall ist die Prognose nicht eingeschränkt. Bei schweren Verlaufsformen versterben 4–6 % der Patienten im 1. Erkrankungsjahr, innerhalb von 5 Jahren 14–20 %. Eine frühzeitige Operation bei therapieresistentem Verlauf vermag die Letalität von 15–30 % auf annähernd 0 zu senken. Das toxische Megakolon ist durch eine Mortalität von 23–30 % gekennzeichnet. Insgesamt ist das Sterblichkeitsrisiko von Kolitispatienten 1,7-fach erhöht. Zur Früherfassung des Kolonkarzinoms werden ab dem 8. Erkrankungsjahr jährliche **Kontrollkoloskopien** mit der Entnahme von Stufenbiopsien aus dem Kolon gefordert.

Internet-Links: www.kompetenznetz-ced.de Kompetenznetz Darmerkrankungen oder www.dccv.de Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung

▶ Klinischer Fall. Bei einer heute 21-jährigen Patientin bestanden seit dem 14. Lebensjahr rezidivierende Schmerzen im rechten Unterbauch, die zunächst auf den Schulstress zurückgeführt wurden, später dann als „chronische Appendizitis“ interpretiert wurden.
Anlässlich einer Appendektomie bei geringgradiger Leukozytose und leichter CRP-Erhöhung wurde die Diagnose einer Ileitis terminalis gestellt. Die Patientin ist unter Therapie mit zunächst 5-ASA, dann Budesonid (initial 9 mg, dann für 2 Monate 6 mg) weitgehend beschwerdefrei.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-5.6 Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa

▪ **akuter Schub** = typische Klinik (blutige Diarrhö, Tenesmen) in Verbindung mit typischen Laborbefunden (BSG, CRP, Thrombozyten)	**distale Kolitis:** ▪ **leichter bis mittlerer Schub:** topisch **Aminosalizylate** (Zäpfchen bei Proktitis, Klysmen oder Schäume bei Proktosigmoiditis, Kombination mit oralen Aminosalizylaten bei Ausdehnung bis zur linken Flexur), evtl. zusätzlich **Steroide** (Budesonid, da weniger NW) zunächst topisch und bei Versagen oral ▪ **schwerer Schub:** orale **Steroide** + lokal **Mesalazin**, bei Versagen Dosissteigerung der Steroide **ausgedehnte Kolitis:** ▪ **leichter bis mittlerer Schub:** orale **Aminosalizylate**, evtl. zusätzlich orale **Steroide** ▪ **schwerer Schub:** parenterale Ernährung, systemische **Steroide** + orale **Aminosalizylate** (Cave: Kortikosteroide können eine Perforation maskieren).
▪ **fulminanter Schub** = klinische Symptomatik mit systemischer Beteiligung: häufige blutige Diarrhö, Fieber > 38,5 °C, reduzierter Allgemeinzustand, Gewichtsabnahme, Hb < 10 g/dl (< 6,21 mmol/l), Leukozytose, CRP > 45 mg/l, niedriges Albumin (< 30 g/l)	OP-Indikation? ansonsten systemische **Steroide** (i. v.), bei Kontraindikation **Ciclosporin A** (i. v.), Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, parenterale Ernährung
▪ **chronisch-aktiver Verlauf** = persistierende Symptomatik trotz medikamentöser Therapie, die zwar eine Besserung bringt, jedoch ohne vollständige und dauerhafte (< 2 Rezidive pro Jahr) Remission bleibt.	**Azathioprin**, bei Nebenwirkungen **6-Mercaptopurin** (Blutbild + Leberwerte regelmäßig kontrollieren!)
▪ **Remissionserhaltung** Remission = keine Diarrhö (nicht > 3 Stühle/d), kein sichtbares Blut im Stuhl, keine anderen intestinalen oder extraintestinalen Symptome	**Aminosalizylate** oral/rektal (je nach Befallsmuster) für mind. 2 Jahre in reduzierter Dosis (im Gegensatz zum Morbus Crohn verhindert eine Dauermedikation Rezidive weitgehend) bei Versagen: oral/rektale Kombinationstherapie mit **Aminosalizylaten**, Erhöhung der oralen Dosis oder **Azathioprin/6-Mercaptopurin** bzw. **Biologicals** (tnf- bzw. Integrin-Antikörper)

5.6 Divertikelkrankheit

5.6 Divertikelkrankheit

► Definition. Divertikel sind Ausstülpungen der Darmwand. Dabei unterscheidet man:

- **Pseudodivertikel:** Ausstülpungen nur der Schleimhaut (Mukosa und Submukosa) durch die Muscularis propria mit bevorzugter Lokalisation in Sigma und Colon descendens; meist multipel (Synonyme: Graser-Divertikel, falsche Divertikel, Pulsionsdivertikel)
- **echte Divertikel:** Ausstülpungen aller Wandschichten des Darmes mit bevorzugter Lokalisation in Zäkum und Colon ascendens; meist solitär.

Divertikulose beschreibt das Auftreten multipler Divertikel, bei Entzündung der Divertikel spricht man von **Divertikulitis**. Da die Differenzierung zwischen symptomatischer Divertikulose und einer protrahiert verlaufenden Divertikulitis mitunter schwierig ist, wird zunehmend nur noch von einer **Divertikelkrankheit** gesprochen.

► Definition.

Epidemiologie: Die Divertikulose ist eine häufige Zivilisationskrankheit, die im höheren Lebensalter zunehmend angetroffen wird. So weisen über 60-Jährige in bis zu 50 % multiple Divertikel auf, mitunter sogar im gesamten Kolon. Jeder vierte Divertikelträger erkrankt im Laufe seines Lebens an einer Divertikulitis.

Epidemiologie: Die Divertikulose ist eine häufige Zivilisationskrankheit, die im höheren Lebensalter zunehmend angetroffen wird. Ca. 25 % der Divertikelträger entwickeln eine Divertikulitis.

5.6.1 Divertikulose

5.6.1 Divertikulose

Ätiopathogenese: Kolondivertikel sind in der Regel Pseudodivertikel (Pulsionsdivertikel) und vorwiegend im **Sigma** lokalisiert. Sie entstehen bevorzugt an Schwachstellen der muskulären Darmwand, die sich an den Gefäßdurchtrittsstellen finden. Eine **Erhöhung des intraluminalen Drucks** durch ballaststoffarme Kost oder chronische Obstipation sowie eine (altersbedingte) **Muskel**- und **Bindegewebeschwäche** der Darmwand provozieren die Mukosaausstülpungen durch die Schwachstellen.

Ätiopathogenese: Meist liegen Pseudodivertikel vor, die vorwiegend im Sigma lokalisiert sind. **Erhöhung des intraluminalen Drucks** sowie **Muskel**- und **Bindegewebeschwäche** führen zu Mukosaausstülpungen an Schwachstellen der Darmwand.

Klinik: Häufig wird eine Divertikulose als Zufallsbefund erhoben. Bei etwa 50 % der Patienten finden sich Symptome eines Colon irritabile: intermittierende oder konstante **Schmerzen im linken Unterbauch**, Stuhlunregelmäßigkeiten mit Obstipation und/oder Dirarrhö sowie eine druckschmerzhafte Walze im linken Unterbauch. Ob

Klinik: Häufig handelt es sich um einen Zufallsbefund. In 50 % finden sich Symptome eines Reizkolons mit **Schmerzen im linken Unterbauch**, **Obstipation** und/oder **Diarrhö**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

ein langjährig bestehendes Reizkolon (S. 558) zu einer Divertikulose prädisponiert, ist umstritten. Träger von Divertikeln können parallel auch Gallensteine und eine axiale Hiatushernie aufweisen (Saint-Trias).

Komplikationen: Divertikulitis, Blutung und Perforation.

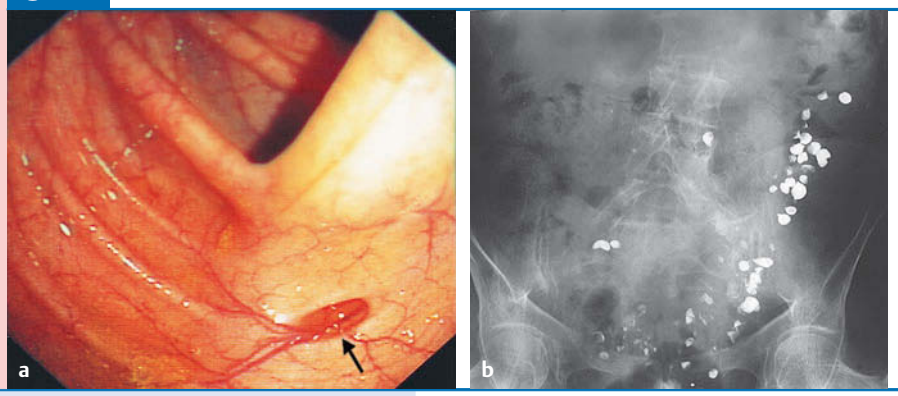
Komplikationen: Divertikulitis (S. 570), profuse Blutungen (bei der Divertikelblutung rupturiert ein arteriosklerotisch verändertes Gefäß im Divertikel) und spontane Perforationen (besonders beim Zäkumdivertikel).

Diagnostik: Divertikel lassen sich **endoskopisch** und **radiologisch** darstellen. Die asymptomatische Divertikulose ist häufig ein Zufallsbefund in der Endoskopie (Abb. **E-5.8**).

Bei Blutungen kann eine **Angiografie** indiziert sein.

Diagnostik: Divertikel lassen sich **endoskopisch** und **radiologisch** darstellen. Eine asymptomatische Divertikulose ist häufig ein Zufallsbefund in der Endoskopie. Der Kolonkontrasteinlauf ist mittlerweile obsolet, vor allem bei Verdacht einer Divertikulitis (Abb. **E-5.8**).
Bei einer massiven Divertikelblutung kann eine **Angiografie** erforderlich sein.

E-5.8 Sigmadivertikel (a) und Kolondivertikel (b)



a Blandes Sigmadivertikel mit Schleimhautgefäßen (Pfeil). Bei der Divertikelblutung rupturiert ein arteriosklerotisch verändertes Gefäß im Divertikel.
b Mit Kontrastmittel gefüllte Kolondivertikel im Bereich von Colon descendens und Sigma.

Differenzialdiagnose: Morbus Crohn, Kolonkarzinom, Reizdarmsyndrom oder gynäkologische Erkrankungen.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch ist an einen Morbus Crohn (S. 561), ein Kolonkarzinom (S. 575), aber auch an ein Reizdarmsyndrom (S. 558) oder gynäkologische Erkrankungen zu denken.

Therapie: Es werden eine **ballaststoffreiche Kost** bzw. **kolloidale Laxanzien** zur Stuhlregulierung und Verhinderung von Komplikationen empfohlen. Bei bestehenden Schmerzen können **Anticholinergika** gegeben werden. Ein operatives Vorgehen ist primär nicht indiziert, kann aber bei Komplikationen erforderlich werden.

Therapie: Im Allgemeinen werden eine **ballaststoffreiche Kost** bzw. **kolloidale Laxanzien** empfohlen, um durch einen weicheren Stuhlgang Komplikationen durch Stuhlretention in den Divertikeln zu vermeiden. Bei bestehenden Schmerzen können **Anticholinergika** oder **Spasmolytika** (z. B. Mebeverinhydrochlorid) gegeben werden. Eine operative Intervention ist primär nicht erforderlich, solange es nicht zu divertikulitischen Komplikationen (S. 570) gekommen ist. Massive Blutungen (3–5 %) können nach Versagen der konservativen Therapie (z. B. Vasokonstriktiva, endoskopische Gefäßkoagulation) eine Hemikolektomie erforderlich machen.

Prognose: Die unkomplizierte Divertikulose hat eine gute Prognose.

Prognose: Die unkomplizierte Divertikulose hat eine gute Prognose. Bei etwa 25 % der Patienten mit Blutung muss mit Rezidivblutungen gerechnet werden. 10–25 % der Divertikelträger entwickeln eine Divertikulitis.

5.6.2 Divertikulitis

5.6.2 Divertikulitis

Ätiopathogenese: Retention und Eindickung von Kot (Kotsteine) in den Divertikeln führt zu einer Entzündung im peridivertikulären Gewebe (**Peridivertikulitis**). Eine Ausdehnung auf die Umgebung ist möglich (Abszesse, Fisteln, Perforation). Letzteres wird als Perikolitis bezeichnet.

Ätiopathogenese: Die Divertikulitis ist die häufigste Komplikation der Divertikulose. Sie entsteht nach Retention und Eindickung von Kot (Kotsteine) in den Divertikeln, die zu Drucknekrosen mit nachfolgender Entzündung der Divertikel und im peridivertikulären Gewebe (**Peridivertikulitis**) führen. Der Entzündungsprozess kann auf die Umgebung übergreifen und je nach Ausdehnung zu Stenosen, Abszessen, Fisteln oder Perforation führen.

Klinik: Typisch ist die sog. **„Linksseitenappendizitis“**: linksseitige Unterbauchschmerzen mit umschriebener Peritonitis, Fieber, erhöhte Entzündungsparameter.

Klinik: Kennzeichnend für eine akute Divertikulitis ist die sog. **„Linksseitenappendizitis“**: linksseitige Unterbauchschmerzen mit umschriebener Peritonitis, Fieber, erhöhte Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, BSG). Nicht selten ist ein walzenförmiger Tumor tastbar.

Komplikationen der Divertikulitis zeigt Abb. **E-5.9**.

Komplikationen: Die Divertikulitis ist ein hoch akutes Krankheitsbild mit zum Teil lebensgefährlichen Komplikationen (Abb. **E-5.9**):

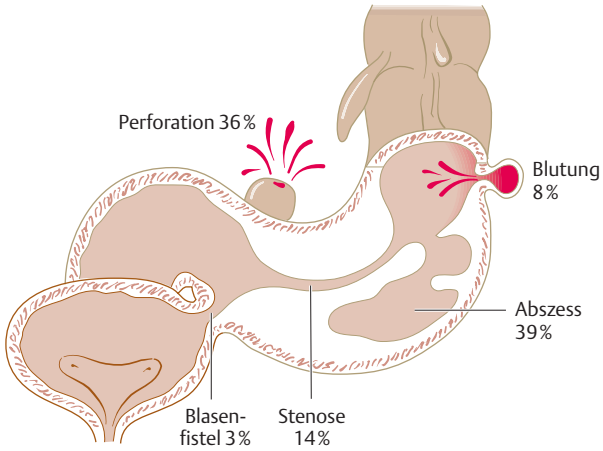
- **Abszess:** druckschmerzhafte Resistenz im linken Unterbauch mit ausgeprägter Leukozytose und septischen Temperaturen, evtl. Vorliegen weiterer Sepsiszeichen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-5.9 Komplikationen der Divertikulitis

E-5.9



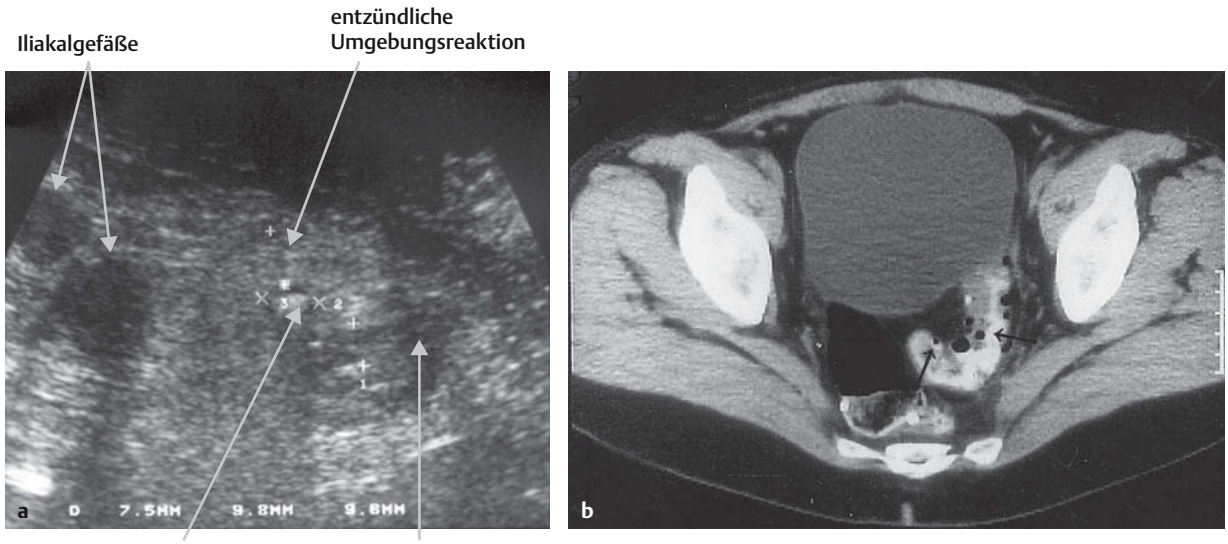
(aus: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)

- **Perforation, Peritonitis:** Meist handelt es sich um eine gedeckte Perforation. Freie Luft im Abdomen oder eine diffuse Peritonitis weisen auf eine offene Perforation hin.
- **Stenose:** Je nach Ausprägung der Stenose finden sich Subileus- bis Ileuszeichen.
- **Blutung:** Eine Blutung bei Divertikulitis ist sehr selten und häufig selbstlimitierend (ca. 90 %).
- **Fistelbildung:** z. B. in Blase (Pneumaturie, therapieresistente Harnwegsinfekte, Dysurie), Vagina oder Dünndarm.

Diagnostik: Neben der laborchemischen Untersuchung (klassische Entzündungsparameter) sind heute diagnostische Methoden der Wahl die **Sonografie** (Abb. **E-5.10a**), mit der sich das Wandödem, ggf. eine Abszessbildung und freie Flüssigkeit (bei Perforation) darstellen lassen sowie das **CT-Abdomen**. Hiermit lassen sich Wandverdickung, Abszesse und ggf. weitere parakolische und extraluminale Veränderungen nachweisen (Abb. **E-5.10b**). Die Sonografie besitzt bei akuter, unkomplizierter Divertikulitis die gleiche Sensitivität wie die CT und stellt das diagnostische Mittel der Wahl dar. Eine **Röntgen-Abdomenleeraufnahme** kann initial bei Verdacht eines akuten Abdomens zum Ausschluss einer Perforation oder eines Ileus erfolgen. Der Kolonkontrasteinlauf bei Divertikulitis ist mittlerweile obsolet und wird nicht mehr empfohlen.

Diagnostik: Mittel der Wahl ist bei akuter, unkomplizierter Divertikulitis die **Sonografie.** Alternativ die **CT**. Initial kann eine **Röntgen-Abdomenleeraufnahme** bei Verdacht eines akuten Abdomens erfolgen (Hinweis auf Perforation oder Ileus?).

E-5.10 Divertikulitis



a Im Sonogramm.
b Im CT.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die **Rektosigmoidoskopie** zeigt eine Passagestörung oder ödematös gequollene Falten. Sie dient in erster Linie dem Ausschluss eines Kolonkarzinoms.

Die **Endoskopie** (Rektosigmoidoskopie) dient in erster Linie dem Ausschluss eines Kolonkarzinoms; die Divertikulitis lässt sich nur indirekt anhand einer Passagestörung oder ödematös gequollener Falten vermuten.

▶ Merke.

▶ Merke. Aufgrund der Perforationsgefahr sollte die Endoskopie erst nach Abklingen des akuten entzündlichen Schubes durchgeführt werden.

Differenzialdiagnose: Kolonkarzinom (Tab. **E-5.7**), Morbus Crohn, ischämische und aktinische Kolitis.

Differenzialdiagnose: In erster Linie ist an ein Kolon- bzw. Sigmakarzinom (Tab. **E-5.7**), den Morbus Crohn sowie eine ischämische oder aktinische Kolitis zu denken.

E-5.7

E-5.7 Differenzialdiagnose Divertikulitis – Kolonkarzinom anhand der Kontrastmitteldarstellung

Divertikulitis	Kolonkarzinom
▪ lange Stenose, konisch verlaufend	▪ kurze Stenose mit überhängendem Rand
▪ erhaltenes Schleimhautrelief	▪ zerstörtes Schleimhautrelief
▪ veränderliches Bild.	▪ konstantes Bild.

Therapie: Bei leichter Divertikulitis können ambulant **Antibiotika** eingesetzt werden.

Therapie: Die akute unkomplizierte Sigmadivertikulitis ohne Risikofaktoren (Fieber, Leukozytose, CRP, abdominelle Schmerzen, Perforation) wird ambulant und ggf. ohne Antibiotika behandelt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (s. o.) für einen komplizierten Verlauf (Abszess, Blutung, Perforation) sollte eine stationäre antiinfektive Behandlung erfolgen. Geeignete Antibiotika sind: Gyrasehemmer, Cephalosporine, Ampicillin und Metronidazol. Bei chronischer Divertikulitis kann ein Behandlungsversuch mit Mesalazin unternommen werden.

Nulldiät und **parenterale Ernährung** dienen der Ruhigstellung des Darms.

Bei Therapieresistenz oder Komplikationen ist ein **operativer Eingriff** erforderlich (Indikationen s. Tab. **E-5.8**).

Ziel der Therapie ist zunächst die Ruhigstellung des Darmes durch **Nulldiät** und **parenterale Ernährung**.

Nur in 15–30 % ist wegen Therapieresistenz oder Komplikationen wie Abszess, Ileus oder Fistelbildung ein **operativer Eingriff** erforderlich (Indikationen s. Tab. **E-5.8**). Notfalleingriffe wegen Perforation oder Blutung sind mit einer Letalität von über 50 % belastet. Im Allgemeinen wird eine elektive chirurgische Behandlung 2–3 Monate nach komplizierter Divertikulitis empfohlen (Letalität bei 1–2 %). Die ursprüngliche Empfehlung zur elektiven Sigmaresektion nach dem 2. Schub einer unkomplizierten Divertikulitis ist mittlerweile obsolet und gilt nur für Risikopatienten.

E-5.8

E-5.8 Operationsindikationen bei Divertikulitis

absolute Indikation (dreizeitige Operation)	▪ Peritonitis ▪ Perforation.
dringliche Indikation (2-zeitige Operation)	▪ Fisteln ▪ Divertikulitistumor.
relative Indikation (1-zeitige Operation)	▪ rezidivierende Divertikulitis

Prognose: Die unkomplizierte Divertikulitis hat eine gute Prognose, bei Komplikationen beträgt die Letalität 2 %.

Prognose: Die unkomplizierte Divertikulitis hat eine gute Prognose. Die komplizierte Divertikulitis hat eine Letalität von 2 %. Bei 25 % aller Divertikelblutungen muss mit Blutungsrezidiven gerechnet werden.

5.7 Polypen und Polyposis coli

5.7 Polypen und Polyposis coli

▶ Definition.

▶ Definition. Der Begriff **Polyp** beschreibt im Allgemeinen eine kugelig ins Darmlumen vorspringende Vorwölbung der Schleimhaut, die solitär oder multipel auftreten kann. Von einer **Polyposis** spricht man bei einem Auftreten von in der Regel über 100 Polypen, die meist auf hereditärer, seltener auf erworbener Basis entstehen.

Einteilung und Pathologie: Histologisch unterscheidet man **neoplastische** (95 %) und **nicht-neoplastische** (5 %) Polypen (Tab. **E-5.9**). Etwa 90 % aller Kolonpolypen sind **Adenome**, die aufgrund ihres Entartungsrisikos in ein Kolonkarzinom übergehen können (**Adenom-Karzinom-Sequenz**). Das **Entartungsrisiko** hängt dabei vom histologischen Aufbau, der Wuchsform und der

Einteilung und Pathologie: Histologisch unterscheidet man **neoplastische** (95 %) von **nicht neoplastischen** (5 %) Polypen (Tab. **E-5.9**). Größte Bedeutung kommt dabei den Adenomen zu. Etwa 90 % aller Kolonpolypen sind **Adenome**, die als Neoplasie ein Entartungsrisiko in sich tragen. Die **Adenom-Karzinom-Sequenz** (Dysplasie-Karzinom-Sequenz) spielt dabei eine wesentliche Rolle, da sich ca. 95 % aller Kolonkarzinome auf dem Boden eines bestehenden Adenoms entwickeln. Erst wenn die Tumorzellen die Muscularis mucosae durchbrochen haben und in die Submukosa (mit Lymphgefäßen) eingedrungen sind, spricht man von einem Karzinom. Man kann davon ausgehen, dass ca

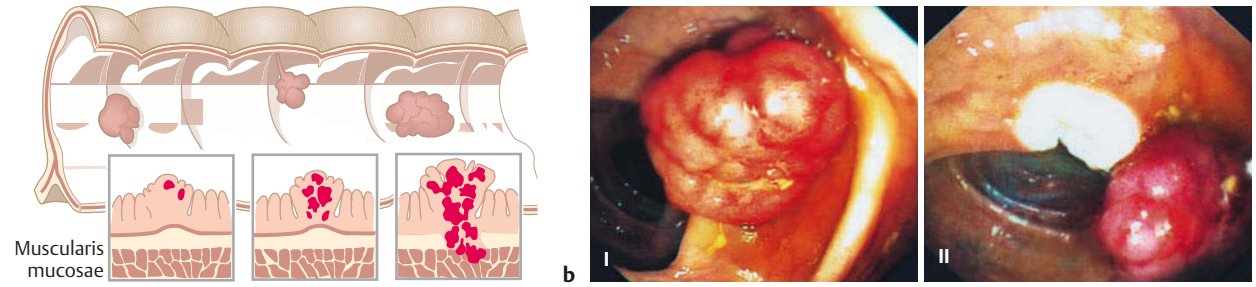
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-5.9 Einteilung der Kolonpolypen

Typ	Formen, Histologie	Entartungsrisiko
neoplastische Polypen (95 %)	**epithelial:** Adenome (Abb. **E-5.11a**)	
	▪ tubulär (am häufigsten)	5 %
	▪ tubulovillös (Abb. **E-5.11b**)	10 %
	▪ villös	20–40 %
nicht neoplastische Polypen (5 %)	**entzündliche** Polypen (z. B. bei Colitis ulcerosa)	0 %
	juvenile Polypen	0 %
	Hamartome (z. B. bei Peutz-Jeghers-Syndrom)	0 %
	hyperplastische Polypen (8 % werden nach neuen Erkenntnissen als sessile serratierte Adenome [SSA] bezeichnet mit Progressionspotenzial zum Karzinom bei > 1 cm und rechtsseitiger Lokalisation)	?

E-5.11 Adenom-Karzinom-Sequenz (a) und endoskopische Befunde von Kolonpolypen (b)



a Schematische Darstellung der **Adenom-Karzinom-Sequenz**.
b **Tubulovillöses Adenom** des Sigmas (I) und Z. n. Abtragung des Adenoms (II) mittels Diathermieschlinge (die weiße Nekrose markiert den Abtragungsrand der Polypektomie).

hängt dabei vom histologischen Aufbau, (tubulös, villös, tubulovillös) der Wuchsform, (gestielt, breitbasig) und der Größe des Adenoms ab.

► Merke. Ein Adenom ist eine benigne epitheliale Neoplasie, welche auf die Mukosa beschränkt ist. Bei Durchbruch durch die Muscularis mucosae in die Submukosa liegt ein Adenokarzinom (Karzinom) vor. **Villöse** Adenome entarten häufiger als tubuläre, **breitbasig** aufsitzende Polypen sind eher maligne als gestielte. Bei einem Durchmesser **> 1 cm** beginnt die Gefahr einer malignen Entartung und bei > 2 cm lässt sich in 12–40 % ein invasives Karzinom nachweisen.

► Merke.

► Exkurs. **Adenom-Karzinom-Sequenz:** Sie besagt, dass sich das Adenom über die Dysplasie zum Karzinom entwickelt.
Die Adenom-Karzinom-Sequenz beruht nach dem Stufenmodell von Vogelstein auf 3 Schritten:
1. Mutationen im APC-(adenomatous polyposis coli)Tumorsuppressor-Gen führen zur Entstehung von adenomatösen Polypen.
2. Während des Adenomstadiums Auftreten von onkogenen K-ras-Mutationen.
3. Mutationen der Gene p53 und Deletionen auf dem Chromosom 18q führen zur malignen Entartung.

► Exkurs.

Zu den wichtigsten intestinalen **Polyposis-Syndromen** (Tab. **E-5.10**) zählt die **familiäre adenomatöse Polyposis** (**FAP**), die autosomal-dominant vererbt wird. Varianten sind das Gardner-Syndrom (zusätzlich Osteome, Fibrome, Lipome, Epidermoidzysten) und das Turcot-Syndrom (zusätzlich Glioblastome, Medulloblastome).

Die **familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)** wird autosomal-dominant vererbt.

► Merke. Die FAP gilt als **obligate Präkanzerose** mit einem Entartungsrisiko von 80–100 % bis zum 40. Lebensjahr.

► Merke.

Das **Peutz-Jeghers-Syndrom**, ebenfalls autosomal-dominant vererbt, ist durch hamartomatöse Polypen gekennzeichnet, die zu rezidivierenden Invaginationen neigen, aber nicht maligne entarten (Pigmentfleckenpolypose, s. Tab. **E-5.10**). Die **juvenile Polypose** macht sich bereits im Kindesalter durch Blutungen bemerkbar.

Das **Peutz-Jeghers-Syndrom** ist durch hamartomatöse Polypen gekennzeichnet. Die **juvenile Polypose** macht sich bereits im Kindesalter durch Blutungen bemerkbar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-5.10 Intestinale Polyposis-Syndrome

Krankheitsbild	gastrointestinale Manifestation	extraintestinale Manifestation
familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) autosomal-dominant (Mutation des APC-Tumorsuppressorgens)	▪ Polypose des Kolons, selten Adenome in Magen, Duodenum (Karzinomrisiko fast 100 %) ▪ in 50 % Drüsenkörperzystenpolypose des Magens (harmlos).	▪ Epidermoidzysten und Osteome (**Gardner-Syndrom**) ▪ Glio- und Medulloblastome (**Turcot-Syndrom**) ▪ CHRPE = **c**ongenitale **H**ypertrophie des **r**etinalen **P**igment-**e**pithels (85 %).
Cronkhite-Canada-Syndrom erworben („sporadisch")	▪ generalisierte gastrointestinale Polypose ▪ therapierefraktäre Diarrhöen mit Elektrolytverlusten.	▪ Hyperpigmentierungen (v. a. Arme) ▪ Alopezie ▪ Nageldystrophien.
familiäre juvenile Polyposis*	▪ Blutung, Invagination, Obstruktion, Kolonkarzinom	
Peutz-Jeghers-Syndrom* autosomal-dominant	▪ Dünndarmpolypen, seltener Magen und Kolon (Karzinomrisiko 2–3 %) ▪ häufig Invaginationen (kolikartige Abdominalschmerzen), evtl. Ileus.	▪ Pigmentflecken (perioral, Lippen-/Wangenschleimhaut) ▪ Mamma-, Ovarial-, Hoden-, Pankreas-, Gallenblasen-, Gallengangskarzinom.
Cowden-Syndrom* autosomal-dominant	▪ intestinale Polypose (besonders Kolon)	▪ Papeln im Gesicht (Tricholemmome), an Händen und Füßen ▪ Mundschleimhautpapillome ▪ hamartöse Tumoren (v. a. Mamma, Schilddrüse; Karzinomrisiko bei Frauen bis 50 %).

*zählen zu den hamartomatösen Polyposis-Syndromen

Epidemiologie: Mit zunehmendem Lebensalter findet man tubuläre Adenome. Die FAP hat eine Häufigkeit von 1: 8000.

Epidemiologie: Mit zunehmendem Lebensalter findet man tubuläre Adenome (bei > 60-Jährigen in etwa 15 %). In 90 % handelt es sich um Solitärpolypen, in 10 % finden sich zwei oder mehr Polypen. Die FAP hat eine Häufigkeit von 1: 8000. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Ätiopathogenese: Neben einer **genetischen** Fixierung sind **Umweltfaktoren** (Ernährung) von Bedeutung.

Ätiopathogenese: Die Neigung zur Entwicklung von Adenomen scheint **genetisch** fixiert zu sein, wobei **Umweltfaktoren** (Ernährung) von wesentlicher Bedeutung sind. Alkohol, Rauchen, Mangel an körperlicher Aktivität, Übergewicht, Verzehr von rotem Fleisch und Vitaminmangel kommen hier infrage.

Klinik: Polypen (Adenome) sind meist **symptomlos**, sie können sich durch okkulte oder sichtbare **Blutungen** bemerkbar machen. Villöse Adenome können zu Diarrhö und Hypokaliämie führen.

Klinik: Polypen (Adenome) sind meist **symptomlos** und werden oft durch Zufall im Rahmen einer Koloskopie endeckt. Bevorzugte Lokalisation sind Rektum und Sigma. Größere Polypen können sich durch okkulte oder sichtbare **Blutungen** bemerkbar machen. Villöse Adenome von über 5 cm Durchmesser (v. a. in Rektum und Sigma) können aktiv Natrium, Kalium, Eiweiß und Wasser sezernieren und somit zu einer massiven Diarrhö mit Exsikkose und Hypokaliämie führen.

Bei der **FAP** kommt es um das 20. Lebensjahr zu Durchfällen mit Blutbeimengungen. In 85 % der Patienten liegt eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) vor.

Bei der **FAP** beginnen die Durchfälle mit Blutbeimengungen um das 20. Lebensjahr. Extraintestinale Veränderungen (Gardner-, Turcot-Syndrom, Tab. **E-5.10**) können zunächst im Vordergrund stehen. In 85 % liegt eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) vor, die zwar ein harmloser Befund des Augenhintergrundes ist, aber auch zur Identifizierung von betroffenen Familienangehörigen herangezogen werden kann.

Diagnostik: Polypen können bei entsprechender Symptomatik **endoskopisch** diagnostiziert werden. Grundsätzlich muss das **gesamte Kolon** auf weitere Adenome untersucht werden.

Diagnostik: Polypen des Dickdarms werden häufig im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen (positiver Haemoccult-Test, Koloskopie) gefunden. Die Koloskopie erlaubt im gleichen Arbeitsgang die therapeutische Polypektomie. Grundsätzlich sollte bei Diagnose eines Adenoms das **gesamte Kolon** auf weitere Adenome untersucht werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine **Probebiopsie** ist wenig aussagekräftig, da sie nicht alle Anteile des Polypen erfassen kann. Gefordert wird die Biopsie in toto (**Polypektomie**), weil eine prognostische Aussage (schwere Dysplasie oder Karzinom) nur bei subtiler Aufarbeitung des ganzen Polypen in Stufenschnitten möglich ist.

Eine **FAP** wird bei endoskopischem Nachweis von > 100 Polypen und histologischem Adenomnachweis gestellt. Nach Diagnosesicherung muss auch im **oberen Verdauungstrakt** nach Adenomen gesucht werden.

Charakteristisch für die FAP ist das Auftreten von hunderten von Polypen des Kolons und Rektums. Die Diagnose **FAP** wird bei endoskopischem Nachweis > 100 Polypen und histologischem Adenomnachweis gestellt. Zur primären **Diagnosesicherung** einer **FAP** werden neben der Endoskopie auch Untersuchungen wie molekulargenetische Untersuchung (APC-Gen), ophthalmologische Fundoskopie, Kieferpanorama-Aufnahme (Osteome) du

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Nach Sicherung der Diagnose **FAP** muss auch der **obere Verdauungstrakt** endoskopisch untersucht werden, da sich dort häufig Adenome nachweisen lassen.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose der verschiedenen Polyposeformen ist auf assoziierte Erkrankungen (Tab. **E-5.10**) zu achten.

Differenzialdiagnose: Auf assoziierte Erkrankungen muss geachtet werden (Tab. **E-5.10**).

Therapie: Ziel der Therapie ist die Entfernung des Polypen. Tubuläre Adenome mit einem Durchmesser < 5 mm werden mit der Zange, mit einem Durchmesser > 5 mm mit der Diathermieschlinge **endoskopisch** abgetragen (Abb. **E-5.12**). Bei breitbasig aufsitzenden villösen Adenomen mit einem Durchmesser von < 2 cm kann eine **endoskopische Mukosaresektion (EMR)** durchgeführt werden. Diese kann als En-bloc-Resektion (komplett) oder als mehrfache Resektion (Piecemeal-Technik) erfolgen. Alternativ kann bei größeren Polypen eine **endoskopische Submukosadissektion (ESD)** durchgeführt werden, die jedoch ein deutlich höheres Perforationsrisiko aufweist. Endoskopisch nicht zugängliche Polypen müssen chirurgisch operiert werden. Eine **endoskopische Vollwandresektion (FTRD)** als Alternative zur OP wird derzeit in Studien überprüft.

Therapie: Tubuläre Adenome werden **endoskopisch** abgetragen (Abb. **E-5.12**). Bei breitbasig aufsitzendem villösem Adenom mit einem Durchmesser < 2 cm kann eine **endoskopische Mukosaresektion (EMR)** oder **endoskopische Submukosadissektion (ESD)** erfolgen.

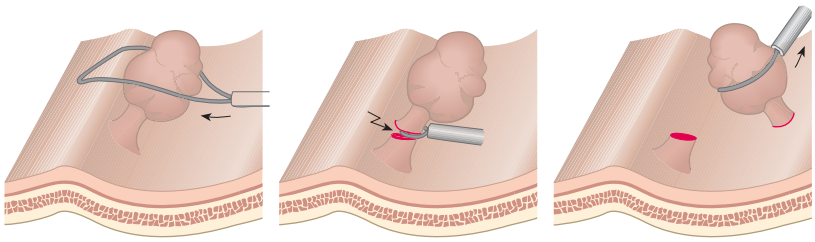
Findet sich bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung des abgetragenen Polypen eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Adenokarzinom, sind keine weiteren therapeutischen Maßnahmen erforderlich, wenn die Abtragung im Gesunden erfolgte und/oder es sich um ein „Low-Risk-Adenokarzinom" (G1–2, L0) ohne Gefäßeinbruch handelt. Bei einem „High-Risk-Adenokarzinom" (G3–4) muss in jedem Fall operiert werden, auch wenn die Abtragung im Gesunden erfolgte.

Ein im Gesunden abgetragener Polyp bedarf keiner weiteren Therapie.

Bei der **FAP** ist eine **totale Proktokolektomie** mit Anlage eines ileoanalen Pouches im jungen Erwachsenenalter indiziert, auch wenn noch keine Malignitätskriterien vorliegen. Bei den übrigen Polyposeformen werden vereinzelt stehende Polypen endoskopisch entfernt.

Bei der **FAP** ist eine **totale Proktokolektomie** im jungen Erwachsenenalter indiziert.

E-5.12 Endoskopische Polypektomie mit Diathermieschlinge



E-5.12

Prognose und Prophylaxe: Die Tumorverdopplungszeit des tubulären Adenoms beträgt 10–15 Jahre. Lokalrezidive treten nach unvollständiger Polypektomie auf.

Nach kompletter endoskopischer Abtragung von 1–2 neoplastischen Adenomen < 1 cm sollten **endoskopische Kontrolluntersuchungen** nach 5 Jahren, bei Abtragung von mehr als 2 Adenomen bzw. Adenomen ≥ 1 cm oder villösen Adenomen nach 3 Jahren durchgeführt werden.

Prognose und Prophylaxe: Lokalrezidive treten nur nach unvollständiger Polypektomie auf.

Nach Adenomabtragung **endoskopische Kontrolluntersuchungen**.

Bei der **FAP** weisen 60 % aller Patienten bei Diagnosestellung bereits ein Karzinom auf, das die weitere Prognose bestimmt. Durch regelmäßige **Früherkennungsuntersuchungen** ab dem 10. Lebensjahr bei Familienangehörigen lässt sich diese Rate auf 12,5 % senken. Dazu gehören molekulargenetische (APC-Gen) und ophthalmologische Untersuchung, Kieferpanorama-Aufnahme (Osteome) und Koloskopien. Eine besondere Bedeutung kommt heute auch der Gastroskopie zu, da mehr FAP-Patienten an einem Magenkarzinom oder periampullären Karzinom sterben als an den Folgen der Kolonerkrankung.

Da bereits 60 % der **FAP-Patienten** bei Diagnosestellung ein Kolonkarzinom aufweisen, sollten bei erstgradigen Familienangehörigen ab dem 10. Lebensjahr **Früherkennungsuntersuchungen** durchgeführt werden (molekulargenetische Untersuchung, Fundoskopie, Kieferpanorama, Koloskopien).

5.8 Kolorektales Karzinom

5.8 Kolorektales Karzinom

▶ **Definition.** Es handelt sich um einen malignen Tumor, der von der Dickdarmschleimhaut ausgeht. In den überwiegenden Fällen liegt ein Adenokarzinom vor.

▶ Definition.

Epidemiologie: Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten Malignome der westlichen Welt. Bei Frauen ist es nach dem Mammakarzinom das zweithäufigste Karzinom, bei Männern steht es nach Bronchial- und Prostatakarzinom an dritter Stelle. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren.

Epidemiologie: Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten Malignome der westlichen Welt (bei Frauen zweithäufigstes, bei Männern dritthäufigstes Karzinom).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Lokalisation: 80 % aller Dickdarmkarzinome sind im Rektosigmoid lokalisiert. 10 % können digital ertastet werden.

Lokalisation: 60 % der Karzinome sind im Rektum, 20 % im Sigma, 10 % im Zäkum bzw. Colon ascendens und 10 % im übrigen Kolon lokalisiert. In den letzten Jahren ist eine Verlagerung aus dem Rektosigmoid in höhergelegene Abschnitte zu beobachten. 10 % aller Karzinome können mit Hilfe der digital rektalen Untersuchung (DRU) ertastet werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Unterscheidung zwischen Rektum- und Kolonkarzinom kann endoskopisch (starres Rektoskop) ermittelt werden: Als **Rektumkarzinome** gelten Tumoren, deren unterer (aboraler) Rand bis **16 cm** von der Anokutanlinie entfernt ist.

Klassifikationen: Das kolorektale Karzinom wird anhand der UICC/TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien eingeteilt (Tab. **E-5.11**).

Klassifikationen: Das kolorektale Karzinom wird anhand der UICC/TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien eingeteilt (TNM = Einteilung anhand der anatomischen Ausbreitung des Tumors, UICC = Einteilung anhand der prognostischer Kriterien). Tab. **E-5.11** stellt die verschiedenen Klassifikationen einander gegenüber.

E-5.11 Stadieneinteilungen und stadiengerechte Therapie des kolorektalen Karzinoms

TNM-System	UICC	Definition	Therapie
$T_{is}N_0M_0$	0	Carcinoma in situ intraepithelial	Koloskopie mit Polypektomie, endoskopische EMR oder ESD, eine Operation nur bei IEN mit „high-risk“
$T_{1-2}N_0M_0$	I	Infiltration der Mukosa (T_1) bzw. Infiltration der Muscularis propria – nicht weiter (T_2)	Bei T_1-Tumoren ist eine Koloskopie mit Polypektomie, EMR oder ESD möglich. Ansonsten Operation unter kurativer Zielsetzung: Kolonkarzinom: En-bloc-Resektion des tumortragenden Darmabschnitts mit regionaler Lymphadenektomie. Rektumkarzinom: abhängig von Lokalisation anteriore Rektumresektion mit Mesorektumexstirpation, transanale Lokalexzision, abdominoperineale Rektumexstirpation
$T_{3-4}N_0M_0$	II	Infiltration aller Wandschichten, Überschreitung der Darmwand	Kolonkarzinom: Operation unter kurativer Zielsetzung (s. o.) Rektumkarzinom: neoadjuvante Radio-/Chemotherapie (→ Downstaging), Versuch einer kurativen Operation und adjuvante Chemotherapie (Fluoropyrimidin)
jedes T, jedes $N_{1-2,}$ M_0	III	regionale Lymphknoten oder Infiltration der Umgebung	Kolonkarzinom: Versuch einer kurativen Operation und adjuvante Chemotherapie (Oxaliplatin + Fluoropyrimidin) Rektumkarzinom: neoadjuvante Radio-/Chemotherapie (→ Downstaging), kurative Operation und adjuvante Chemotherapie (Fluoropyrimidin)
jedes T, jedes N, M_1	IV	Fernmetastasen	isolierte Lungen- und Lebermetastasen: Resektion Polychemotherapie (Fluoropyrimidin, Folsäure und Oxaliplatin) und monoklonale Antikörper gegen VEGF und EGF (Cetuximab oder Bevazizumab)

nach: Hellmich S.: Mündliche Prüfung Innere Medizin. Thieme; 2017

Bei einem **Adenom mit schwerer Zellatypie** ist die Muscularis mucosae nicht durchbrochen, weshalb keine Metastasierung möglich ist. Bei Infiltration der Submukosa liegt ein Adenokarzinom (kolorektales Karzinom) vor.

Ein **Adenom mit schwerer Zellatypie** liegt vor, wenn die karzinomatösen Strukturen die Muscularis mucosae noch nicht durchbrochen haben. Da im Kolon die Lymphgefäße nur bis zur Submukosa reichen, ist somit eine Metastasierung bei Beschränkung auf die Mukosa nicht möglich. Ein Adenokarzinom bzw. kolorektales Karzinom liegt bei Infiltration der Submukosa vor.

Histologie: Am häufigsten handelt es sich um ein **Adenokarzinom** (ca. 95 %).

Histologie: Das **Adenokarzinom** ist mit ca. 95 % der häufigste Typ. Seltenere Formen sind: muzinöses Karzinom, Siegelringzellkarzinom, adenosquamöses Karzinom, medulläres und undifferenziertes Karzinom.

Ätiopathogenese: Fast alle Karzinome gehen aus einem **Adenom** hervor.

Etwa 5 % der Kolonkarzinome sind auf **genetische Faktoren** zurückzuführen.

Ätiopathogenese: Fast alle Dickdarmkarzinome (95 %) entstehen auf dem Boden eines **Adenoms**, s. Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz (S. 573).
Etwa 5 % der Kolonkarzinome sind auf **genetische Faktoren** zurückzuführen: Dickdarmkarzinome in der Familienanamnese, hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC), familiäre adenomatöse Polyposis, FAP (S. 572) und andere seltenere intestinalen Polyposis-Syndrome (z. B. Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre juvenile Polyposis, s. Tab. **E-5.10**).

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC):** Dem HNPCC (Lynch-Syndrom) liegt eine Mutation verschiedener **DNA-Reparatur-Gene** (sog. Mismatch-Repair-Gene, v. a. MSH2 und MLH1) zugrunde. Neben den **Kolonkarzinomen** besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für **extrakolische Neoplasien** (z. B. Endometrium-, Ovarial-, Magen-, Dünndarmkarzinom). Die Amsterdam- bzw. Bethesda-Kriterien weisen auf eine entsprechende Disposition hin (Tab. **E-5.12**). Die Diagnose kann letztendlich nur durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-5.12 Klinische HNPCC-Kriterien (KRK = kolorektales Karzinom)

Amsterdam-Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein)	Bethesda-Kriterien (ein Kriterium muss erfüllt sein, dann MSI-Testung)
▪ mind. 3 Familienangehörige mit KRK oder Karzinom des Endometriums, Dünndarms oder Urothels (Ureter/Nierenbecken), wobei ein Angehöriger mit den beiden anderen erstgradig verwandt sein muss ▪ mind. 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen ▪ mind. ein Patient mit Diagnose vor dem 50. Lebensjahr ▪ Ausschluss einer FAP.	▪ Patienten mit KRK vor 60. LJ mit Histologie eines MSI-H-Tumors ▪ Patienten mit synchronen oder metachronen Tumoren des HNPCC-Spektrums ▪ Patienten mit KRK und 1 erstgradig Verwandten mit KRK und/oder HNPCC-assoziierter Tumorerkrankung vor dem 50. Lebensjahr ▪ Patienten mit KRK und min. 2 Verwandten (1. oder 2. Grades), bei denen unabhängig vom Alter ein KRK oder eine HNPCC-assoziierte Tumorerkrankung vorliegt ▪ Patienten mit KRK vor dem 50. Lebensjahr.

Auch **Ernährungsfaktoren** wie Alkohol, Nikotin, hoher Fett- und Eiweißkonsum, Übergewicht oder niedriger Ballaststoffgehalt der Nahrung spielen eine Rolle. Gallensäuren können als Ko-Karzinogene wirken, während Vitamin C und Azetylsalizylsäure als Radikalenfänger protektive Eigenschaften zugeschrieben werden.
Die wichtigsten **Risikogruppen** eines kolorektalen Karzinoms sind zusammen mit dem jeweiligen Karzinomrisiko in folgender Tab. **E-5.13** zusammengefasst.

Auch **Ernährungsfaktoren** spielen eine Rolle, z. B. Alkohol, Nikotin, hoher Fett- und Eiweißkonsum, ballaststoffarme Ernährung.

Die wichtigsten **Risikogruppen** sind in Tab. **E-5.13** zusammengefasst.

E-5.13 Risikogruppen für kolorektale Karzinome

Risikoerkrankung/-gruppe	Karzinomrisiko
familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	100 %
hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC)	60 %
Colitis ulcerosa totalis	20 %
Morbus Crohn	3 %
Zustand nach Ureterosigmoidostomie	10 %
Mamma-, Ovarial- und Uteruskarzinom	10 %
kolorektale Adenome	
> 1 cm	5–10 %
> 2 cm	50 %
in der Familie	10 %
Normalbevölkerung	2–5 %

Tumorausbreitung: Primär erfolgt das Tumorwachstum polypoid in Richtung Darmlumen. Gleichzeitig kann es zu einer Infiltration über die Muscularis propria in die Serosa kommen.
Die **lymphogene** Ausbreitung des **Rektumkarzinoms** erfolgt je nach Tumorsitz über 3 Metastasenstraßen. Die Prognose ist umso ungünstiger, je tiefer das Karzinom, von der Anokutanlinie aus betrachtet, sitzt:
- **hoch sitzend** (12–16 cm): paraaortale Lymphknoten (1 Metastasenstraße)
- **mittlere Etage** (6–12 cm): zusätzlich Beckenwand (2 Metastasenstraßen)
- **tief sitzend** (< 6 cm): zusätzlich inguinale Lymphknoten (3 Metastasenstraßen).

Die **hämatogene** Ausbreitung erfolgt zunächst in die **Leber**, von dort in die **Lunge**, erst dann ist eine generalisierte Ausbreitung möglich. Eine Ausnahme bilden tiefe Rektumkarzinome, die direkt pulmonal über die V. cava metastasieren können.

Tumorausbreitung: Primär wächst der Tumor in Richtung Darmlumen, kann aber gleichzeitig über die Muscularis propria auch die Serosa infiltrieren.
Die **lymphogene** Ausbreitung des Rektumkarzinoms erfolgt über 3 Metastasenstraßen:
- **hoch sitzend:** paraaortale Lymphknoten
- **mittlere Etage:** zusätzlich Beckenwand
- **tief sitzend:** zusätzlich inguinale Lymphknoten.

Die **hämatogene** Ausbreitung erfolgt zunächst in die **Leber**, von dort in die **Lunge**.

Klinik: Blut im Stuhl (sichtbar oder okkult), **Änderungen der Stuhlgewohnheiten**, Leibschmerzen, Gewichtsverlust, Leistungsschwäche, Anämie, gelegentlich unklares Fieber (bei Lokalisation im rechten Kolon) weisen auf ein kolorektales Karzinom hin.

Klinik: Blut im Stuhl, **Änderungen der Stuhlgewohnheiten**, Gewichtsverlust, Leistungsschwäche, Anämie sind hinweisend.

▸ Merke. Jede **Änderung der Stuhlgewohnheiten** mit einer Dauer von **über 3 Wochen** sowie jede peranale **Blutung** sind, besonders bei älteren Menschen, karzinomverdächtig und sollten Anlass für eine endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms sein.

▸ Merke.

Ein Karzinom im **Colon ascendens** verläuft lange Zeit wegen der noch flüssigen Stuhlkonsistenz klinisch stumm (selten sichtbare Blutungen), während sich ein Karzinom im **Colon descendens** durch Obstruktionserscheinungen bis hin zum mechanischen Ileus bemerkbar macht. Bei Lokalisation im **Rektum** ist häufig Blut im Stuhl sichtbar.

Ein Karzinom im **Colon ascendens** verläuft lange klinisch stumm. Bei Lokalisation im **Colon descendens** können Obstruktionserscheinungen (Ileus), bei Lokalisation im **Rektum** häufig Blutungen auftreten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

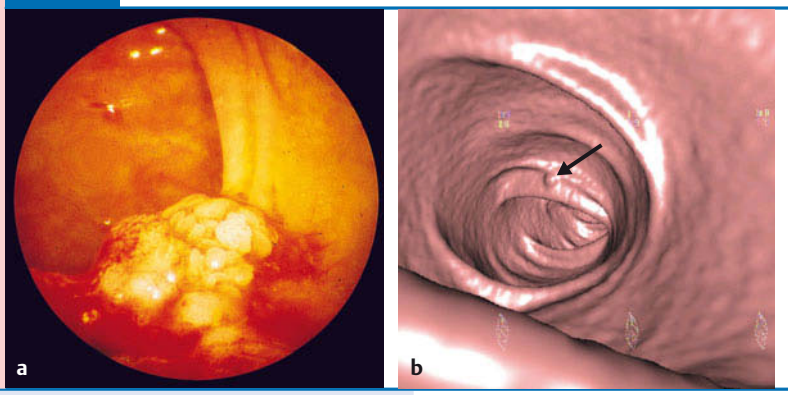
► Merke.

► Merke. Bei Blut im Stuhl sollte man sich nie mit der Diagnose Hämorrhoiden zufriedengeben, da 50 % aller Karzinompatienten auch aus Hämorrhoiden bluten. Durch eine digital-rektale Untersuchung und Koloskopie muss ein Karzinom ausgeschlossen werden.

Diagnostik: Mit der **rektal-digitalen Austastung** lassen sich 10 % aller Rektumkarzinome erfassen. Verfahren der Wahl ist die **komplette Koloskopie**. Ist diese nicht möglich, kommen CT- oder MR-Kolonografie zum Einsatz (Abb. **E-5.13**).

Diagnostik: Bei der **körperlichen Untersuchung** ist bei jedem zweiten Patienten eine Resistenz im Abdomen tastbar, eventuell auch Lebermetastasen (evtl. Ikterus). Mit der **rektal-digitalen Austastung** lassen sich 10 % aller Rektumkarzinome erfassen.
Diagnostisches Standardverfahren der Wahl ist die **komplette Koloskopie** mit Biopsie (die Rektosigmoidoskopie deckt nur 60 % aller Neoplasien auf). Ist eine komplette Koloskopie technisch nicht möglich (z. B. Stenose), kommen CT- oder MR-Kolonografie (virtuelle Endoskopie) zum Einsatz (Abb. **E-5.13**).

E-5.13 Kolorektales Karzinom



a **Koloskopischer Befund:** großer blumenkohlartiger Tumor.
b **Virtuelle CT-Kolonografie** mit Nachweis eines Polypen (Karzinoid). (mit freundlicher Genehmigung von Prof. T. Vogl, Universitätsklinikum Frankfurt)

Tumor-Staging: Im Rahmen des Tumor-Stagings muss insbesondere nach Lebermetastasen, beim Rektumkarzinom auch nach Lungenmetastasen gesucht werden. Sonografie und CT kommen zum Einsatz.

Tumor-Staging: Im Rahmen des Tumorstagings geht es primär um die Erfassung von Leber- und Lungenmetastasen. Empfohlen wird die Abdomensonografie und ein Röntgen-Thorax, ggf. ist ein CT notwendig. Beim Rektumkarzinom sollte zusätzlich eine Endosonografie zur Tiefeninfiltration, starre Rektoskopie und ein MRT/CT-Becken zur Beurteilung des Mesorektums erfolgen.
Bei etwa 15–20 % finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines KRK bereits Lebermetastasen.

Der Tumormarker **CEA** wird beim Tumorstaging als auch zur postoperativen **Verlaufskontrolle** bestimmt.

Der Tumormarker **CEA** wird beim Tumorstaging als auch zur postoperativen **Verlaufskontrolle** zur Detektion eines Tumorrezidives bestimmt. Nach kompletter Tumorentfernung normalisieren sich die erhöhten präoperativen Werte und steigen bei Rezidiven erneut an. Die Bestimmung von **CA 19–9** wird aktuell nicht mehr empfohlen.

Differenzialdiagnose: gutartige Polypen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Ileozäkaltuberkulose, proktologische Erkrankungen.

Differenzialdiagnose: Je nach Symptomatik ist im Rahmen der Differenzialdiagnose an gutartige Polypen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Ileozäkaltuberkulose oder proktologische Erkrankungen wie Hämorrhoiden, Analfissur, Proktitis, Kryptitis zu denken.

Therapie: Frühkarzinome (T_{is}, T_1) können durch Koloskopie mit Polypektomie, EMR oder ESD kurativ behandelt werden. Ansonsten ist eine **radikale Tumorresektion** mit Entfernung des regionalen Lymphabflussgebietes in **No-Touch-Technik** anzustreben: T_1-Rektumkarzinome können mikrochirurgisch (TEM) mittels Vollwandresektion entfernt werden.
- **chirurgische Therapie:**
  - **Rektumkarzinom:** En-bloc-Resektion, entweder als anteriore Rektumresektion mit totaler Mesorektumexzision sphinktererhaltend oder mit Anlage eines Kolostomas (abdominoperineale Rektumexstirpation)
  - **Kolonkarzinom:** En-bloc-Resektion in der No-Touch-Technik (Hemikolektomie)

Resektable Leber- oder Lungenmetastasen können mit kurativer Zielsetzung entfernt werden.

Therapie: Frühkarzinome (T_{is}, T_1) können durch Koloskopie mit Polypektomie, EMR oder ESD kurativ behandelt werden. Bei Frühkarzinomen des Rektums kann eine lokale Entfernung mittels TEM (transanale endoskopische Mikrochirurgie) durchgeführt werden. Ansonsten ist eine **radikale Tumorresektion** mit Entfernung des regionalen Lymphabflussgebietes anzustreben. Die Resektion erfolgt in der **No-Touch-Technik** (Ligatur der zu- und abführenden Gefäße), um eine intraoperative Tumorzellverschleppung möglichst zu vermeiden. Die Verfahren unterscheiden sich je nach Lage des Karzinoms:
- **chirurgische Therapie:**
  - **Rektumkarzinom:** En-bloc-Resektion, entweder sphinktererhaltende **anteriore Rektumresektion mit Mesorektumexzision** oder **abdominoperineale Rektumexstirpation** mit Anlage eines Kolostomas, sog. Hartmann-Operation (Tumor im unteren Drittel, wenn Sicherheitsabstand kleiner als 5 cm)
  - **Kolonkarzinom:** En-bloc-Resektion; je nach Lokalisation erfolgt eine rechts- oder linksseitige Hemikolektomie bzw. eine Transversumresektion.

Bei resektablen Leber- oder Lungenmetastasen kann dennoch ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▪ **Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms:**
Liegt eine lymphogene Metastasierung (UICC-Stadium III) des Kolonkarzinoms vor, so verbessert die postoperative Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema (Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Folinsäure) das Überleben. Eine Strahlentherapie beim Kolonkarzinom gibt es nicht.

▪ **Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinom:**
Bei fortgeschrittenem Rektumkarzinom (UICC-Stadium II und III) besteht die Indikation zur neoadjuvanten Radio-/Chemotherapie mit 5-Fluorouracil zum Downsizing und zur Reduktion von Lokalrezidiven. Dadurch kann ggf. eine sphinktererhaltende Resektion ermöglicht werden.

Als **Palliativmaßnahmen** kommen beim Kolonkarzinom Umgehungsanastomosen, endoskopische Metallstenteinlagen oder die Anlage eines Anus praeter infrage. Beim inoperablen Rektumkarzinom kann eine Tumorverkleinerung mit Wiederherstellung eines ausreichend weiten Darmlumens durch Lasertherapie, Argon-Plasma-Koagulation (APC) oder Elektrotherapie erfolgen.

Eine palliative Chemotherapie bei metastasierten kolorektalen Karzinomen kann mit 5-Fluorouracil + Oxaliplatin erfolgen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer Antikörper-Therapie mit EGFR-AK (epidermaler Wachstumsfaktor) wie Cetuximab und Panitumumab oder VEGF-AK (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) wie Bevacizumab.

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms: Ab UICC-Stadium III (Lymphknotenmetastasen) wird eine Polychemotherapie mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Folinsäure (FOLFOX) empfohlen. Keine Strahlentherapie beim Kolonkarzinom!

Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms: Bei lokal-fortgeschrittenem wie auch lymphogen metastasiertem Rektumkarzinom wird eine präoperative Radio-/Chemotherapie mit 5-FU zum Downsizing durchgeführt.

Als **Palliativmaßnahmen** kommen u. a. Umgehungsanastomosen oder Tumorverkleinerungen durch Laser-, APC- oder Elektrotherapie infrage. Medikamentös können EGFR- oder VEGF-Antikörper verabreicht werden. Leber- bzw Lungenmetastasen können radiologisch lokalablativ mittels TACE, RFA oder MWA (Mikrowellen) behandelt werden.

Nachsorgeuntersuchungen: Sie beinhalten die rektal-digitale Austastung, Labor (Blutbild, Tumormarker), Abdomensonografie und Koloskopie, beim Rektumkarzinom Spiral-CT des Beckens.

Im Stadium I ist aufgrund der niedrigen Lokalrezidivrate bei R0-Resektion keine strukturelle Tumornachsorge erforderlich. Bei kurativer endoskopischer Abtragung eines sog. Polypenkarzinoms (T_1) sollte die endoskopische Kontrolle bereits nach 6 Monaten sowie 2 Jahren erfolgen.

Bei fortgeschrittenem Tumor sollte eine CEA-Bestimmung alle 6 Monate erolgen. Eine Koloskopie ist nach 1 Jahr und bei unauffälligem Befund nach 5 Jahren indiziert.

Nachsorgeuntersuchungen: Sie beinhalten die rektal-digitale Austastung, Labor (Blutbild, Tumormarker), Abdomensonografie und Koloskopie und sind in Abhängigkeit vom Tumotstadium durchzuführen (z. B. nach kurativer Therapie eines Polypenkarzinoms (T_1) endoskopische Kontrolle nach 6 Monaten und 2 Jahren).

Prognose und Prophylaxe: Die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist abhängig vom TNM-Stadium (Tab. **E-5.11**). Mit einem Lokalrezidiv ist in rund 20 % der Fälle zu rechnen, doch selbst bei Leber- oder Lungenmetastasen ist mitunter noch eine kurative Behandlung möglich, wenn es gelingt, die Metastasen zu resezieren.

Früherkennungsuntersuchungen bei Nichtrisikogruppen: Zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms wird der **fäkale Okkult-Bluttest** (S. 558) ab dem 50. Lebensjahr jährlich empfohlen bzw. ab dem 55. Lebensjahr alle 2 Jahre als Alternative zur Koloskopie. Eine Koloskopie wird ab dem 55. Lebensjahr empfohlen. Zur Früherkennungskoloskopie (S. 557).

Prognose und Prophylaxe: Sie hängt vom TNM-Stadium ab (Tab. **E-5.11**). Mit einem Lokalrezidiv ist in rund 20 % der Fälle zu rechnen.

Früherkennungsuntersuchungen bei Nichtrisikogruppen: **fäkaler Okkult-Bluttest** (S. 558) ab 50. Lebensjahr, Koloskopie ab 55. Lebensjahr, Früherkennungskoloskopie (S. 557).

Früherkennungsuntersuchungen bei Risikogruppen: Tab. **E-5.14** gibt einen Überblick über empfohlene Früherkennungsuntersuchungen bei verschiedenen Risikoerkrankungen.

Früherkennungsuntersuchungen bei Risikogruppen: s. Überblick in Tab. **E-5.14**.

E-5.14 Früherkennung des kolorektalen Karzinoms

familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	ab dem **10. Lebensjahr** jährliche Rektosigmoidoskopie (ggf. Koloskopie) für erstgradige Familienangehörige
hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC)	ab dem **25. Lebensjahr** jährliche Koloskopie für Risikopersonen
Adenom/Karzinom ohne hereditäre Basis	**Adenom:** Kontrollkoloskopie nach kompletter Abtragung von 1–2 Adenomen < 1 cm nach 5 Jahren, bei > 2 neoplastischen Adenomen oder 1 Adenom ≥ 1 cm oder einem villösen Adenom Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren **kolorektales Karzinom:** zunächst jährliche Koloskopiekontrolle, dann alle 4 Jahre
Verwandte 1. Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom	Koloskopie 10 Jahre vor Auftreten des Karzinoms beim Indexpatienten, spätestens mit 40–45 Jahren
Colitis ulcerosa	ab dem **8. Jahr nach Erkrankungsbeginn** jährliche Koloskopie

Internet-Links: www.dgvs.de (Deutsche Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten), www.gastro-liga.de (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Krankheiten von Magen, Darm und Leber sowie von Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung e. V.), www.gastromed-bng.de (Bundesverband der niedergelassenen Gastroenterologen in Deutschland)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

6 Anorektum

6.1 Allgemeines 580
6.2 Anatomie und Physiologie 580
6.3 Diagnostische Methoden 581
6.4 Hämorrhoiden 581
6.5 Analkarzinom 583
6.6 Weitere Erkrankungen des Anorektums 583

6.1 Allgemeines

Die Proktologie beschäftigt sich mit Erkrankungen des Anorektums.

Proktologische Erkrankungen sind weit verbreitet. Im Vordergrund stehen Hämorrhoidalleiden und im Alter Kontinenzprobleme.

6.2 Anatomie und Physiologie

Zur Anatomie s. Abb. **E-6.1**.
Tritt Stuhl in das Rektum ein, erschlafft der **M. sphincter ani internus** reflektorisch. Die Kontinenz wird durch die willentliche Kontraktion des **M. sphincter ani externus** bis zur Defäkation aufrechterhalten.

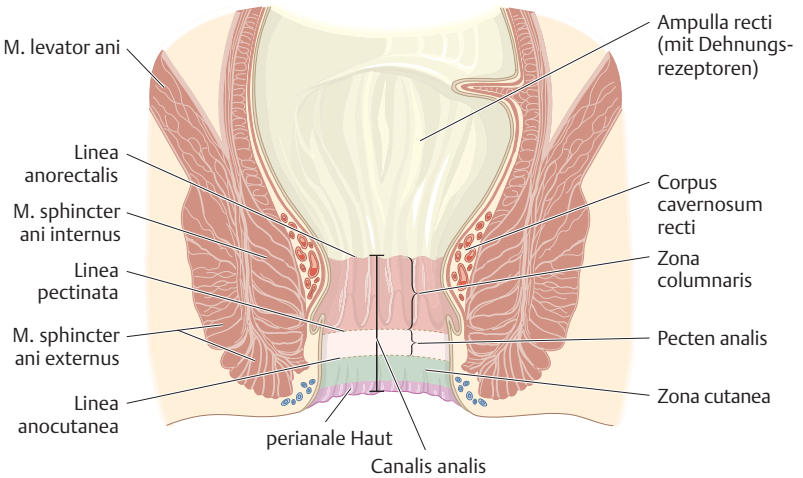
6.1 Allgemeines

Die Proktologie beschäftigt sich mit Erkrankungen des Anorektums und ist ein Teilbereich der Gastroenterologie. Zu den proktologischen Erkrankungen zählen Veränderungen in der Perianalregion, im Analkanal und im Rektum.
Proktologische Erkrankungen sind weit verbreitet. Fast jeder erkrankt im Laufe seines Lebens mehrfach an Beschwerden, die im Bereich des Anorektums liegen. Im Vordergrund stehen dabei Hämorrhoidalleiden, mit zunehmendem Lebensalter Kontinenzprobleme.

6.2 Anatomie und Physiologie

Zur Anatomie des Anorektums s. Abb. **E-6.1**.
Tritt Stuhl in das Rektum ein, werden die lokalen Dehnungsrezeptoren in der Ampullenwand erregt. Der **M. sphincter ani internus** (glatte Muskulatur) erschlafft reflektorisch. Gleichzeitig wird der Tonus des **M. sphincter ani externus** (quergestreifte Muskulatur) erhöht. Es entsteht Stuhldrang. Die Kontinenz wird durch die willentliche Kontraktion des M. sphincter ani externus aufrechterhalten. Er wird erst entspannt, wenn willentlich die **Defäkation** erfolgen soll. Diese tritt bei Erschlaffung beider Sphinkteren (einhergehend mit einem Abschwellen des Corpus cavernosum recti) sowie des Beckenbodens bei gleichzeitiger reflektorischer Kontraktion des Rektosigmoids ein. Unterstützt wird die Defäkation durch die Bauchpresse sowie die Hockstellung (Begradigung des anorektalen Winkels).

E-6.1 Aufbau des Anorektums



Das **Anorektum** besteht aus dem 12–15 cm langen Rektum und dem Analkanal. Entsprechend seiner Gefäßversorgung wird es in drei Stockwerke unterteilt. Das **erste Stockwerk** reicht von der äußeren Analöffnung bis zur Linea anorectalis. Die Blutversorgung erfolgt aus Ästen der **A. rectalis inferior**. Das **mittlere Stockwerk** ist eine schmale Zone, die dem Levatortrichter entspricht und noch nicht vom Peritoneum bedeckt ist. Die arterielle Versorgung erfolgt über die **A. rectalis media**. Das **obere Stockwerk** reicht bis zum Übergang in das Sigmoid, die Blutversorgung erfolgt über die **A. rectalis superior**.
Der **Analkanal** setzt sich aus drei Zonen zusammen. Die **erste Zone** (Zona cutanea) reicht von der äußeren Analöffnung bis zur Linea anocutanea. Die **zweite Zone** (Pecten analis) ist eine schmale Zone, die zahlreiche Dehnungs- und Schmerzrezeptoren enthält. Die obere **dritte Zone** (Zona columnaris) reicht bis zur Linea anorectalis, die den Übergang in die Ampulla recti darstellt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

6.3 Diagnostische Methoden

Zu einer vollständigen proktologischen Untersuchung gehören eine Inspektion des Afters mit und ohne Pressen, eine digitale Austastung, eine Proktoskopie und eine Rektosigmoidoskopie, eventuell ergänzt durch eine Röntgenuntersuchung (Defäkogramm, Kontrasteinlauf), Manometrie oder eine Koloskopie. Erweitert werden sollte sie ggf. durch eine parasitologische Stuhluntersuchung.

6.3.1 Körperliche Untersuchung

Die äußere **Inspektion** des analen und perianalen Bereichs lässt perianale Veränderungen wie Marisken, Perianalthrombose, Condylomata etc. erkennen. Daran schließt sich die **rektal-digitale Untersuchung** des Analkanals (Prüfung des Sphinktertonus), der Prostata und des Rektums an.

6.3.2 Apparative Diagnostik

Mittels **Anoskop** (Länge: 5–10 cm) und **Proktoskop** (Länge: 10–15 cm) kann der Hämorrhoidalplexus erfasst und beurteilt werden. Lassen sich hiermit die Beschwerden nicht eindeutig klären, schließt sich eine **Rektosigmoidoskopie** mit einem starren oder flexiblen Endoskop an.
Fistel gänge werden mit einer Knopfsonde kanüliert. Um den Verlauf und die innere Fistelöffnung besser dokumentieren zu können, wird **Methylenblau** oder ggf. **Kontrastmittel** appliziert. Die verschiedenen Fistelformen lassen sich mit der **MRT** gut darstellen.
Die anale **Endosonografie** und **Defäkografie** dienen zum einen der Darstellung von Analsphinkter und M. puborectalis, zum anderen der Darstellung einer Puborektalisdysfunktion bzw. einer Rekto-, Sigmoido- oder Enterozele. Die anorektale **Manometrie** als Durchzugsverfahren gibt Auskunft über Ruhedruck (M. sphincter ani internus), Kneifdruck (M. sphincter ani externus), Perzeptionsschwelle und Compliance (Wandelastizität des Rektums).
Elektrophysiologische Untersuchungen wie die Messung der Pudenduslatenzzeit und EMG sind speziellen Fragestellungen vorbehalten. Kontinenztests für Flüssigkeiten (800 ml kann der Gesunde zurückhalten) oder der Metallkugeltest (der Gesunde kann ein Gewicht von 600 g halten) dienen der Beurteilung des Schweregrades der Inkontinenz.

6.4 Hämorrhoiden

► Definition. Der hämorrhoidale Schwellkörper (Corpus cavernosum recti) dient als arteriovenöses Gefäßkonvolut und ist ein zusätzlicher analer Verschlussmechanismus. Vergrößerte und beim Pressen in den Analkanal prolabierende Hämorrhoiden gelten als krankhaft (Hämorrhoidalleiden).

Epidemiologie: Bei etwa 70 % der über 30-Jährigen lassen sich proktoskopisch Hämorrhoiden nachweisen.

Ätiopathogenese: Hämorrhoiden sind als physiologischer Schwellkörper aufzufassen. Anhaltendes Pressen bei chronischer Obstipation führt zur Knotenbildung des Hämorrhoidalplexus, meist bei 3, 7 und 11 Uhr in Steinschnittlage.
Man unterscheidet äußere und innere Hämorrhoiden:
- **Äußere Hämorrhoiden** (heute besser: **Perianalthrombose**) sind schmerzhafte, intravasale Gerinnsel im Plexus haemorrhoidalis inferior (venös).
- **Innere Hämorrhoiden** (arteriell) sind, sofern sie nicht prolabieren, nur endoskopisch sichtbar.

Sekundäre Auslöser von Hämorrhoiden sind Übergewicht, häufige Schwangerschaften, mangelnde Bewegung und Laxanzienabusus.

Klinik: Beim Hämorrhoidalleiden steht entweder eine akute hellrote **Blutung** (Hämatochezie) oder ein reponibler **Prolaps** des Hämorrhoidalplexus im Vordergrund.
Es werden vier **Schweregrade** des Hämorrhoidalleidens unterschieden (Abb. **E-6.2**).

Diagnostik: Zunächst wird die Analregion während des Pressens inspiziert, anschließend erfolgt die Ano- bzw. Proktoskopie (Abb. **E-6.3**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

6.3 Diagnostische Methoden

6.3.1 Körperliche Untersuchung

Eine äußere **Inspektion** des Analbereichs und eine **rektal-digitale Untersuchung** (pathol. Tastbefund?, Sphinktertonuns?) sollten Bestandteil der Untersuchung sein.

6.3.2 Apparative Diagnostik

Ano- und **Proktoskopie** dienen der Beurteilung des Hämorrhoidalplexus, ggf. Durchführung einer **Rektosigmoidoskopie**.

Fistelgänge lassen sich mittels **Methylenblau**, **Kontrastmittel** oder **MRT** darstellen.

Endosonografie und **Defäkografie** zeigen Funktionsstörungen des Anorektums. Mit der anorektalen **Manometrie** werden Drücke gemessen.

Elektrophysiologische Untersuchungen erfolgen nur bei speziellen Fragestellungen.

6.4 Hämorrhoiden

► Definition.

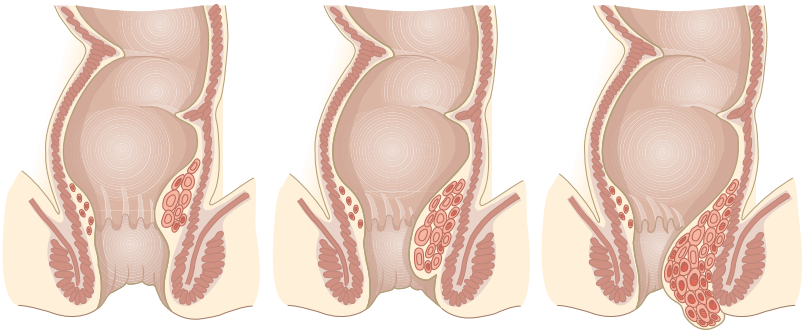
Epidemiologie: Bei ca.70 % der > 30-Jährigen finden sich Hämorrhoiden.

Ätiopathogenese: Hämorrhoiden sind ein physiologischer Schwellkörper.

Man unterscheidet:
- **äußere Hämorrhoiden:** schmerzhafte Knoten am Rande des Afters (= Perianalthrombose)
- **innere Hämorrhoiden:** nur endoskopisch sichtbar, sofern nicht prolabiert.

Klinik: Im Vordergrund stehen eine akute hellrote **Blutung** (Hämatochezie) oder ein reponibler **Prolaps**.
Zur **Schweregradeinteilung** s. Abb. **E-6.2**.
Diagnostik: Inspektion während des Pressens, Ano- bzw. Proktoskopie (Abb. **E-6.3**).

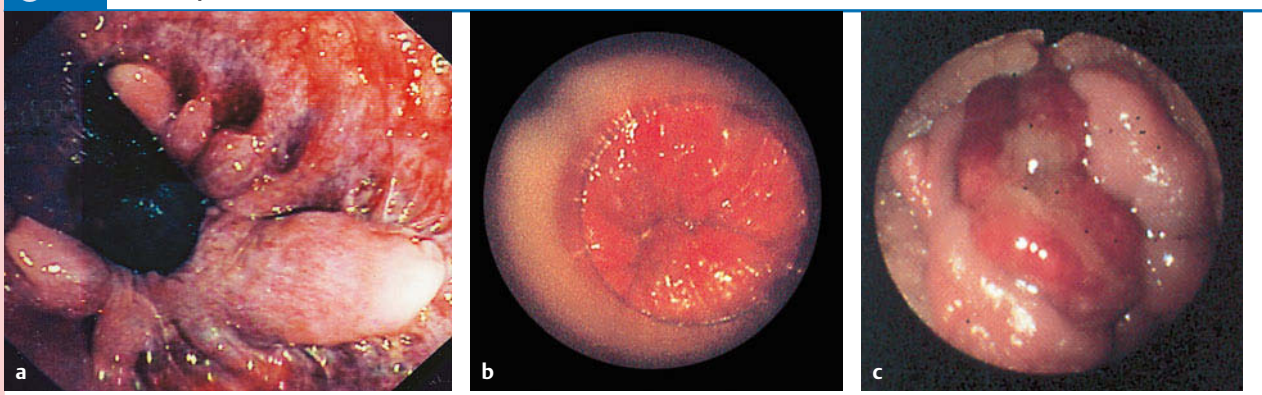
E-6.2 Gradeinteilung der Hämorrhoiden



Grad I | Grad II | Grad III (bei Grad IV nicht reponierbar)

Grad I: Nur proktoskopisch sichtbare submuköse Polster.
Grad II: Auf Bauchpresse in den unteren Analkanal oder vor den Anus prolabierende Knoten mit spontaner Retraktion.
Grad III: Prolabierende Knoten; nur manuell reponibel.
Grad IV: permanenter Prolaps (nicht reponierbar).

E-6.3 Endoskopische Befunde bei Hämorrhoiden



a Hämorrhoidalplexus in Inversion mit dem Sigmoidoskop aufgenommen, mit sog. Drachenzähnen (Analfibrome).
b Hämorrhoiden I. Grades (proktoskopisches Bild): Hämorrhoiden bei 3 und 7 Uhr und düsterrote Vorwölbung der Schleimhaut.
c Hämorrhoiden III. Grades mit Vorfall der Analschleimhaut.

(b, c aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

Differenzialdiagnose:

► Merke.

Therapie: Hämorrhoiden **I. und II. Grades** werden **konservativ** (Sklerotherapie, Gummibandligatur, Infrarotkoagulator), Hämorrhoiden **III. und IV. Grades operativ** behandelt.

Prognose: Rezidive sind häufig.

Differenzialdiagnose:

► Merke. Hämorrhoiden und Rektumkarzinom kommen nicht selten nebeneinander vor, deshalb erfolgt die Behandlung der Hämorrhoiden erst nach Ausschluss eines Rektumkarzinoms!

Therapie: Hämorrhoiden **I. und II. Grades** werden nach Abklingen der akuten Entzündungszeichen mittels Salben und Zäpfchen **konservativ** behandelt bzw. endoskopisch bei Beschwerdepersistenz mittels Sklerosierung, Gummibandligatur oder Verödung mit dem Infrarotkoagulator. Hämorrhoiden **III. und IV. Grades** mit Analprolaps bedürfen einer **operativen** Therapie (Stapler-Mukosektomie nach Longo oder Hämorrhoidektomie nach Milligan-Morgan).

Prognose: Rezidive des Hämorrhoidalleidens sind häufig. Die Behandlung entspricht der bei Erstdiagnostik. Zur Rezidivprophylaxe kann die Sklerotherapie in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

6.5 Analkarzinom

► Definition. In 90 % der Fälle handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom des Analkanals bzw. Analrandes. Therapie und Prognose unterscheiden sich deutlich vom kolorektalen Karzinom. Tumoren unterhalb der Linea anocutanea werden als Analrandkarzinome klassifiziert (ca 25 %).

Epidemiologie: Analkarzinome machen 1,5 % aller gastrointestinalen Malignome aus.

Ätiopathogenese: Ursächlich kommen Virusinfektionen (Herpesvirus, humanes Papillomavirus 16/18), bakterielle Infektionen (Chlamydia trachomatis, Gonorrhö) und Immunsuppression infrage.

Klinik: Klinische Zeichen sind Blutungen, Sekretabsonderungen, Schmerzen. Eine Metastasierung ist durch direkte Tumorinvasion in benachbarte Organe (Blase, Vagina, Prostata) möglich wie auch hämatogen in Leber und Lunge.

Diagnostik: Die diagnostischen Maßnahmen umfassen die Inspektion, Palpation sowie Proktoskopie mit Biopsie. An Staging-Untersuchungen werden eine Abdomensonografie inklusive Untersuchung der Leistenregion, ein Abdomen-CT, eine Endosonografie der Analregion sowie ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Ferner werden die Tumormarker CEA und SCC bestimmt.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch kommen Condylomata lata oder accumulata, eine Herpesinfektion und ein Rektumkarzinom infrage.

Therapie und Prognose: Das Analkarzinom wird mit kombinierter Radiochemotherapie (Mitomycin und 5-FU plus Bestrahlung) behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 60–85 %. Analrandkarzinome können lokal exzidiert werden.

6.6 Weitere Erkrankungen des Anorektums

E-6.1 Weitere Erkrankungen des Anorektums

Erkrankung	Bemerkungen
Mariske	Bei der Mariske (Abb. **E-6.4a**) handelt es sich um einen perianal lokalisierten, schlaffen **Hautlappen**, häufig nach konservativer Therapie einer Perianalthrombose. Eine Mariske kann die Analhygiene beeinträchtigen. Eine Exzision in Lokalanästhesie ist dann sinnvoll.
Perianalthrombose	Es liegt eine **Thrombose** der subkutan gelegenen **Vv. rectales inferiores** vor, früher auch äußere Hämorrhoiden genannt. Heftiges Pressen bei Obstipation begünstigt eine Perianalthrombose (Abb. **E-6.4b**). Die akute Perianalthrombose führt zu plötzlich einsetzenden heftigen Schmerzen und macht ein Sitzen unmöglich. Sie muss in Lokalanästhesie inzidiert und der Thrombus exprimiert werden.
Analfissur	Der Analfissur (Abb. **E-6.4c**) liegt ein kleines Ulkus nach Thrombose im sensiblen Anokutanbereich zugrunde, das zu einer Kontraktion des Musculus sphincter internus führt (meist bei obstipierten Patienten mit erschwerter Defäkation). Der hoch rote, schmerzhafte **Einriss der Analschleimhaut** reicht dabei bis zur Linea dentata. Die Defäkation ist außerordenlich schmerzhaft, sodass sich eine Dyschezie (chronische Obstipation wegen Angst vor schmerzhafter Defäkation) entwickelt. Die akute schmerzhafte Analfissur wird in Lokalanästhesie gedehnt (Dilatation des Analsphinkters) oder exzidiert. Alternativ kann eine Nitroglyzerinsalbe (0,1 %ig) oder eine Injektion von Botulinum-Toxin versucht werden. Die chronische Analfissur wird exzidiert.
Analabszess,Analfistel	Analfistel und Analabszess gehen auf eine **Infektion der Proktodäaldrüsen** zurück. Seltener entwickeln sie sich auf dem Boden chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, v. a. Morbus Crohn (S. 561). Man unterscheidet komplette (Darmlumen – äußere Haut), inkomplette innere (Öffnung ins Darmlumen) und inkomplette äußere Fisteln (keine Darmverbindung). Jede Analfistel muss operativ behandelt werden, wobei ein Morbus Crohn als Grundkrankheit ausgeschlossen werden sollte.
Rektum-und Analprolaps	Beim Analprolaps liegt ein meist reponibler **Vorfall des Anoderms** vor die Linea anocutanea mit radiärem Faltenmuster vor. Beim Rektumprolaps kommt es zu einem Vorfall aller Wandschichten bei häufig gleichzeitigem Vorliegen einer Sphinkter- oder Beckenbodenschwäche (Abb. **E-6.4d**).
Proctalgia fugax	Charakteristischerweise starke, plötzlich auftretende, bis zu 30 min andauernde Schmerzen im Rektum unbekannter Ursache. Die rektal-digitale Untersuchung wie die Proktoskopie sind unauffällig.

6.5 Analkarzinom

► Definition.

Epidemiologie: 1,5 % aller gastrointestinalen Malignome.

Ätiopathogenese: Risikofaktoren sind virale (Herpesvirus, HPV 16/18) und bakterielle Infektionen (Chlamydia trachomatis, Gonorrhö), Immunsuppression.
Klinik: Blutungen, Sekretabsonderungen, Schmerzen.

Diagnostik: Inspektion, Palpation, Proktoskopie mit Biopsie.

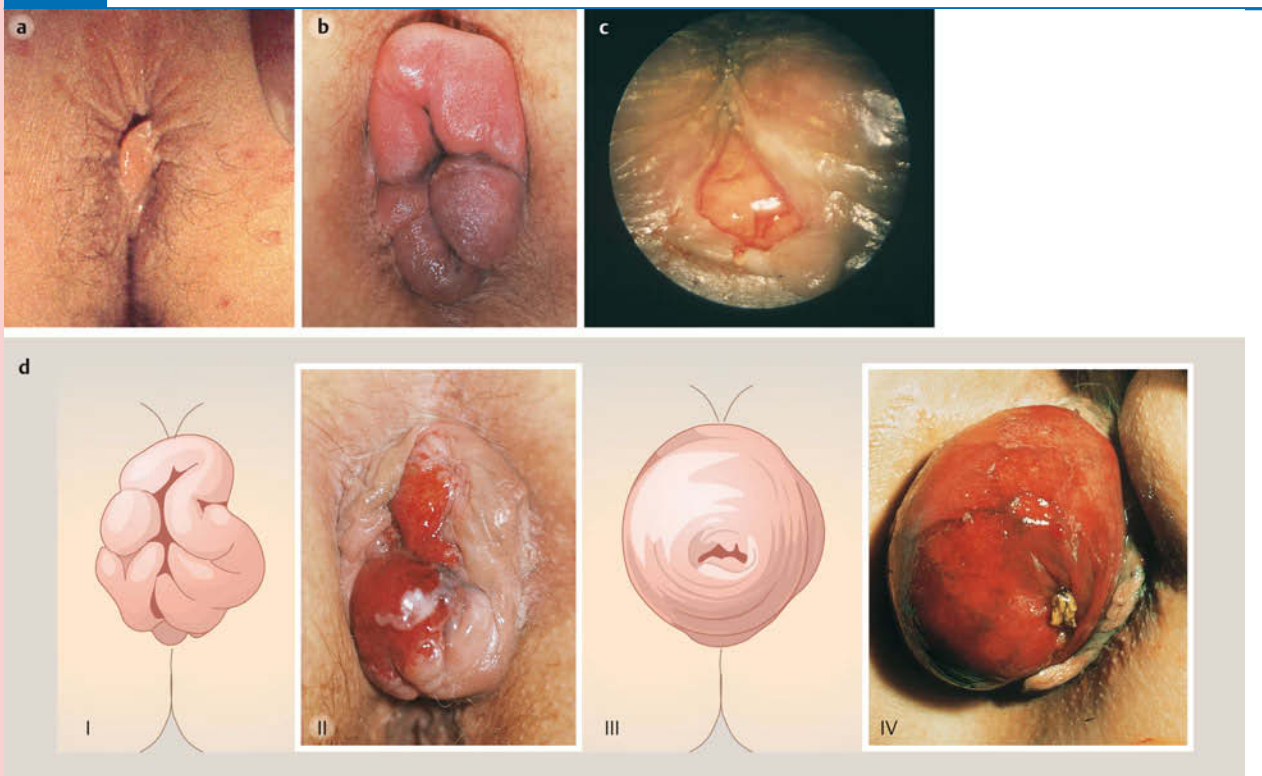
Differenzialdiagnose: Condylomata lata oder accumulata, Herpesinfektion, Rektumkarzinom.
Therapie: Das Analkarzinom wird mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt. 5-Jahres-Überlebensrate: 60–85 %. Analrandkarzinome können lokal exzidiert werden.

6.6 Weitere Erkrankungen des Anorektums

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-6.4 Häufige proktologische Befunde



a **Mariske** (Analfalte) bei 9 Uhr.
b **Perianalthrombose:** bei 4–6 Uhr umfänglicher mehrkammeriger Thrombosebezirk (ca. 3–4 Tage alt), ausgeprägtes Kollateralödem.
c Akute **Analfissur** bei 6 Uhr.
d **Anal- (I, II) und Rektumprolaps (III, IV).**

(a aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016; b, c, dII aus: Winkler R., Otto P., Schiedeck T.: Proktokologie, Thieme; 2011)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7 Gastroenterologische Notfälle

7.1 Akutes Abdomen 585
7.2 Akute Appendizitis 585
7.3 Ileus 587
7.4 Gastrointestinale Blutung 589



© Thomas Möller / Thieme Verlagsgruppe

7.1 Akutes Abdomen

Siehe Leitsymptom Bauchschmerz (S. 474).

7.2 Akute Appendizitis

► **Definition.** Akute seröse bis phlegmonöse Entzündung des Wurmfortsatzes mit Zeichen des akuten Abdomens unklarer Ätiologie. Die „chronische" Appendizitis ist häufig eine Verlegenheitsdiagnose bei unklaren rechtsseitigen Unterbauchschmerzen.

Epidemiologie: Männer erkranken häufiger an einer akuten Appendizitis als Frauen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ursache der Appendizitis ist unbekannt. Lokalen Faktoren (z. B. Kotsteine, Strangulation, Durchblutungsstörung, Schleimhautschwellung durch Retention von Darminhalt) kommt ebenso Bedeutung zu wie systemischen Infektionen (z. B. Yersiniose, Maserninfektion).
Die akute Appendizitis beginnt in der Tiefe der Schleimhautkrypten, wobei sich die Entzündungsherde submukös bis zur Serosa hin ausbreiten und konfluieren, sodass nach 24–48 Stunden das Bild einer phlegmonösen oder ulzerösen Appendizitis vorliegt. Der Entzündungssprozess kann entweder lokal begrenzt bleiben (**perityphlitisches Infiltrat**) oder durch Perforation in die Bauchhöhle zu einer diffusen **Peritonitis** führen.

Klinik: Die akute Appendizitis beginnt plötzlich mit **Schmerzen im Epigastrium**, die innerhalb weniger Stunden in den **rechten Unterbauch** wandern und von Übelkeit, Brechreiz, Obstipation oder Durchfall begleitet sein können. Die Schmerzen selbst sind zunächst vorwiegend kolikartig, später kontinuierlich zunehmend bohrend. Charakteristisch ist eine rektal-axilläre **Temperaturdifferenz** von über 1 °C bei Temperaturen um 38 °C.

► **Merke.** Mit einer **atypischen Verlaufsform** ist bei retrozäkaler Lage (20 %) und bei Umschlagen der Appendix nach medial mesozäkal, ferner im Säuglings- und Greisenalter sowie während der Schwangerschaft zu rechnen.

Komplikationen: Je nach Aktivität des entzündlichen Geschehens kann es innerhalb weniger Stunden nach Auftreten der ersten Symptome zu einer **Gangrän** und **Perforation** mit diffuser Peritonitis kommen. Bei Perforation eines Abszesses in die Bauchhöhle ist eine vorübergehende Schmerzerleichterung möglich, bis sich die Zeichen einer **diffusen Peritonitis** (diffuser Druckschmerz, Loslassschmerz, Abwehrspannung, fehlende Darmgeräusche) einstellen. Bei Ausbildung eines **perityphlitischen Abszesses** kann dieser nach 3–5 Tagen palpiert und sonografisch erfasst werden. Perforation und Ausbildung eines perityphlitischen Abszesses hängen von der Lokalisation der Appendix und der Abdeckung durch Umgebungsstrukturen ab. Selten tritt eine Entzündung der Pfortaderäste **(Pylephlebitis)** auf, die multiple Leberabszesse zur Folge haben kann.

Diagnostik: Im Mittelpunkt der Diagnostik stehen die körperliche Untersuchung (Palpation, Perkussion, Auskultation), die Sonografie und die Laboruntersuchungen.

7.1 Akutes Abdomen

Siehe Bauchschmerz (S. 474).

7.2 Akute Appendizitis

► Definition.

Epidemiologie: Männer erkranken häufiger als Frauen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.
Ätiopathogenese: Die Ursache der Appendizitis ist unbekannt. Neben lokalen Faktoren werden auch systemische Infektionen diskutiert.

Der Entzündungsprozess beginnt in den Krypten und breitet sich bis zur Serosa hin aus. Er kann lokal begrenzt bleiben (**perityphlitisches Infiltrat**) oder eine diffuse **Peritonitis** zur Folge haben.

Klinik: Zunächst treten **Schmerzen im Epigastrium** auf, die in den **rechten Unterbauch** wandern. Typisch ist eine rektal-axilläre **Temperaturdifferenz** von über 1 °C bei Temperaturen um 38 °C.

► Merke.

Komplikationen: Komplikationen einer akuten Appendizitis sind **Gangrän, Perforation** mit **diffuser Peritonitis** (bei Perforation eines Abszesses vorübergehende Schmerzerleichterung möglich!) sowie ein **perityphlitischer Abszess**. Selten kommt es zu einer **Pylephlebitis**.

Diagnostik: Diagnoseweisend sind körperliche Untersuchung, Sonografie und Labor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7 Gastroenterologische Notfälle

7.1 Akutes Abdomen 585
7.2 Akute Appendizitis 585
7.3 Ileus 587
7.4 Gastrointestinale Blutung 589



© Thomas Möller / Thieme Verlagsgruppe

7.1 Akutes Abdomen

Siehe Leitsymptom Bauchschmerz (S. 474).

7.2 Akute Appendizitis

► **Definition.** Akute seröse bis phlegmonöse Entzündung des Wurmfortsatzes mit Zeichen des akuten Abdomens unklarer Ätiologie. Die „chronische" Appendizitis ist häufig eine Verlegenheitsdiagnose bei unklaren rechtsseitigen Unterbauchschmerzen.

Epidemiologie: Männer erkranken häufiger an einer akuten Appendizitis als Frauen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ursache der Appendizitis ist unbekannt. Lokalen Faktoren (z. B. Kotsteine, Strangulation, Durchblutungsstörung, Schleimhautschwellung durch Retention von Darminhalt) kommt ebenso Bedeutung zu wie systemischen Infektionen (z. B. Yersiniose, Maserninfektion).
Die akute Appendizitis beginnt in der Tiefe der Schleimhautkrypten, wobei sich die Entzündungsherde submukös bis zur Serosa hin ausbreiten und konfluieren, sodass nach 24–48 Stunden das Bild einer phlegmonösen oder ulzerösen Appendizitis vorliegt. Der Entzündungssprozess kann entweder lokal begrenzt bleiben (**perityphlitisches Infiltrat**) oder durch Perforation in die Bauchhöhle zu einer diffusen **Peritonitis** führen.

Klinik: Die akute Appendizitis beginnt plötzlich mit **Schmerzen im Epigastrium**, die innerhalb weniger Stunden in den **rechten Unterbauch** wandern und von Übelkeit, Brechreiz, Obstipation oder Durchfall begleitet sein können. Die Schmerzen selbst sind zunächst vorwiegend kolikartig, später kontinuierlich zunehmend bohrend. Charakteristisch ist eine rektal-axilläre **Temperaturdifferenz** von über 1 °C bei Temperaturen um 38 °C.

► **Merke.** Mit einer **atypischen Verlaufsform** ist bei retrozäkaler Lage (20 %) und bei Umschlagen der Appendix nach medial mesozäkal, ferner im Säuglings- und Greisenalter sowie während der Schwangerschaft zu rechnen.

Komplikationen: Je nach Aktivität des entzündlichen Geschehens kann es innerhalb weniger Stunden nach Auftreten der ersten Symptome zu einer **Gangrän** und **Perforation** mit diffuser Peritonitis kommen. Bei Perforation eines Abszesses in die Bauchhöhle ist eine vorübergehende Schmerzerleichterung möglich, bis sich die Zeichen einer **diffusen Peritonitis** (diffuser Druckschmerz, Loslassschmerz, Abwehrspannung, fehlende Darmgeräusche) einstellen. Bei Ausbildung eines **perityphlitischen Abszesses** kann dieser nach 3–5 Tagen palpiert und sonografisch erfasst werden. Perforation und Ausbildung eines perityphlitischen Abszesses hängen von der Lokalisation der Appendix und der Abdeckung durch Umgebungsstrukturen ab. Selten tritt eine Entzündung der Pfortaderäste **(Pylephlebitis)** auf, die multiple Leberabszesse zur Folge haben kann.

Diagnostik: Im Mittelpunkt der Diagnostik stehen die körperliche Untersuchung (Palpation, Perkussion, Auskultation), die Sonografie und die Laboruntersuchungen.

7.1 Akutes Abdomen

Siehe Bauchschmerz (S. 474).

7.2 Akute Appendizitis

► Definition.

Epidemiologie: Männer erkranken häufiger als Frauen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.
Ätiopathogenese: Die Ursache der Appendizitis ist unbekannt. Neben lokalen Faktoren werden auch systemische Infektionen diskutiert.

Der Entzündungsprozess beginnt in den Krypten und breitet sich bis zur Serosa hin aus. Er kann lokal begrenzt bleiben (**perityphlitisches Infiltrat**) oder eine diffuse **Peritonitis** zur Folge haben.

Klinik: Zunächst treten **Schmerzen im Epigastrium** auf, die in den **rechten Unterbauch** wandern. Typisch ist eine rektal-axilläre **Temperaturdifferenz** von über 1 °C bei Temperaturen um 38 °C.

► Merke.

Komplikationen: Komplikationen einer akuten Appendizitis sind **Gangrän, Perforation** mit **diffuser Peritonitis** (bei Perforation eines Abszesses vorübergehende Schmerzerleichterung möglich!) sowie ein **perityphlitischer Abszess**. Selten kommt es zu einer **Pylephlebitis**.

Diagnostik: Diagnoseweisend sind körperliche Untersuchung, Sonografie und Labor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Körperliche Untersuchung:
Charakteristische Befunde bei **Palpation** sind (Abb. **E-7.1a**):
- Druckschmerz am **McBurney-** oder **Lanz-Punkt**
- Blumberg-Zeichen
- Rovsing-Zeichen
- Psoasschmerz.

Bei der **rektalen/vaginalen** Untersuchung findet sich häufig neben der Ampulle ein Druckschmerz.

Sonografie: Die Appendix stellt sich vergrößert und wandverdickt dar (Abb. **E-7.1b**).

Labor: Häufig findet sich eine **Leukozytose** (11 000–15 000/µl).

Differenzialdiagnose: An alle Formen des **akuten Abdomens** muss gedacht werden; insbesondere an akute Ileitis (im Rahmen einer Yersiniose), Morbus Crohn, entzündetes Meckel-Divertikel oder gynäkologische Ursachen wie z. B. Extrauteringravidität.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **frühe Operation** (Abb. **E-7.1c**). Diese kann laparoskopisch oder offen-chirurgisch erfolgen. Nur bei gut abgegrenztem perityphlitischem Infiltrat oder schlecht abgrenzbarem Konglomerattumor kann vorsichtig, evtl. unter Antibiotikaschutz, abgewartet werden.

Prognose: Die Letalität der akuten Appendizitis beträgt bei einer frühen Operation 0,01 %, bei diffuser Peritonitis 5 %.

Körperliche Untersuchung: Bei **Palpation** des Abdomens können durch unterschiedliche Provokationsmanöver (Abb. **E-7.1a**) charakteristische Befunde auftreten, insbesondere bei Lokalisation des Wurmfortsatzes in der Fossa iliaca (70 %):
- Druckschmerz am **McBurney-** oder **Lanz-Punkt**
- **Blumberg-Zeichen:** Loslassschmerz im rechten Unterbauch bei Eindrücken im linken Unterbauch
- **Rovsing-Zeichen:** Schmerz im rechten Unterbauch durch Ausstreichen des Darms in Richtung Zäkum
- **Psoasschmerz:** Schmerzen im rechten Unterbauch bei Anheben des rechten Beines gegen Widerstand.

Auch die **rektale** und **vaginale** Untersuchung muss stets durchgeführt werden. Dabei findet sich häufig neben der Ampulle ein Druckschmerz. Bei Auskultation des Abdomens ist auf Darmgeräusche zu achten.

Sonografie: Bei akuter Appendizitis finden sich entzündliche Infiltrate im rechten Unterbauch. Bei idealen Schallbedingungen kann die Appendix vergrößert (Durchmesser > 8 mm) und wandverdickt dargestellt werden, ebenso die mediale Zäkumwand (Abb. **E-7.1b**). Typisch ist das Kokarden-Phänomen. Eine CT ist nur ausnahmsweise (Zweifelsfälle) erforderlich.

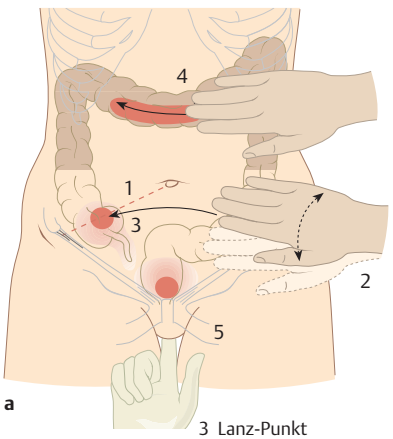
Labor: Häufig findet sich eine **Leukozytose** (11 000–15 000/µl). Eine Hämaturie kann bei Mitbeteiligung des Ureters im Rahmen der lokalen Entzündung nachweisbar sein. Ein β-HCG sollte zum Schwangerschaftsausschluss bei Frauen erfolgen.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose ist an alle Krankheitsbilder zu denken, die mit einem **akuten Abdomen** (S. 476) einhergehen können. Besonders zu achten ist auf die akute Ileitis im Rahmen einer Yersiniose („Pseudoappendizitis“) oder eines Morbus Crohn, ein entzündetes Meckel-Divertikel (Rest des Ductus omphaloentericus), eine Urolithiasis, eine akute Salpingitis, eine Extrauteringravidität bzw. Ruptur eines Graaf-Follikels oder einer Corpus-luteum-Zyste.

Therapie: Die akute Appendizitis bedarf der **frühen laparoskopischen oder offenen Operation** (Abb. **E-7.1c**), da die Komplikationen der Appendizitis gefährlicher sind als die Operation. Bei unklarem Krankheitsbild muss der Patient engmaschig überwacht werden (außerdem frühe Kooperation mit Chirurgen). Nur beim umschriebenen perityphlitischen Infiltrat oder bei einem schlecht abgrenzbaren Konglomerattumor ist ein vorsichtiges Abwarten, eventuell bei gleichzeitiger Gabe eines Antibiotikums, erlaubt.

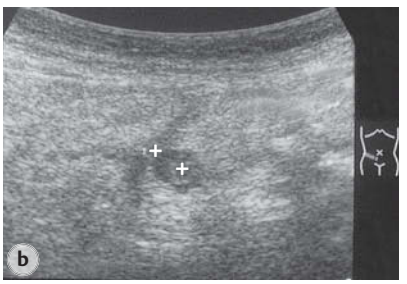
Prognose: Bei einer frühen Operation beträgt die Letalität der akuten Appendizitis 0,01 %, bei perforierter Appendizitis mit diffuser Peritonitis 5 %. In 0,7 % der Fälle ist eine Relaparotomie wegen lokaler Komplikationen erforderlich.

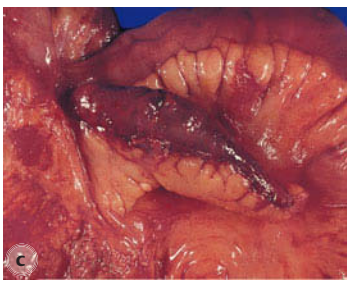
E-7.1 Akute Appendizitis



a

1 McBurney-Punkt
2 Blumberg-Zeichen
3 Lanz-Punkt
4 Rovsing-Zeichen
5 Douglas-Schmerz





a Druck- und Schmerzpunkte. (nach: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)
b Sonografischer Befund: Wandödem der Appendix (Kokarden-Phänomen).
c Intraoperativer Befund mit aufgetriebener Spitze des Wurmfortsatzes und fibrös-eitrig belegter Serosa (phlegmonöses Stadium). (Aufnahme: Riede U. N., Universität Freiburg)

e-Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K-

t to terms and conditions of license.

7.3 Ileus

▶ Definition. Unter Ileus (Darmverschluss) versteht man eine **Störung der Darmpassage**, die sowohl Dünndarm als auch Dickdarm betreffen kann. Sie beruht auf einer dynamischen Störung (= funktioneller Ileus) oder auf einem mechanischen Hindernis (= mechanischer Ileus). Je nach Lage des Ileus unterscheidet man einen **hohen** (Dünndarm) von einem **tiefen** (Dickdarm) Ileus. Der Darmverschluss kann komplett (Ileus) oder inkomplett (**Subileus**) sein.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Je nach Ursache werden zwei Hauptformen unterschieden: der **mechanische** (häufiger) und der **funktionelle** Ileus (Tab. **E-7.1**). Beide Formen können auch in Kombination vorliegen. Während der Dünndarmileus meist durch Briden und Adhäsionen ausgelöst wird, ist der Dickdarmileus meist auf Karzinome zurückzuführen.

Ätiopathogenese: Je nach Ursache unterscheidet man einen **mechanischen** und **funktionellen** Ileus (Tab. **E-7.1**).

Die Behinderung der Darmpassage führt zu einer **Stase** des Darminhaltes und einem **intraluminalen Druckanstieg**. Die Stase fördert das Wachstum pathogener Bakterien, die Darmwanddehnung führt zu einem Flüssigkeitseinstrom in die Darmwand und in das Darmlumen sowie zu einer Minderperfusion der Darmwand. Schließlich kommt es zu Schleimhauterosionen und später Darmwandnekrosen, die eine **Peritonitis** mit Gefahr einer **Perforation** und ein **septisches Schockgeschehen** mit irreversiblen Organschäden zur Folge haben können.

Die Behinderung der Darmpassage führt zu einer **Stase** des Darminhaltes und einem **intraluminalen Druckanstieg**, die eine **Peritonitis** mit Gefahr einer **Perforation** und ein **septisches Schockgeschehen** zur Folge haben können.

☰ E-7.1 Ursachen für Ileus

Form	Ursachen
mechanischer Ileus	▪ **Obstruktion** (v. a. im Dickdarm) – **intraluminal:** z. B. Tumoren, Fremdkörper, Divertikulitis, Gallenstein – **extraluminal:** z. B. Briden (Bridenileus), Adhäsionen, Hernien, Tumoren, Peritonealkarzinose ▪ **Strangulation** (v. a. im Dünndarm): Durchblutungsstörung der Darmsegmente durch z. B. Inkarzeration (Hernien), Volvulus, Invagination.
funktioneller Ileus	**paralytischer Ileus** (Paralyse der Peristaltik) ▪ **reflektorisch:** postoperativ nach Baucheingriffen, Gallenblasen- oder Ureterkolik ▪ **entzündlich:** z. B. Appendizitis, akute Pankreatitis, Divertikulitis, Pneumonie ▪ **metabolisch:** z. B. Hypokaliämie, Hyperkalzämie, diabetisches Koma ▪ **vaskulär:** z. B. akuter Mesenterialinfarkt ▪ **medikamentös:** z. B. Opiate, Neuroleptika, Anticholinergika ▪ **Spätstadium** eines mechanischen Ileus. **spastischer Ileus** (spastische Darmwandkontraktion) ▪ **infektiös:** z. B. Wurmbefall ▪ **toxisch:** z. B. Bleivergiftung.

Klinik: Beim **mechanischen Ileus** kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus mit Auftreibung des Abdomens, Stuhl- und Windverhalt sowie kolikartigen Abdominalschmerzen. Je nach Lokalisation des Ileus können die Symptome variieren:

- **hoher Ileus (Dünndarm):** frühes, heftiges Erbrechen (Mageninhalt, Galle, fäkulentes Material), wenig Meteorismus, fehlender Stuhlgang
- **tiefer Ileus (Dickdarm):** selten spätes Erbrechen (Kot), starker Meteorismus, Stuhlgang (evtl. Obstipation oder Diarrhö).

Klinik: Beim **mechanischen Ileus** kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus mit Auftreibung des Abdomens, Stuhl- und Windverhalt sowie kolikartigen Abdominalschmerzen.

▶ Merke. Je höher der Ileus, desto früher und stärker das Erbrechen.

▶ Merke.

Der **paralytische Ileus** zeigt ähnlich Symptome, die aber weniger dramatisch einsetzen. Häufig findet sich ein begleitender Singultus (Schluckauf).

Der **paralytische Ileus** zeigt ähnliche, weniger dramatische Symptome.

Der zunehmende Flüssigkeits- und Elektrolytverlust in das Darmlumen und das Erbrechen können eine Exsikkose bewirken und schließlich zu einem Schockzustand führen.

Diagnostik: Anamnestisch müssen v. a. Beginn der Beschwerden, Schmerzlokalisation, letzter Stuhl- oder Windabgang, Erbrechen und Voroperationen erfragt werden. Dann müssen das Abdomen inspiziert (Laparotomienarben) und nach Bruchpforten oder Resistenzen (Abwehrspannung?) abgetastet und eine rektale Palpation durchgeführt

Diagnostik: Klingende Darmgeräusche (**Durchspritzperistaltik**) weisen auf einen mechanischen Ileus hin, während beim paralytischen Ileus Darmgeräusche fehlen (**Totenstille im Bauchraum**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

werden. Bei der Auskultation des Abdomens weisen klingende Darmgeräusche (**Durchspritzperistaltik**) auf einen länger bestehenden mechanischen Ileus hin, während beim paralytischen Ileus Darmgeräusche fehlen (**Totenstille im Bauchraum**).
Tachykardie, Blutdruckabfall (hypovolämischer Schock), Exsikkose, Hämatokritanstieg, Leukozytose (< 15 000/µl: einfacher Ileus, 15 000–25 000/µl: Strangulationsileus, > 40 000/µl: primär vaskulär bedingter Ileus) sowie eine metabolische Azidose sind wichtige klinische Hinweise auf einen Ileus.

Die **Röntgen-Übersichtsaufnahme** des Abdomens zeigt geblähte Darmschlingen mit Flüssigkeitsspiegeln proximal des Hindernisses, die sich steigleiterartig aufrichten (Abb. **E-7.2**). Zur Lokalisation des Ileus wird eine Abdomen-CT mit oraler Gastrografingabe durchgeführt.

Die **Röntgen-Übersichtsaufnahme** des Abdomens im Stehen oder Linksseitenlage zeigt etwa 4–5 Stunden nach Beginn der Erkrankung geblähte Darmschlingen mit Flüssigkeitsspiegeln proximal des Hindernisses. Die abnorm lufthaltigen Dünndarmschlingen haben dabei die Tendenz, sich steigleiterartig aufzurichten (Abb. **E-7.2**). Die Zäkumblähung spricht für einen Dickdarmileus und ist das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen Dünndarm- und Dickdarmileus. Findet sich Luft im Zäkum, können zur Lokalisationsdiagnostik des Hindernisses ein **Kolonkontrasteinlauf** mit Gastrografin oder ggf. eine Abdomen-CT durchgeführt werden.

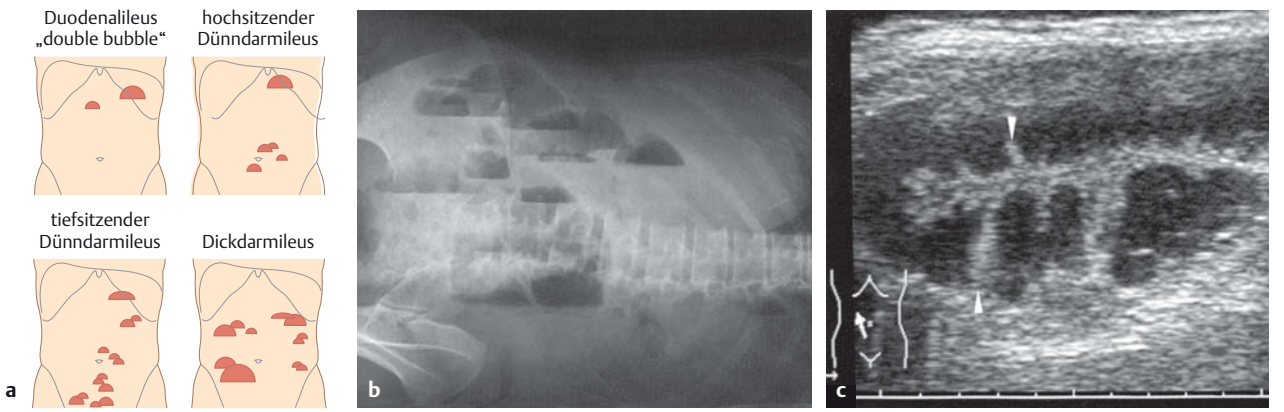
Sonografisch zeigen sich stehende Darmschlingen mit Pendelperistaltik sowie ggf. freie Flüssigkeit oder Luft im Abdomen (Abb. **E-7.2c**).

Sonografisch zeigen sich stehende Darmschlingen mit Pendelperistaltik, ggf. freie Flüssigkeit oder Luft im Abdomen (Abb. **E-7.2c**). Bei einem Gallensteinileus sind die Gallenwege luftgefüllt (Aerobilie), bei fortgeschrittener intestinaler Ischämie findet sich Luft in den Pfortaderästen.

Die **Endoskopie** ist bei V. a. Obstruktionsileus indiziert.

Bei V. a. Obstruktionsileus, z. B. durch ein Rektosigmoidkarzinom, ist eine **Endoskopie** (behutsames Vorgehen mit wenig Luftinsufflation) indiziert.

E-7.2 Mechanischer Ileus



a Radiologischer Befund: Schematische Darstellung. (aus: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2017)
b Radiologischer Befund: Abdomenaufnahme in Linksseitenlage: Ausgedehnte Spiegel im Verlauf des Dünndarms. (aus: Thurn P., Bücheler E., Lackner K. J., Thelen M.: Einführung in die radiologische Diagnostik, Thieme; 1998)
c Sonografischer Befund: Dünndarmabschnitte dilatiert und flüssigkeitsgefüllt mit Pendelperistaltik, Kerckring-Falten sichtbar (Pfeilspitzen). (aus: Rettenmaier G., Seitz K.: Sonographische Differentialdiagnostik. Band 2, Thieme; 2000)

▶ Merke.

▶ Merke. Entscheidend ist, den Ileus möglichst schnell und früh zu erkennen. Eine verspätete Diagnose kann zu irreversiblen Darmischämien mit Perforation und Peritonitis führen.

Differenzialdiagnose: Die **intestinale Pseudoobstruktion** hat zunehmende differenzialdiagnostische Bedeutung erlangt.

Differenzialdiagnose: In den letzten Jahren hat die intestinale **Pseudoobstruktion** (s. Exkurs) zunehmende differenzialdiagnostische Bedeutung erlangt, da die Grenzen zum funktionellen Ileus fließend sind.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Intestinale Pseudoobstruktion:** Unterschieden werden die akute und chronische intestinale Pseudoobstruktion. Bei der **akuten** Form (Ogilvie-Syndrom, nicht toxisches Megakolon) kommt es zu einer massiven Aufweitung von Zäkum und Colon ascendens als Folge einer vorübergehenden Störung der autonomen Innervation. Bei der **chronischen** Form treten rezidivierend Symptome eines mechanischen Dünn- bzw. Dickdarmileus auf, ohne dass sich bei einer Operation eine mechanische Obstruktion nachweisen lässt.
Kennzeichnend für beide Formen ist eine massive Gasdilatation des rechten Hemikolons ohne distale organische Läsion und ohne intraabdominale Ursache der Darmparalyse. Die **Diagnose** lässt sich heute manometrisch stellen (Störungen des interdigestiven Motorkomplexes oder unkoordinierte Kontraktionen), wobei eine Ösophagusmanometrie bereits wichtige Hinweise liefern kann. Im Rahmen der symptomatischen Therapie kommt der endoskopischen Darmdekompression evtl. mit Legen einer Dekompressionssonde eine wichtige Rolle zu.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Erste symptomatische Maßnahme ist die Anlage einer Magensonde mit Ablaufbeutel zur Minimierung des Aspirationsrisikos. Beim mechanischen Ileus stehen zunächst die **Dekompression** des Magen-Darm-Traktes, die **Infusionstherapie** (Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts) und die **antibiotische** Abschirmung im Vordergrund, gefolgt von der **Frühoperation** zur Wiederherstellung der normalen Darmpassage. Bei mehrzeitigem Vorgehen ist ggf. die Anlage eines (temporären) Stomas zur Entlastung des Darmes indiziert (Details s. chirurgische Lehrbücher).

Beim **paralytischen Ileus** steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Zur Anregung der Darmperistaltik können außerdem Substanzen wie Erythromycin, Neostigmin, das Cholezystokinin-Analogon Ceruletid oder Metoclopramid verabreicht werden. Alternativ kann die zusätzliche Gabe von Laxanzien wie Laktulose, Makrogol oder Gastrografin erwogen werden.

Ein paralytischer Ileus, der aus einem mechanischen Ileus entstanden, bzw. ein paralytischer Ileus, bei dem es zu einer Durchwanderungsperitonitis gekommen ist, müssen chirurgisch behandelt werden.

Therapie: Beim mechanischen Ileus stehen **Dekompression**, **Infusionstherapie** und **antibiotische** Abschirmung, gefolgt von der **Frühoperation** im Vordergrund.

Beim **paralytischen Ileus** können Substanzen zur Anregung der Peristaltik gegeben werden (z. B. Erythromycin, Neostigmin, Ceruletid, Metoclopramid) oder zusätzlich Laxanzien wie Laktulose, Makrogol oder Gastrografin verabreicht werden.

7.4 Gastrointestinale Blutung

7.4 Gastrointestinale Blutung

▶ Definition. Die gastrointestinale (GI) Blutung ist durch einen Blutverlust in Ösophagus-, Magen- oder Darmlumen gekennzeichnet. Je nach Lokalisation der Blutung unterscheidet man:

- **obere gastrointestinale Blutung:** Blutung proximal der Flexura duodenojejunalis (= Treitz-Band). 80–90 % aller GI-Blutungen entstehen hier
- **mittlere gastrointestinale Blutung (5 %):** Blutung zwischen Treitz-Band und Ileozökalklappe
- **untere gastrointestinale Blutung (10 %):** Blutung distal der Ileozökalklappe (kolorektal).

▶ Definition.

E-7.2 Häufige Ursachen bei oberer, mittlerer und unterer Gastrointestinalblutung

obere GI-Blutung (85 %)	mittlere GI-Blutung (5 %)	untere GI-Blutung (10 %)
▪ **Magen- und Duodenalulzera** (S. 515) ▪ akute erosive Gastritis (S. 510) ▪ erosive Ösophagitis (S. 499) ▪ Ösophagus- (S. 644) und Magenfundusvarizen (S. 645) ▪ Mallory-Weiss-Syndrom (S. 501) ▪ Magenkarzinom (S. 524) ▪ selten: Vaskulopathien, Angiodysplasien, Hämobilie.	▪ Dünndarmtumoren (S. 549) ▪ Morbus Crohn (S. 561) ▪ Z. n. Mesenterialinfarkt (S. 552) ▪ Angiodysplasien. ▪ Meckel-Divertikel	▪ **Hämorrhoiden** (S. 581) ▪ Kolonkarzinom (S. 575) ▪ Polypen (S. 572) ▪ Divertikel (S. 570) ▪ entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (S. 561), infektiöse Kolitis, pseudomembranöse Kolitis (S. 560) ▪ ischämische Kolitis (S. 555) ▪ Dünndarmtumoren ▪ Angiodysplasien (S. 551) ▪ Z. n. Mesenterialinfarkt (S. 552) ▪ Analfissuren (Tab. **E-6.1**).

Ätiologie: Obere GI-Blutungen resultieren am häufigsten aus **Magen-** oder **Duodenalulzera**. Die Aktivität einer akuten Ulkusblutung wird nach **Forrest** in 3 Blutungstypen eingeteilt (Abb. **E-3.9**). Mittlere GI-Blutungen (Blutungsquelle Jejunum oder Ileum) resultieren meist aus Dünndarmtumoren. Untere GI-Blutungen sind häufig auf Läsionen im kolorektalen Bereich und hier meist auf blutende **Hämorrhoiden** (S. 581) zurückzuführen. Die häufigsten Ursachen zeigt folgende Tab. **E-7.2**.

Ätiologie: Obere GI-Blutungen resultieren meist aus **Magen-** oder **Duodenalulzera** (zur Einteilung nach Forrest s. Abb. **E-3.9**), mittlere GI-Blutungen aus Dünndarmtumoren. Untere GI-Blutungen sind am häufigsten auf eine **Hämorrhoidalblutung** zurückzuführen (weiteres s. Tab. **E-7.2**).

Klinik: Prinzipiell muss zwischen **akuter**, d. h. Kreislaufdysregulation bis hin zum Volumenmangelschock (S. 242), und **chronischer Blutung** (evtl. nur Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie) unterschieden werden. Je nach Blutungslokalisation kann es zu folgenden sichtbaren Zeichen einer Blutung kommen:

Klinik: je nach Blutungslokalisation:

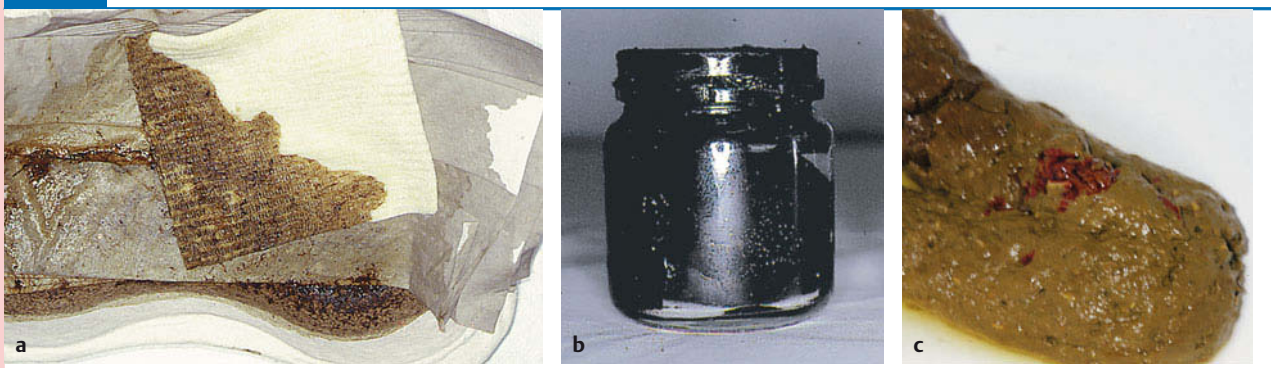
Bluterbrechen (= **Hämatemesis**): Hinweis auf eine obere GI-Blutung. Das erbrochene Blut kann **kaffeesatzartig** (Kontakt mit Salzsäure führt zur Hämatinbildung, s. Abb. **E-7.3a**) oder **hell- bis dunkelrot** (z. B. bei Ösophagusvarizenblutung) gefärbt sein.

Bluterbrechen: Das erbrochene Blut ist **kaffeesatzartig** (Abb. **E-7.3a**) (Hämatinbildung durch HCl) oder **hellrot** (z. B. bei Ösophagusvarizenblutung) gefärbt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

E-7.3 Zeichen einer gastrointestinalen Blutung



a Kaffeesatzerbrechen.
b Teerstuhl.
c Blutstuhl.

(aus: Füeßl H. S., Middecke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2014)

Teerstuhl (Abb. **E-7.3b**): meist bei oberer GI-Blutung (S. 486).
Hämatochezie: typisch bei unterer GI-Blutung (S. 486) (Abb. **E-7.3c**). Ausnahme: massive obere GI-Blutung.

Teerstuhl (**Meläna**,Abb. **E-7.3b**): meist Zeichen einer oberen GI-Blutung (S. 486).
Hämatochezie (Blutstuhl): typischerweise bei unterer GI-Blutung (S. 486) (Abb. **E-7.3c**). Eine Ausnahme ist die massive, fulminante obere GI-Blutung, bei der auch Frischblut rektal auftreten kann.

▶ Merke.

▶ Merke. Hellrotes Blut findet sich auch beim Bluthusten (**Hämoptoe**), das Blut ist jedoch schaumig und es bestehen meist feuchte Rasselgeräusche über der Lunge; zur DD bei Teerstuhl und Hämatochezie s. Blut im Stuhl (S. 486).

Je nach Ursache sind weiterhin vielfältige **Begleitsymptome** möglich.

In Abhängigkeit von der Ursache sind weiterhin vielfältige **Begleitsymptome** möglich (z. B. epigastrische Schmerzen bei Erosionen oder Ulzerationen, vorausgegangenes heftiges Erbrechen bei Mallory-Weiss-Syndrom, chronische Diarrhö bei bekannter chronisch-entzündlicher Darmerkrankung), die auch diagnostisch wegweisend sein können (s. u.).

Diagnostik: Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese, körperliche Untersuchung und Labor.

Bei V. a. eine **obere GI-Blutung** wird bei klinisch relevanter Blutung und nach Kreislaufstabilisierung eine **Notfall-ÖGD** durchgeführt.

Bei V. a. eine **untere GI-Blutung** ist eine **Ileokoloskopie** indiziert.

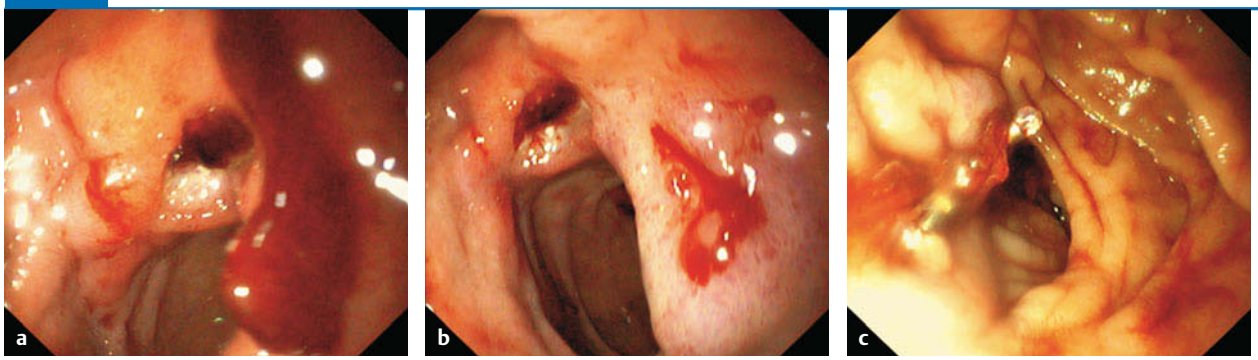
Diagnostik: Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese (Medikamente? Ulkus?), körperliche Untersuchung (Schockzeichen?) und Laboruntersuchungen (u. a. Blutbild, Gerinnung, Blutgruppe).
Bei V. a. eine **obere GI-Blutung** wird bei klinisch relevanter Blutung und nach Kreislaufstabilisierung eine **Notfall-Ösophagogastroduodenoskopie** (ÖGD) durchgeführt. In nicht dringenden Fällen erfolgt eine Routine-Endoskopie mit Klassifikation der Blutungsaktivität nach Forrest (Abb. **E-3.9**). Lässt sich die Blutungsquelle im Rahmen der ÖGD nicht lokalisieren, muss eine mittlere bzw. untere GI-Blutung abgeklärt werden.
Bei V. a. eine **untere GI-Blutung** ist eine **Ileokoloskopie** nach Kolonlavage indiziert. Bei negativem Ergebnis muss eine Kapselendoskopie bzw. eine **Push-Pull-Enteroskopie** (= Doppelballonenteroskopie = Methode der Wahl bei V. a. mittlere GI-Blutung) oder **selektive Angiografie** (Blutverlust > 1 ml/min erforderlich) angeschlossen werden, um die Blutungsquelle nachzuweisen.

Therapie: Primär endoskopische Blutstillung (Abb. **E-7.4**), in Ausnahmefällen explorative Laparotomie. Näheres s. einzelne ursächliche Krankheitsbilder. Bei oberer GI-Blutung ist die Gabe eines PPI bei Verdacht einer Ulkusblutung oder Terlipressin bei Verdacht einer Ösophagusvarizenblutung indiziert. Letzteres sollte noch vor der Endoskopie erfolgen.

Therapie: In den meisten Fällen gelingt die **Blutstillung endoskopisch** (z. B. Unterspritzung, Fibrinklebung, Sklerosierung, Clip, Gummibandligatur, APC) (Abb. **E-7.4**). Parallel zur Endoskopie ist bei oberer GI-Blutung die Gabe eines PPI bei Verdacht einer Ulkusblutung oder Terlipressin bei Verdacht einer Ösophagusvarizenblutung indiziert. Zusätzlich kann die Gabe von Gerinnungspräparaten (PPSB, AT III, Faktor XIII) bei eingeschränkter Gerinnung erfolgen. Eine Transfusion mit Blutkonserven sollte erst bei einem Hb < 7 g/dl erfolgen. Ein restriktives Transfusionsverhalten ist mit einem besseren Überleben assoziiert. Bei hämorrhagischem Schock oder nicht nüchternem Patienten mit Aspirationsrisiko erfolgt die Schutzintubation. Hilfreich ist oft vor Endoskopie die Gabe von Erythromycin als Prokinetikum zur Beschleunigung der Magenentleerung. Bei fulminanter oberer Varizenblutung kann eine temporäre Tamponade mittels Senkstaken-Blakemore-Sonde oder Linton-Nachlass-Sonde (Fundusvarizen) erfolgen. Alternativ besteht die Möglichkeit einer Stenteinlage

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

E-7.4 Endoskopische Blutstillung



a Unterspritzung einer akuten Ulkusblutung mit Adrenalin,
b Aspekt nach Injektion.
c Blutstillung mittels Clip bei blutendem Ulcus ventriculi.

(aus: Block B., Schachschal G., Schmidt H.: Der Gastroskopie-Trainer, Thieme; 2005)

zur akuten Blutungsstillung. Nur in Ausnahmefällen (z. B. massive GI-Blutung) ist eine explorative Laparotomie mit ggf. intraoperativer Endoskopie indiziert. Bluten-de Tumoren sollten reseziert werden. Zur Therapie der verschiedenen Krankheits-bilder, die in Tab. **E-7.2** dargestellt sind, s. entsprechende Kapitel.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Leber, Galle, Pankreas

A. Holstege, J. Pausch, W. Rösch**

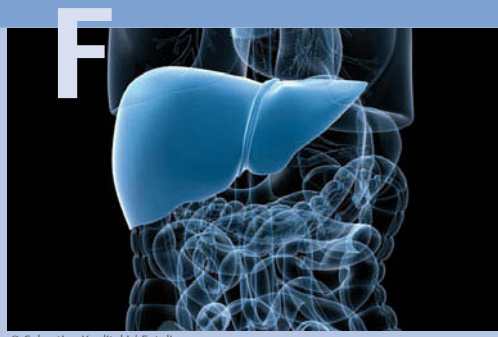
F



Medizin (ISBN 978-3-13-1181G4-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K
nterologie. Hrsg.: Riemann J. F. et al. Thieme, 2008
to terms and conditions of license.

1 Leber

1.1 Anatomie 595
1.2 Physiologie 597
1.3 Leitsymptome 598
1.4 Diagnostische Methoden 600
1.5 Virale Hepatitiden 603
1.6 Autoimmune Hepatitiden (AIH) 618
1.7 Genetisch bedingte Lebererkrankungen 619
1.8 Toxische und alimentäre Leberschäden 629
1.9 Cholestatische Leberkrankheiten 636
1.10 Lebererkrankungen in Verbindung mit einer Schwangerschaft 639
1.11 Leberzirrhose 639
1.12 Lebertumoren 653



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

1.1 Anatomie

1.1.1 Lage und makroskopischer Aufbau

Die Leber ist mit ca. 1500 g das größte Organ des Menschen und liegt weitgehend intraperitoneal unterhalb der rechten Zwerchfellkuppel. Sie wird durch das Lig. falciforme und das Lig. teres hepatis in den größeren **Lobus dexter** und den kleineren **Lobus sinister** unterteilt. An ihrer Unterfläche befindet sich die Facies visceralis, in deren Mitte die **Leberpforte** liegt. Diese ist Eintrittsstelle der V. portae, der A. hepatica propria und von Nervenfasern sowie Austrittsstelle des Ductus hepaticus communis.

1.1.2 Blutversorgung

Die Leber erhält ihren Blutzustrom zum einen aus dem **systemischen Kreislauf** über die A. hepatica (ca. 25 %), zum anderen aus dem **Splanchnikusgebiet** über die V. portae (Zusammenfluss der V. mesenterica superior und V. lienalis, führt O_2-armes, aber nährstoffreiches Blut, ca. 75 %). Das Blut beider Gefäßsysteme vereinigt sich in den Lebersinusoiden, die das Blut zur V. centralis weiterleiten, von dort gelangt es über die Vv. hepaticae in die V. cava inferior.

1.1.3 Mikroskopischer Aufbau

Die Leber besitzt aufgrund ihrer vielfältigen Funktionen eine differenzierte Struktur. Strukturelle Untereinheit ist das **Leberläppchen**, das einen polygonalen Querschnitt aufweist (Abb. **F-1.1a**). An den Ecken des Polygons befinden sich die **Portalfelder** mit dem Glisson-Dreieck (periportales Feld), bestehend aus einem Ast der Portalvene, einem Ast der A. hepatica und einem Gallengang. Im Zentrum des Polygons verläuft die Zentralvene. Zwischen den radiär zur Zentralvene führenden **Lebersinusoiden** (Abb. **F-1.1b**, Abb. **F-1.1c**), die von den Sinusendothelzellen gebildet werden, liegen die **Hepatozyten** in Bälkchen angeordnet und durch den Disse-Raum von den Sinusendothelien getrennt. Zwischen benachbarten Hepatozyten befinden sich die **Gallenkanalikuli**, die von den kanalikulären Membrandomänen zweier benachbarter Hepatozyten gebildet werden und die Galle dem Gallengang im Portalfeld zuleiten. Die Galle in den Kanalikuli fließt in entgegengesetzter Richtung zum Gallengang des Portalfelds. Das Leberläppchen ist keine funktionelle Untereinheit, da die produzierte Galle mehreren Portalfeldern zugeleitet wird und weil das zuströmende Blut aus mehreren Portalvenenästen und Arterien stammt. Außerdem haben die Hepatozyten in verschiedenen Arealen (portal, intermediär, zentral) eine unterschiedliche Enzymausstattung und entsprechend unterschiedliche metabolische Funktionen. Die **funktionelle Untereinheit** des Leberparenchyms wird als **Leberazinus** bezeichnet.

► Merke. Die periportal gelegenen Hepatozyten kommen als erste mit dem Pfortaderblut in Kontakt, was sie besonders anfällig für toxische Substanzen macht. Die in der Nähe der Zentralvene befindlichen Hepatozyten sind hingegen am ehesten durch eine Minderdurchblutung und Sauerstoffmangel gefährdet (toxische Substanzen sind bereits teilweise abgebaut, Blut aber O_2-ärmer).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1 Anatomie

1.1.1 Lage und makroskopischer Aufbau

Die Leber ist mit ca. 1500 g das größte Organ des Menschen. Sie wird in einen **Lobus dexter** und einen **Lobus sinister** unterteilt. Am Unterrand der Leber liegt die **Leberpforte**, die Ein- bzw. Austrittsstelle der V. portae, A. hepatica und des Ductus hepaticus ist.

1.1.2 Blutversorgung

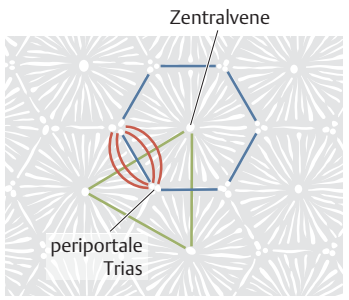
Die Leber erhält ihren Blutzustrom zu ca. 25 % aus dem **systemischen Kreislauf** über die A. hepatica, zu ca. 75 % aus dem **Splanchnikusgebiet** über die V. portae.

1.1.3 Mikroskopischer Aufbau

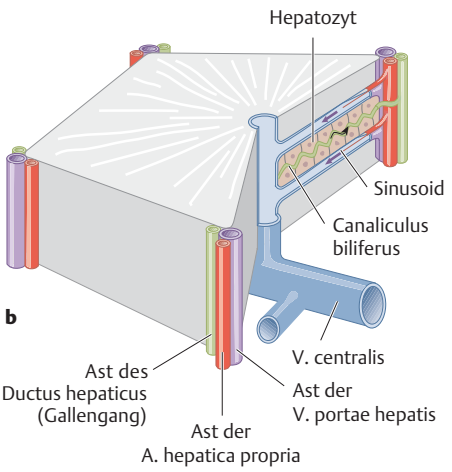
Die Leber besteht aus polygonalen **Läppchen**, an deren Ecken die **Portalfelder** (Ast der Portalvene und A. hepatica, Gallengang) und in deren Zentrum die Zentralvene lokalisiert sind (Abb. **F-1.1a**).
Zwischen Portalfeldern und Zentralvene sind die **Hepatozyten** in Bälkchen angeordnet, die vom Blut der **Lebersinusoide** umspült werden (Abb. **F-1.1b**, Abb. **F-1.1c**).
Zwischen den Hepatozyten liegen die **Gallenkanalikuli**, die von den kanalikulären Membrandomänen zweier benachbarter Hepatozyten gebildet werden und die Lebergalle den kleinen Gallengängen zuführen. Das Leberläppchen ist keine funktionelle Untereinheit, da z. B. die produzierte Galle mehreren Portalfeldern zugeleitet wird. Die **funktionelle Untereinheit** des Leberparenchyms wird als **Leberazinus** bezeichnet.

► Merke.

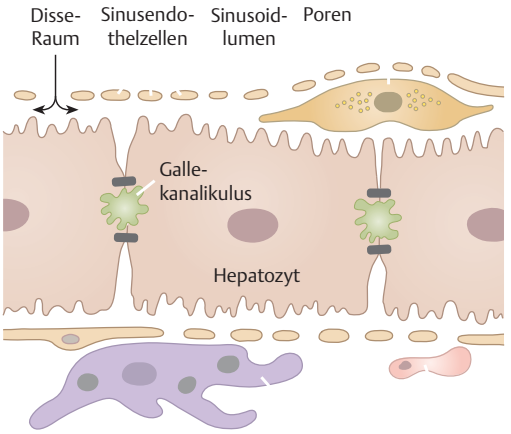
F-1.1 Anatomie der Leber



a



b



c

Die Anatomie der Leber wird von ihrer doppelten Gefäßversorgung (A. hepatica und Pfortader), den Gallenwegen sowie den um die Sinusoide angeordneten Leberzellbälkchen bestimmt. Ausgehend von den Zentralvenen oder den Portalfeldern werden verschiedene strukturelle Untereinheiten definert.

a **Strukturelle Gliederung der Leber:** Lebervenenläppchen (blau), Leberazinus (rot), Portalvenenläppchen (grün).

b Zentralvenenläppchen. (aus: Schünke M., Schulte E., Schumacher U.: Prometheus Innere Organe, Thieme; 2015; Zeichner: Markus Voll)

c **Schematische Darstellung eines Sinusoids mit den benachbarten Zellen des Leberparenchyms:** Die Wand der Sinusoide wird von Sinusendothelzellen gebildet, die von Poren (Fenestrae) durchbrochen werden. Zwischen den Sinusendothelzellen und den Hepatozyten befindet sich der Disse-Raum. An der sinusoidalen Membran der Hepatozyten wird die Austauschfläche durch Mikrovilli vergrößert. Im Lumen der Sinusoide befinden sich die Kupffer-Zellen. Die hepatischen Sternzellen (Fettspeicherzellen) liegen zwischen den Sinusendothelien und den Hepatozyten. Zwischen zwei aneinandergrenzenden Hepatozyten verlaufen parallel zu den Sinusoiden die Canaliculi biliferi (Gallenkanalikuli), die aus der kanalikulären Membrandomäne zweier benachbarter Heptozyten gebildet werden.

Zellen des Leberparenchyms

Das Lebergewebe enthält außer den **Hepatozyten Sinusendothelzellen, Kupffer-Zellen, hepatische Sternzellen** und **PIT-Zellen**.

Zellen des Leberparenchyms

Hepatozyten: Als Parenchymzellen haben sie metabolische Funktionen, insbesondere die Metabolisierung der Nährstoffe, die Funktion der Biotransformation und Sekretion und die Bildung der Galle. Sie dienen außerdem dem Abbau von Hormonen und Signalstoffen, der Säure-Basen-Regulation und der Synthese der Akute-Phase-Proteine und Komplementfaktoren, s. auch Stoffwechselfunktionen (S. 597).

Sinusendothelzellen: Sie kleiden, ähnlich wie Endothelzellen in den Gefäßen, die Lebersinusoide aus und stellen über Poren die Verbindung zum Disse-Raum her.

Kupffer-Zellen: Gehören als Makrophagen zum Immunsystem. Sie befinden sich im Lumen der Sinusoide auf den Sinusendothelien und haben die Funktion der Phago- und Pinozytose, der Abgabe von Signalstoffen, der Elimination von Toxinen, der Synthese von Matrixkomponenten und der Antigenpräsentation.

Hepatische Sternzellen (Fettspeicherzellen): Die Sternzellen umgreifen mit ihren Ausläufern die Sinusoide und regulieren durch ihre Fähigkeit zur Kontraktion den Blutfluss in den Sinusoiden. Sie stellen den Hauptspeicher des Organismus für Vitamin A dar. Sie werden zudem unter pathologischen Bedingungen zu den entscheidenden Zellen für die Produktion extrazellulärer Matrix im Disse-Raum. (Zunahme des sinusoidalen Widerstandes und Störung der Diffusionsstrecke bei Leberzirrhose).

PIT-Zellen: Lymphozyten mit Killerzellfunktion.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.2 Physiologie

1.2.1 Stoffwechselfunktionen

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen. Mit Ausnahme eines Teils der Fette, die über dem Ductus thoracicus direkt in den großen Kreislauf gelangen, fließen über die Pfortader alle Nahrungsstoffe, die aus dem Darm resorbiert wurden, in die Leber und werden dort unter Mitwirkung von Hormonen und vegetativen Nerven metabolisiert. Hepatozyten bearbeiten das nährstoffreiche Blut aus dem Gastrointestinaltrakt, bilden und scheiden gallepflichtige Substanzen über die kanalikuläre Membran in die Gallenkanalikuli aus und regulieren und koordinieren verschiedene Stoffwechselprozesse.

Aminosäuren- und Eiweißstoffwechsel

Die Aufgaben der **Hepatozyten** sind:
- Aufnahme und Verteilung der Aminosäuren aus der Nahrung und Regulation der Aminosäurekonzentration im Blut.
- Überführung von Aminosäuren in Glukose und Bindung von Stickstoff und Ammoniak in Harnstoff. Täglich werden im Harnstoffzyklus 6–20 g Harnstoff erzeugt und im Urin ausgeschieden.
- Synthese von Proteinen (v. a. Albumin, Transportproteine, Akute-Phase-Proteine, Gerinnungsfaktoren [außer Faktor VIII] und Komplementfaktoren). Die tägliche Eiweißsynthese liegt bei rund 50 g, 50 % davon sind Plasmaproteine.

Bei Leberinsuffizienz werden unter anderem die Synthese von Gerinnungsfaktoren (→ Blutungsneigung), Albumin (→ Aszites, Ödeme) und Cholinesterase vermindert sowie die Entgiftung stickstoffhaltiger Substanzen zu Harnstoff beeinträchtigt (→ Hyperammonämie).

Kohlenhydratstoffwechsel

Bei der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels erfüllt die Leber folgende Funktionen:
- Nahrungskohlenhydrate aus dem Pfortaderblut (80 % Glukose, 10 % Galaktose, 10 % Fruktose) werden in der Leber als **Glykogen** gespeichert. Galaktose und Fruktose werden in den Glukosestoffwechsel eingeschleust. Wird die Speicherkapazität von 300–400 g überschritten, kann eine Umwandlung in Fett (Triglyzeride) erfolgen.
- Bei Absinken des Glukosespiegels oder bei erhöhtem Bedarf in der Peripherie wird Glykogen in **Glukose rückverwandelt (Glykogenolyse)** oder **Glukose neu synthetisiert (Glukoneogenese)**, z. B. auch aus Muskelprotein.

Die Leber ist durch die Glykogensynthese, Glykogenolyse und Glukoneogenese an der Blutzuckerregulation beteiligt. Beim akuten Leberversagen wird zunächst eine Hyperglykämie, in späteren Stadien dann infolge der Störung der Glukoneogenese eine Hypoglykämie beobachtet, chronische Lebererkrankungen gehen mit einer gestörten Glukosetoleranz (hepatogener Diabetes mellitus bei Leberzirrhose) einher. Eine überkalorische Ernährung oder Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) können zu einer Fettleber führen.

Fettstoffwechsel

Im Fettstoffwechsel besitzt die Leber folgende Funktionen:
- Synthese von Triglyzeriden aus Kohlenhydraten oder Aminosäuren, die entweder in der Leber deponiert oder als VLDL-Lipoproteine ins Blut abgegeben werden.
- Synthese von Apoproteinen für den Transport von Triglyzeriden im Blut.
- Synthese verschiedener Lipide als Bestandteile der Zellmembranen (Cholesterin, Phospholipide) oder der Galle (Cholesterin, Gallensäure, Lezithin).
- Abbau der Fettsäuren.

► Merke. Patienten mit alkoholischer Hepatitis (S. 631) weisen häufig exzessiv erhöhte Triglyzeridspiegel auf, die sich unter Alkoholkarenz innerhalb weniger Tage normalisieren. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen finden sich oft verminderte Fett- und Lipoproteinspiegel als Ausdruck einer verminderten Syntheseleistung.

1.2 Physiologie
1.2.1 Stoffwechselfunktionen

Aminosäuren- und Eiweißstoffwechsel

Die Aufgaben der **Hepatozyten** sind:
- Aufnahme und Verteilung der Aminosäuren
- Regulation des Blutzuckerspiegels
- Überführung von Aminosäuren in Glukose und Bindung von Stickstoff und Ammoniak in Harnstoff
- Synthese von Proteinen.

Kohlenhydratstoffwechsel

Hier erfüllt die Leber folgende Funktionen:
- Nahrungskohlenhydrate werden in der Leber als **Glykogen** gespeichert. Wird die Speicherkapazität überschritten, können sie in Fett umgewandelt werden.
- Bei Absinken des Glukosespiegels wird Glykogen in **Glukose zurückverwandelt** oder **neu synthetisiert**.

Fettstoffwechsel

Im Fettstoffwechsel besitzt die Leber folgende Funktionen:
- Synthese von Triglyzeriden aus Kohlenhydraten oder Aminosäuren.
- Synthese von Apoproteinen für den Triglyzeridtransport.
- Synthese verschiedener Fette als Bausteine der Zellmembran.
- Abbau der Fettsäuren.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.2.2 Weitere Funktionen

Biotransformation: Die Leber besitzt Enzyme, die wasserunlösliche Stoffe (Steroide, Medikamente) oxidieren und anschließend konjugieren, d. h. wasserlöslich machen. Hierdurch können **toxische Substanzen** (z. B. Medikamente) entgiftet werden oder toxische Metaboliten entstehen (Giftung).

First-pass-Effekt: der bei der 1. Leberpassage eliminierte Anteil eines Medikaments.

Weitere Funktionen sind:
- Sekretionsorgan
- Synthese von Signalstoffen, Akute-Phase-Proteinen und Komplementfaktoren
- Säure-Basen-Regulation.

Gallebildung

Die Leber bildet täglich ca. 700 ml **Galle**. Die Gallensäuren durchlaufen dabei einen **enterohepatischen Kreislauf** (S. 656).

Aufgaben der Gallesekretion sind:
- Förderung der Fettverdauung
- Ausscheidung gallepflichtiger Substanzen.

Bilirubinstoffwechsel

Bilirubin ist das **Endprodukt des Hämabbaus** im retikuloendothelialen System. Es stammt zu 80 % aus dem physiologischen Abbau von Hämoglobin und zu 20 % aus Häm, das als Baustein in hepatischen Enzymen (Cytochrom P450) und anderen Proteinen zu finden ist. Das an Albumin gebundene Bilirubin wird von den Leberzellen aufgenommen und intrazellulär an Glukuronsäure gebunden (konjugiertes oder „direktes" Bilirubin). Das konjugierte Bilirubin wird über eine spezifische ATP-abhängige Konjugat-Exportpumpe durch die kanalikuläre Membran in den Gallekanalikulus transportiert. Über die Galle gelangt das Bilirubinkonjugat in den Darm, wo es weiter abgebaut wird.

1.3 Leitsymptome

1.2.2 Weitere Funktionen

Biotransformation: Die Leber ist Ort der **Entgiftung von Stoffwechselprodukten** (z. B. Bilirubin oder Ammoniak) und **von körperfremden Substanzen** (Xenobiotika wie Arzneimittel). In der Mikrosomenfraktion bzw. dem endoplasmatischen Retikulum besitzt die Leber ein Enzymsystem, das wasserunlösliche Stoffe (z. B. Steroidhormone, Prostaglandine, Medikamente) oxidiert (Phase-I-Stoffwechsel) und anschließend mit Glukuronsäure, Sulfatresten oder Glycin konjugiert (Phase-II-Stoffwechsel) und damit wasserlöslich macht. Durch diese Biotransformation können **toxische Substanzen** und Medikamente entgiftet werden, aber auch Metaboliten mit toxischer Wirkung entstehen (Giftung).

Die Aktivität, insbesondere der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen, unterliegt individuellen Schwankungen durch Polymorphismen (langsame und schnelle Metabolisierer), Enzyminduktion oder Substratkompetition am aktiven Zentrum bei Einnahme mehrerer Arzneimittel. Dies kann zu einem verzögerten oder beschleunigten Medikamentenabbau führen.

Der **First-pass-Effekt** beschreibt den bei der 1. Leberpassage eliminierten Anteil einer Substanz bzw. eines Medikaments.

Außerdem werden in der Leber wichtige **Signalstoffe** (z. B. Hormone, Zytokine) gebildet und katabolisiert. Die Leber dient unspezifischen Abwehrvorgängen durch die Synthese von **Akute-Phase-Proteinen** und **Komplementfaktoren**, s. Eiweißstoffwechsel (S. 597). Wichtig ist ferner die **Regulation des Säure-Basen-Haushalts** durch die leberspezifische Harnstoffsynthese.

Gallebildung

Die Leber bildet als exokrine Drüse täglich ca. 700 ml **Galle**. Lezithin und Gallensäuren wirken im Rahmen der Nährstoffresorption als Lösungsvermittler für Cholesterin und andere wasserunlösliche Stoffe (Mizellenbildung). Die **Gallensäuren** durchlaufen einen **enterohepatischen Kreislauf** (S. 656).

Die Gallesekretion hat folgende Aufgaben:
- Förderung der Fettverdauung und der Aufnahme fettlöslicher Vitamine
- Ausscheidung verschiedener sog. gallepflichtiger Substanzen (z. B. Bilirubin, Medikamente).

Bilirubinstoffwechsel

Bilirubin entsteht überwiegend als **Abbauprodukt des Hämoglobins** alter Erythrozyten (80 %) in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) in einer Menge von 250–350 mg/d. 20 % des Bilirubins stammen aus Häm, das als prosthetische Gruppe in hepatischen Enzymen (Cytochrom P450) und anderen Proteinen zu finden ist. Bilirubin ist primär wasserunlöslich (unkonjugiertes oder indirektes Bilirubin). Es wird an Albumin gebunden in die Leber transportiert und intrazellulär mit Glukuronsäure konjugiert (konjugiertes oder direktes Bilirubin). Das Konjugat wird aktiv in die Galle über einen spezifischen ATP-abhängigen Transporter (Multidrug-Resistance-Protein; MRP) in den Gallekanalikulus sezerniert. Mit der Galle gelangen die Bilirubinkonjugate in den Darm. Der weitere Abbau erfolgt durch die Darmflora, wobei farbloses Urobilinogen und dunkel pigmentierte Sterkobiline entstehen. Direktes Bilirubin kann besonders bei erhöhter Konzentration auch renal ausgeschieden werden (dunkler Urin bei Ikterus).

Zu einer **Störung des Bilirubinstoffwechsels** führen schwere Lebererkrankungen, Hämolysen mit vermehrtem Anfall von Bilirubin oder Abflusshindernisse im Bereich der abführenden Gallenwege. Je nach Ursache kommt es zu einem Anstieg des direkten oder indirekten Bilirubins (s. Leitsymptom Ikterus).

1.3 Leitsymptome

Die Symptome chronischer Lebererkrankungen sind unspezifisch und umfassen Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Antriebslosigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl. Spezifischere Beschwerden, die mit einer Lebererkrankung vereinbar sind, stellen Ikterus, heller Stuhl, dunkler Urin, Juckreiz und ein aufgetriebenes Abdomen dar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Im Folgenden soll eine wichtiges Leitsymptom hepatobiliärer Erkrankungen, die Gelbsucht (Ikterus), ausführlicher dargestellt werden. Die mit einer Leberzirrhose assoziierten Symptome werden im Kapitel Leberzirrhose abgehandelt.

1.3.1 Ikterus

1.3.1 Ikterus

▶ Definition. Unter einem **Ikterus** versteht man die Gelbfärbung von Körpergeweben durch verstärkte Ablagerung von Bilirubin. Er wird ab Bilirubinkonzentrationen im Blut von ≥ 2,5 mg/dl (Hyperbilirubinämie) zuerst an den Skleren (Abb. **F-1.2a**) und Schleimhäuten, oberhalb von 3–4 mg/dl als Hautikterus sichtbar (zum Bilirubinstoffwechsel s. o.). Der Begriff **Cholestase** beschreibt dagegen ein Syndrom, das nicht nur zu einer Zunahme von Bilirubin, sondern auch von weiteren gallepflichtigen Substanzen im Blut führt.

▶ Definition.

Ätiologie: Man unterscheidet drei Formen des Ikterus:
- prähepatischer Ikterus
- hepatischer Ikterus
- posthepatischer Ikterus.

Der **prähepatische Ikterus** entsteht durch den Anstieg des indirekten (nicht konjugierten) Bilirubins durch verstärkten Blutabbau (Hämolyse), der die Kapazität der hepatozellulären Bilirubinaufnahme und Glukuronidierung übersteigt.

Der **hepatische Ikterus** ist Folge einer erworbenen oder angeborenen Störung des hepatozellulären Bilirubinstoffwechsels. Angeborene Störungen beruhen entweder auf einer verminderten intrazellulären Konjugation (z. B. Morbus Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar-Syndrom, s. u.) oder auf einer verminderten kanalikulären Exkretion von konjugiertem Bilirubin in die Gallenwege (Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom). Erworbene Ursachen für einen hepatischen Ikterus beruhen auf einer Vielzahl von Leberzellschädigungen (z. B. viral, hypoxisch oder metabolisch).

Der **posthepatische Ikterus** resultiert aus Erkrankungen (z. B. Gallensteine, Tumoren, narbige oder entzündliche Stenosen, primär oder sekundär sklerosierende Cholangitis), die den Galleabfluss in den Gallewegen behindern bzw. die Gallenwege aufstauen (= **extrahepatische Cholestase**, Näheres s. Tab. **F-2.1**).

Bei vermehrter renaler Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin nimmt der Urin eine bierbraune Farbe an. Ein lehmfarbener acholischer Stuhl ist kennzeichnend für eine fehlende Bilirubinausscheidung in der Galle (s. Tab. **F-1.1**).

Eine **Hyperbilirubinämie** ist nur im Neugeborenenalter (Kernikterus) gefährlich.

Beim **Morbus Gilbert-Meulengracht** (Icterus intermittens juvenilis, Manifestationsalter ca. 20. Lebensjahr) findet sich eine indirekte Hyperbilirubinämie von über 1,5 mg/dl infolge einer Konjugationsstörung. Beim Fasten steigt das indirekte Bilirubin weiter an. Klinisch zeigen sich uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit und Kopfschmerzen. Das Blutbild ist unauffällig, die Retikulozytenzahl liegt im Normbereich (DD: hämolytische Anämie). Therapiebedürftigkeit besteht nicht.

Diagnostik: Das diagnostische Vorgehen bei Vorliegen eines Ikterus bzw. wegweisende Laborparameter zur Differenzierung der Ikterusformen zeigen Abb. **F-1.2** und Tab. **F-1.1**.

Ätiologie: Unterschieden werden:
- prähepatischer
- hepatischer
- posthepatischer Ikterus.

Der **prähepatische Ikterus** entsteht bei verstärktem Blutabbau (Hämolyse), der die Kapazität der hepatozellulären Bilirubinkonjugatbildung übersteigt.
Der **hepatische Ikterus** ist Folge einer erworbenen (hepatozelluläre Schädigung) oder angeborenen Ursache (Glukuronidierungsstörung oder kanalikulärer Transporterdefekt). Näheres zur intrahepatischen Cholestase s. Tab. **F-2.1**.
Der **posthepatische Ikterus** resultiert aus Erkrankungen, die den Galleabfluss in den Gallewegen behindern (extrahepatische Cholestase, s. Tab. **F-2.1**).

Eine **Hyperbilirubinämie** ist nur im Neugeborenenalter (Kernikterus) gefährlich.

Beim **Morbus Gilbert-Meulengracht** findet sich eine indirekte Hyperbilirubinämie > 1,5 mg/dl infolge einer Konjugationsstörung. Es besteht keine Therapieindikation.

Diagnostik: s. Abb. **F-1.2** und Tab. **F-1.1**.

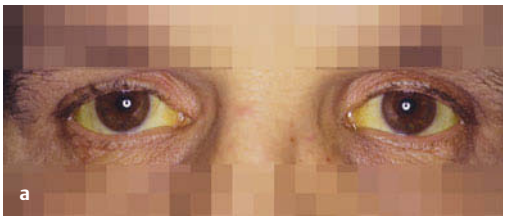
F-1.1 Parameter zur Differenzierung der Ikterusformen

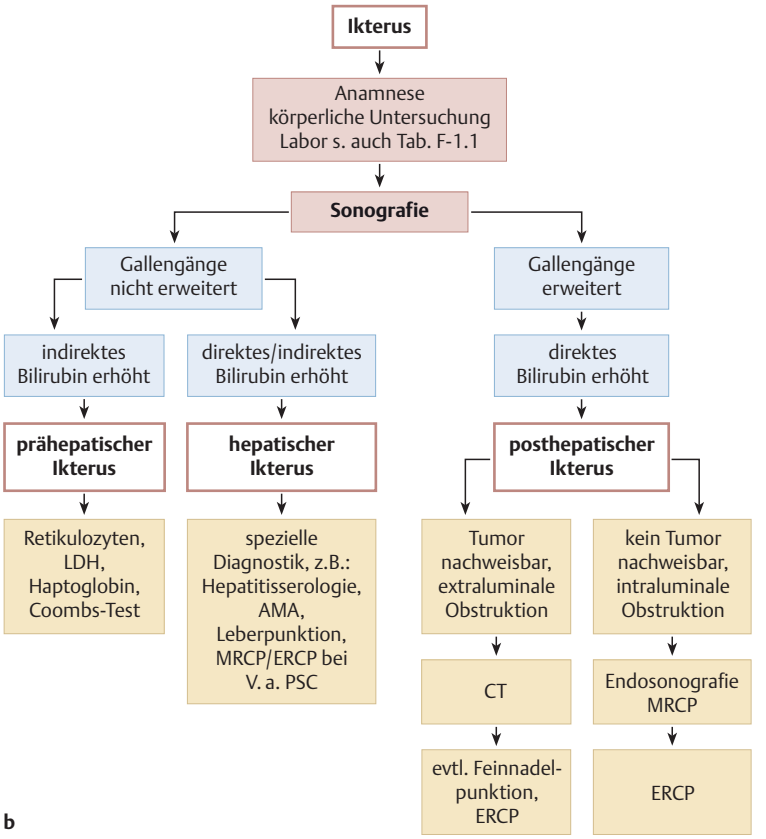
F-1.1

	prähepatischer (hämolytischer) Ikterus	hepatischer (hepatozellulärer) Ikterus	posthepatischer Ikterus
Serumwerte:			
direktes Bilirubin (konjugiertes Bilirubin)	n	+	+
indirektes Bilirubin (unkonjugiertes Bilirubin)	+	(+)	(+)
Urin:			
Bilirubin	–	+	+
Urobilinogen	+	+	–
Stuhlfarbe	dunkel	hell (bis dunkel)	hell

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-1.2 Ikterus





Der Haut- und Sklerenikterus erfordert eine weitere diagnostische Abklärung, wobei die Sonografie der Gallenwege und die Art des Bilirubins im Serum eine wichtige diagnostische Weichenstellung erlauben.

a Ikterisch verfärbte Konjunktiven. (aus: Füeßl H. S., Middecke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2014)

b Diagnostisches Vorgehen bei klinischem Nachweis eines Ikterus. (aus: Hahn J.M., Checkliste Innere Medizin, Thieme; 2013)

Differenzialdiagnose: „Falscher Ikterus" durch Farbstoffablagerung in der Haut.

Therapie: je nach Ursache.

1.4 Diagnostische Methoden

1.4.1 Anamnese und Inspektion

Anamnestisch müssen exogene Einflüsse (z. B. Medikamente, Alkohol) und endogene Faktoren, die sich auf die Leberfunktion auswirken können, eruiert werden.

Inspektorisch können typische **Leberhautzeichen** auf eine chronische Lebererkrankung hinweisen (Abb. **F-1.3**).

Differenzialdiagnose: „Falscher Ikterus" bzw. „Pseudoikterus" durch Ablagerung von Farbstoffen in der Haut, z. B. nach intensivem Karottengenuss über einen längeren Zeitraum.

Therapie: Die Therapie hat sich nach der Ursache des Ikterus zu richten (s. einzelne Krankheitsbilder).

1.4 Diagnostische Methoden

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung als Basismaßnahmen im Rahmen der Diagnostik dienen Laboruntersuchungen sowohl der Erkennung und Klassifizierung als auch der Verlaufskontrolle von Leberkrankheiten. Sie werden ergänzt durch indirekte bildgebende Verfahren wie Sonografie und ggf. CT. In einigen Fällen, insbesondere bei unklaren chronischen Lebererkrankungen, kann auf eine morphologische Diagnostik (Laparoskopie, Histologie) nicht verzichtet werden.

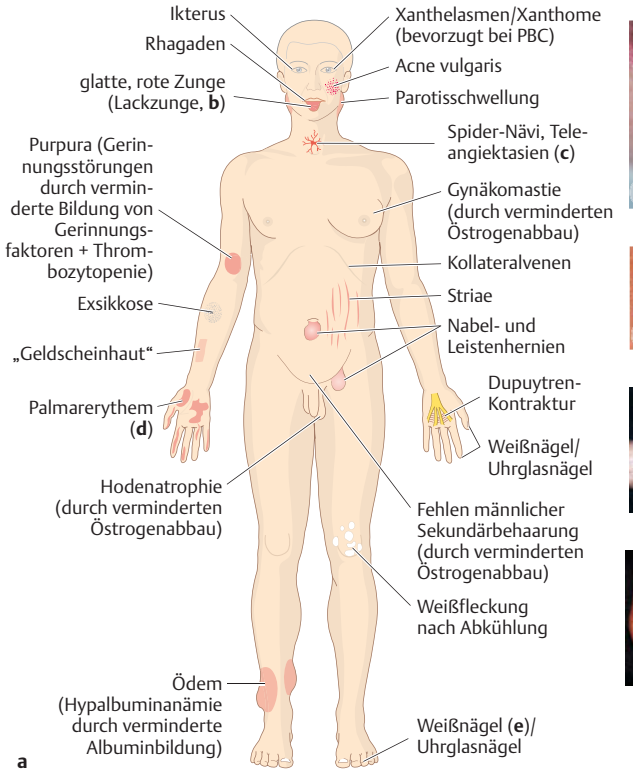
1.4.1 Anamnese und Inspektion

Im Rahmen der Anamnese müssen äußere Einflüsse (Alkohokonsum, Medikamente, berufsbedingte Noxen, Auslandsreisen, Transfusionen) und endogene Faktoren (z. B. frühere Lebererkrankungen, familiäre Stoffwechselstörungen wie Morbus Wilson), die sich auf die Leberfunktion auswirken können, eruiert werden. Patienten mit Lebererkrankungen haben wenig fassbare Beschwerden (Müdigkeit, Juckreiz oder grippeähnliche Beschwerden). Viele Erkrankungen nehmen einen chronischen, sich über viele Jahre erstreckenden Verlauf.

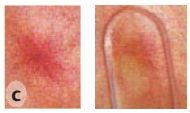
Im Rahmen der Inspektion können eine Reihe von **Leberhautzeichen** wie Palmarerythem, Weißnägel, Spider naevi, Lackzunge, Bauchglatze, „Caput medusae" (ver-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-1.3 Sichtbare Leberhautzeichen als Hinweis auf eine chronische Lebererkrankung











Klinische Zeichen bei chronischen Lebererkrankungen.

(b–d aus: Füeßl H. S., Middecke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2014; e aus: Voigtländer V., Maaßen D.: Dermatologie und Innere Medizin. Hippokrates; 1995)

mehrte Venenzeichnung im Bereich der Bauchdecke bei portaler Hypertension), Aszites oder Ikterus auf eine chronische Lebererkrankung hinweisen (Abb. **F-1.3**).

1.4.2 Palpation und Perkussion

Die **Größe der Leber** kann palpatorisch, perkutorisch oder durch Kratzauskultation bestimmt werden. Normalerweise ist der Leberunterrand bei tiefer Inspiration eben unterhalb des rechten Rippenbogens in der Medioklavikularlinie tastbar. Eine Größenzunahme (Leberdämpfung in der Medioklavikularlinie > 12 cm) findet sich bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, während die Leber bei der fortgeschrittenen Zirrhose schrumpft. Eine genauere Größenbestimmung lässt sich sonografisch treffen (s. u.). Palpatorisch können zudem **Konsistenz** und **Oberflächenbeschaffenheit** der Leber beurteilt werden (z. B. Konsistenz weich: Leberverfettung, hart: Bindegewebevermehrung, Zirrhose; Oberfläche grobknotig: z. B. Leberzirrhose, Metastasen).

1.4.2 Palpation und Perkussion

Die **Größe der Leber** kann palpatorisch, perkutorisch und durch Kratzauskultation bestimmt werden. Der Leberunterrand sollte bei tiefer Inspiration eben in der MCL oder nicht tastbar sein.

1.4.3 Labor

Leberkrankheiten gehen mit einer Schädigung der Hepatozyten, d. h. mit einer Funktionsstörung oder -einschränkung einher. Diese Vorgänge lassen sich durch laborchemische Untersuchungsverfahren im Serum indirekt erfassen (**Leberfunktionsproben**).

Hepatozelluläre Enzyme, deren vermehrter Übertritt ins Blut eine direkte Hepatozytenschädigung anzeigt, sind:

- **GOT** = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= **AST** = Aspartat-Aminotransferase)
- **GPT** = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= **ALT** = Alanin-Aminotransferase)
- **GLDH** = Glutamatdehydrogenase
- **LDH** = Laktatdehydrogenase.

Zytoplasmatische Enzyme wie GPT und LDH treten bei Leberzellschäden mit Membranpermeabilitätsstörung in das Plasma über, während **mitochondriale Enzyme** (z. B. GLDH) erst durch Zelluntergänge ins Blut gelangen. Die GPT weist die höchste Leberspezifität auf, während die anderen Enzyme bei Schädigung einer Vielzahl von anderen Geweben freigesetzt werden können.

1.4.3 Labor

Leberkrankheiten gehen mit einer Schädigung der Hepatozyten, d. h. mit einer Funktionsstörung oder -einschränkung einher.

Enzyme, die eine Schädigung der Hepatozyten anzeigen, sind: **GOT (AST), GPT (ALT), GLDH** und **LDH**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Testverfahren zur Erfassung von Leberfunktionseinschränkungen:
- **verminderte Elimination** von Stoffwechselprodukten aus dem Blut: z. B. Bilirubin
- **eingeschränkte Synthese** von Blutbestandteilen: z. B. Albumin
- **eingeschränkte Eliminationsraten** bei „Belastungstests" mit galle- bzw. harnpflichtigen Substanzen.

Indikatoren der Cholestase sind die γ-GT, die AP und das direkte Bilirubin.

Zur Differenzialdiagnostik und Einteilung verschiedener Lebererkrankungen nach dem Serumenzymmuster s. Tab. **F-1.2**.

Die **Halbwertszeiten** der Elimination von diagnostischen Leberenzymen aus dem Serum betragen:
- GOT 17 ± 5 h, GPT 47 ± 10 h, AP 72–144 h, γ-GT 72–96 h
- Cholinesterase ca. 10 Tage
- Faktor VII ca. 4 h, Faktor V ca. 12 h, Faktor II ca. 72 h.

Testverfahren zur Erfassung von Leberfunktionseinschränkungen sind:
- **verminderte Elimination** von Stoffwechselprodukten aus dem Blut: Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak
- **eingeschränkte Synthese** von Blutbestandteilen: Albumin, Cholinesterase, Fibrinogen, Gerinnungsenzyme, Lipoproteine
- **eingeschränkte Eliminationsraten** bei „Belastungstests" mit gallepflichtigen Substanzen: z. B. Bromthalein, Indozyaningrün und harnpflichtigen bzw. abzubauenden Substanzen: z. B. Galaktose. Diese Funktionstests sind heute allerdings ohne wesentliche klinische Bedeutung.

Indikatoren der Cholestase (S. 659) (hepatischer und posthepatischer Ikterus) sind erhöhte Aktivitäten der Cholestaseenzyme (alkalische Phosphatase, γ-GT) und ein Anstieg des direkten (konjugierten) Bilirubins im Blut.

Zur Differenzialdiagnostik und Einteilung verschiedener Lebererkrankungen nach dem Serumenzymmuster s. Tab. **F-1.2**. Das **hepatozelluläre** Schädigungsmuster ist durch vorwiegende Erhöhung der Transaminasen, die **Cholestase** durch Anstiege von γ-GT und AP, **toxische und infiltrative Schädigungen** der Leber durch im Vordergrund stehende Erhöhung der γ-GT charakterisiert.

F-1.2 Differenzialdiagnostik und Einteilung verschiedener Lebererkrankungen nach dem Serumenzymmuster

	hepatozellulärer Schaden	Cholestase	toxischer/infiltrativer Schaden
GOT	↑ ↑	↑	↑
GPT	↑ ↑	↑	(↑)
γ-GT	↑	↑ ↑	↑ ↑
AP	(↑)	↑ ↑	↑
mögliche Ursachen	autoimmune Hepatitis metabolische Störungen virale Hepatitiden	intrahepatische oder extrahepatische Cholestase	Alkohol NASH/NAFL Tumor

Ein Marker für chronischen und stark ausgeprägten Alkoholabusus ist das CDT.

Ein relativ spezifischer aber wenig sensitiver Marker für den chronischen und stark ausgeprägten Alkoholabusus ist das Carbohydrate-deficient-Transferrin (CDT). Erhöhte Werte finden sich, wenn z. B. mehr als 7 Tage mehr als 60 g Alkohol pro Tag aufgenommen wurden.

1.4.4 Bildgebende Verfahren

Sono-, Endo- und Farbdopplersonografie

Lebergröße und Lebertextur lassen sich **sonografisch** gut bestimmen bzw. darstellen.

Beim Nachweis von Gallengangssteinen ist die **Endosonografie** der transabdominalen Sonografie überlegen.

Die **Farbdopplersonografie** dient der Erfassung der Durchströmung der Leber (Gefäßverschlüsse, zentrifugaler oder zentripetaler Fluss in der Pfortader) und dem Nachweis von Umgehungskreisläufen bei portaler Hypertension.

1.4.4 Bildgebende Verfahren

Sono-, Endo- und Farbdopplersonografie

Die **Sonografie** der Leber ist unter den bildgebenden Verfahren Diagnostikum der ersten Wahl. Neben der Größenbestimmung können Änderungen der Textur erfasst werden, z. B. eine Zunahme der Echogenität im Rahmen einer Fettleber. Daneben können umschriebene solide (echogene) Raumforderungen (Metastasen, Adenome) von echoarmen (Abszess) oder echofreien (Leberzyste) Prozessen abgegrenzt werden. Die **kontrastmittelunterstützte Sonografie** erlaubt mit hoher Sensitivität die Unterscheidung von malignen und benignen Lebertumoren. Auch für den Nachweis pathologischer Veränderungen von Gallenwegen und Gallenblase ist die Ultraschalluntersuchung das primäre Verfahren. Dies gilt auch für den Nachweis eines evtl. bestehenden Aszites.

Die **endosonografische** Untersuchung oder die MRCP (Magnetresonanzcholangiopankreatikografie) sind der transabdominalen Sonografie bei der Frage nach Gallengangssteinen überlegen. Die ultraschallgesteuerte transabdominale Punktion erlaubt die histologische Beurteilung von Leberherden.

Die **Farbdopplersonografie** ist eine wichtige, die Sonografie ergänzende Untersuchung. Sie dient der Bestimmung der Fließgeschwindigkeit und Flussrichtung in den portalen Gefäßen (hepatofugaler oder hepatopetaler Fluss in der Pfortader) und lässt Rückschlüsse auf das Ausmaß einer portalen Hypertension und das Vorliegen von Thrombosen zu. Sie dient auch der Abklärung von Lebervenenverschlüssen z. B.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

im Rahmen eines Budd-Chiari-Syndroms (vollständiger oder unvollständiger thrombotischer Verschluss der Lebervenen). Auch in diesen Fällen liefert die kontrastmittelunterstützte Sonografie weitere wichtige Informationen.

Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT)

Sofern sonografisch keine eindeutige Diagnose zu stellen ist, bzw. im Rahmen von Staging-Untersuchungen, kommt die CT zum Einsatz. CT und MRT werden außerdem auch zum Nachweis und zur Beurteilung umschriebener Leberläsionen – hier oft bessere Darstellung nach Kontrastmittelgabe (z. B. Hämangiom) – oder sehr selten im Verlauf bei Speicherkrankheiten (z. B. Hämochromatose) herangezogen. Die kontrastmittelunterstützte Sonografie ermöglicht häufig, auf diese teuren und u. U. mit einer Strahlenbelastung verbundenen Verfahren zu verzichten. Die Leberzirrhose ist ohne Tumorverdacht keine Indikation für eine CT oder MRT.

Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT)
CT und MRT werden z. B. zur weiteren Abklärung umschriebener Leberläsionen (z. B. Hämangiom) herangezogen.

Angiografie

Die Angiografie der Leber wird hauptsächlich therapeutisch zur selektiven Darstellung und Embolisierung hepatozellulärer Karzinome mittels Lipiodol und Chemotherapeutika eingesetzt (TACE: transarterielle Chemoembolisation). Die diagnostische Darstellung der Gefäße erfolgt durch Kontrastmittel-Sonografie oder Angio-CT.

Angiografie

Die alleinige diagnostische Leberangiografie wird heute nicht mehr durchgeführt.

Leberpunktion und Laparoskopie

Lebererkrankungen und deren Schweregrad können oft nur histologisch gesichert werden. Material zur histologischen Untersuchung kann bei diffuser Lebererkrankung oder umschriebenen Leberprozessen durch **ultraschallgesteuerte Punktion** gewonnen werden. Hierzu wird nach sonografischer Lokalisation und Lokalanästhesie in Höhe der vorderen Axillarlinie am Oberrand einer Rippe (nach Hautinzision) mit der Nadel eingegangen und in Menghini-Technik ein Punktionszylinder aus der Leber gewonnen. Herdbefunde können durch ultraschallgezielte Feinnadelpunktion untersucht werden. Bei Störungen der plasmatischen oder thrombozytären Gerinnung ist die Leberpunktion kontraindiziert. Hier können Leberproben nur durch eine transjuguläre Leberpunktion oder im Rahmen einer Minilaparoskopie gewonnen werden.
In vielen Fällen kann die ausschließliche histologische Bestimmung des Fibrosegrades (Schweregrades) durch die **transiente Elastografie** ersetzt werden. Über einen auf der Haut über der Leber aufgesetzten Niederfrequenzschallkopf wird ein Impuls erzeugt, der sich in der Leber ausbreitet. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieses Impulses ist im Lebergewebe umso höher, je stärker die Leber bindegewebig umgebaut ist. Insbesondere bei höheren Fibrosegraden und Vorliegen einer kompletten Leberzirrhose zeigt dieses nichtinvasive Verfahren eine hohe Sensitivität.
Die **Laparoskopie** ermöglicht die makroskopische Beurteilung der Morphologie der Leber, die Erfassung kleiner Oberflächenherde der Bauchorgane und des Peritoneums sowie die gezielte Biopsie. Sie ist bei weiterhin unklaren Befunden, trotz o. g. diagnostischer Maßnahmen, indiziert. Die Laparoskopie erlaubt mit höchster Sensitivität die Diagnose einer Leberzirrhose. Sie wird heute in Form der Minilaparoskopie mit sehr dünnen Instrumenten durchgeführt.

Leberpunktion und Laparoskopie

Lebergewebe zur histologischen Untersuchung kann bei diffuser Lebererkrankung oder umschriebenen Leberprozessen durch **ultraschallgesteuerte Punktion** gezielt gewonnen werden. Bei Gerinnungsstörungen ist die Leberpunktion kontraindiziert.

Die **Laparoskopie** ermöglicht die makroskopische Beurteilung der Morphologie der Leber sowie die gezielte Biopsie zur weiteren histologischen Abklärung.

1.5 Virale Hepatitiden

1.5.1 Übersicht

1.5 Virale Hepatitiden

1.5.1 Übersicht

Man unterscheidet **akute** und **chronische** (> 6 Monate) Virushepatitiden (Tab. **F-1.3**).

Die **akute Virushepatitis** ist eine diffuse, die gesamte Leber befallende entzündlich-nekrotisierende Erkrankung. Als Ursachen kommen Infektionen mit den Hepatitisviren A, B, C, D und E, dem Epstein-Barr-Virus, dem Zytomegalievirus und in ca. 5 % nicht hepatotrope Viren in Betracht (Begleithepatitis, Tab. **F-1.3**). Die Erkrankung heilt in **weniger als 6 Monaten** aus. Differenzialdiagnostisch sind toxische Leberschäden (Alkohol, Medikamente), Autoimmunhepatitiden, Schübe chronischer Lebererkrankungen, Cholangitiden bei Obstruktion und Transplantatabstoßungen abzugrenzen.
Von einer **chronischen Virushepatitis** (S. 612) spricht man, wenn eine Leberentzündung **länger als 6 Monate** ohne wesentliche Besserung verläuft. Ursachen sind chro-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

nische Infektionen mit den Hepatitis-B-, -C- und -D-Viren, von denen Autoimmunhepatitiden, medikamentöse, genetische, metabolische und ungeklärte (kryptogene) Leberschäden differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen. Die Diagnose wird serologisch und ggf. histologisch gestellt. Bei dauerhaft immunsupprimierten Patienten nach z. B. einer Organtransplantation kommen auch chronische Verläufe der Hepatitis E vor.

1.5.2 Akute virale Hepatitiden

1.5.2 Akute virale Hepatitiden

Ätiologie: Zu den häufigsten Auslösern einer akuten Hepatitis zählen **virale Infektionen** und **medikamentös-toxische** Schädigungen der Leber. Starker **Alkoholkonsum** führt zur akuten Fettleberhepatitis (Tab. **F-1.3**). Erreger und deren Charakteristika zeigt Tab. **F-1.4**.

Ätiologie: Zu den häufigsten Auslösern einer akuten Hepatitis zählen **virale Infektionen** und **medikamentös-toxische** Schädigungen der Leber. Exzessiver **Alkoholkonsum** führt zu einer akuten Fettleberhepatitis. Weitere mögliche Ursachen zeigt Tab. **F-1.3**. Akute Virushepatitiden werden durch eine Infektion mit den Hepatitiserregern A–E hervorgerufen. Einen Überblick über die Erreger und deren Differenzierungsmerkmale gibt Tab. **F-1.4**.

F-1.3 Ursachen der akuten Hepatitis (hohe Transaminasenaktivitäten im Serum)

virale Infektionen	▪ Hepatitisviren A, B, C, D, E ▪ Herpes-simplex-Virus ▪ Coxsackie-Virus ▪ Epstein-Barr-Virus (Mononukleose) ▪ Zytomegalievirus
Alkoholhepatitis	▪ chronischer starker Alkoholkonsum
toxische Hepatitis	▪ Medikamente, Homöopathika, Alkohol, Pilzgifte
bakterielle Infektionen	▪ Brucellen ▪ Leptospiren ▪ Salmonellen (Typhus abdominalis)
parasitäre Infektionen	▪ Malaria ▪ Amöbiasis ▪ Schistosomiasis (Bilharziose)
andere Lebererkrankungen	▪ Autoimmunhepatitis ▪ Ischämie der Leber ▪ Morbus Wilson ▪ Hämochromatose

F-1.4 Differenzierungsmerkmale akuter viraler Hepatitiden

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
▪ **Erreger und Klassifikation**	RNA-Virus Hepatovirus	DNA-Virus Hepadnavirus	RNA-Virus Hepacivirus	RNA-Virus viroidähnlich	RNA-Virus Hepevirus
	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
▪ **Übertragungsmodus**	fäkal-oral (selten Intimverkehr)	parenteral perinatal Intimverkehr	parenteral Intimverkehr	parenteral perinatal Intimverkehr	fäkal-oral, Konsum von rohem Fleisch infizierter Tiere
▪ **infektiöses Material**	Stuhl	Blut, Serum, Sexualsekrete, Speichel	Blut, Serum, Sexualsekrete	Blut, Serum, Sexualsekrete	Stuhl
▪ **Inkubationszeit**	2–6 Wochen	2–6 Monate	2–10 Wochen	3–4 Monate (Simultaninfektion)	ca. 6 Wochen
▪ **inapparente Krankheitsverläufe**	ca. 50 %	60–70 %	unbekannt	fraglich	unbekannt
▪ **chronische Krankheitsverläufe**	nein	ca. 10–15 %	ca. 60–80 %	ja	selten unter Immunsuppression
▪ **Prävention**	aktive Schutzimpfung passiv: Immunglobulin	aktive Schutzimpfung passiv: Immunglobulin	Vermeidung von Blutkontakten	aktive Schutzimpfung gegen HBV	Hygiene (demnächst aktive Impfung)
▪ **Labordiagnostik (Suchtests)**	Anti-HAV IgG/IgM	HB_sAg, Anti-HB_c	Anti-HCV	Anti-HDV	Anti-HEV

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Histologie: Histologisch ist die akute Hepatitis durch eine Sternzellproliferation, Einzelzellnekrosen und Councilman-Körperchen, ballonierte Leberzellen und eine entzündliche Mitreaktion der Glisson-Felder gekennzeichnet.

Histologie: Die akute Hepatitis ist durch eine Sternzellproliferation, Einzelzellnekrosen, Councilman-Körperchen und ballonierte Leberzellen gekennzeichnet.

Akute Hepatitis A

Akute Hepatitis A

▶ Definition. Infektionen des Organismus durch ein hepatotropes Enterovirus (Hepatitis-A-Virus), das in erster Linie die Leber befällt.

▶ Definition.

Epidemiologie: Etwa 20–30 % aller Hepatitisfälle gehen auf eine Infektion mit HAV zurück. Die Krankheit tritt sporadisch, endemisch und pandemisch auf. In der Bundesrepublik werden jährlich 30–40 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner gemeldet, in Tschechien und Polen 150–250. Bei den über 50-Jährigen findet sich eine gleichmäßige Durchseuchung von 50–60 % (HAV-Antikörper). In Mitteleuropa sind v. a. Urlaubsrückkehrer aus südlichen Ländern mit mangelhaften hygienischen Bedingungen betroffen **(„Tourismuserkrankung")**. Nicht selten sind Kinder Überträger, die meist asymptomatisch erkranken.

Epidemiologie: Etwa 20–30 % aller Hepatitisfälle gehen auf eine Infektion mit HAV zurück. In der Bundesrepublik werden jährlich 30–40 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner gemeldet. Bei den > 50-Jährigen liegt die Durchseuchungsrate bei 50–60 % (Anti-HAV). Risikofaktoren sind Auslandsreisen.

Übertragung: Die in der Regel **fäkal-orale** Übertragung (bei Infizierten gelangt das Virus über die Galle in den Darm und wird über die Fäzes ausgeschieden) erfolgt durch kontaminierte Nahrungsmittel oder verunreinigtes Trinkwasser. Eine Übertragung ist ausnahmsweise auch sexuell (oral-anale Sexualpraktiken) möglich, aber sehr selten.

Übertragung: Der Übertragungsweg ist in der Regel **fäkal-oral.** Eine sexuelle Übertragung ist möglich, aber sehr selten.

Erreger: Das Hepatitis-A-Virus (HAV) gehört zu den Picornaviren (Hepatovirus) und hat einen Durchmesser von 27 nm. Das Genom (eine RNA) wurde kloniert und sequenziert. Nach oraler Aufnahme und Überleben der Exposition mit Magensäure durchdringen die Viren die Dünndarmmukosa und gelangen über die Pfortader in die Leberzellen, wo sie sich vermehren (s. auch Tab. **F-1.4**).
Die **Inkubationszeit** liegt bei 2–6 Wochen. Die Leberschädigung beginnt etwa 3 Wochen nach der Inokulation.

Erreger: Das Hepatitis-A-Virus (HAV) gehört zu den Picornaviren (Hepatovirus).

Die **Inkubationszeit** liegt bei 2–6 Wochen.

Klinik: Über 90 % aller Patienten bieten **Prodromi** wie **gastrointestinale Beschwerden** (Völlegefühl, Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz, Durchfälle), allgemeine Müdigkeit, ein **grippales Vorstadium** mit Fieber und Gelenkbeschwerden, die einige Wochen anhalten. Mit dem Auftreten des **Ikterus** verschwinden diese Symptome. Insbesondere bei Kindern verläuft die akute Hepatitis A häufig anikterisch. Eine Stuhl- und Urinverfärbung ist somit nicht obligat. Je älter der betroffene Patient ist, umso schwerer kann die Erkrankung verlaufen. Neben prolongierten cholestatischen gibt es auch rezidivierende Verläufe oder selten ein akutes Leberversagen. Erkrankte Personen sind 1–2 Wochen vor und bis zu 1 Woche nach Auftreten des Ikterus oder der Transaminasenerhöhung ansteckend.

Klinik: Bei > 90 % aller Patienten findet sich ein **grippales Prodromalstadium mit gastrointestinalen Symptomen** wie Inappetenz, Übelkeit und Durchfall, neben Fieber und Gelenkbeschwerden, die mit dem Auftreten des Ikterus verschwinden.

▶ Merke. Mit Ende der 3. Krankheitswoche gilt der Patient als nicht mehr infektiös.

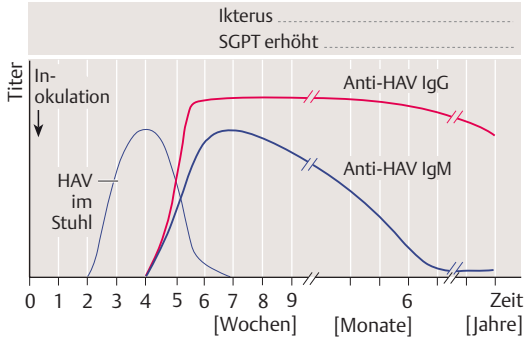
▶ Merke.

Diagnostik: Bei 50 % der Patienten ist zum Zeitpunkt des Auftretens des Ikterus im Stuhl HAV-Ag nachweisbar. Antikörper gegen HAV werden zu Beginn der klinischen Symptome nachweisbar: **IgM-AK** ca. 1 Monat bis 1 Jahr nach der Infektion, **IgG-AK** treten 4–5 Wochen nach der Infektion auf und bleiben **lebenslang** erhalten (Abb. **F-1.4**).

Diagnostik: Anti-HAV-IgM-AK sind durchschnittlich 6 Monate nachweisbar, **Anti-HAV-IgG-AK lebenslang** (Abb. **F-1.4**).

F-1.4 Antikörper gegen HAV

F-1.4



Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Eine **Serokonversion**, d. h. der Umschlag von Anti-HAV negativ in Anti-HAV positiv, sowie der spezifische Nachweis von **Antikörpern der IgM-Klasse** sind in Verbindung mit einem massiven **Transaminasenanstieg** beweisend für das Vorliegen einer Hepatitis A.

Ein **Transaminasenanstieg** auf > 500 U/l macht eine akute Hepatitis sehr wahrscheinlich. Bei ikterischer Verlaufsform findet sich ein Bilirubinanstieg bis 40 mg/dl. Eisen und Kupfer im Serum sind erhöht. Ein deutlicher Anstieg von y-GT und AP spricht für eine cholestatische Verlaufsform.

Als Hinweis auf Leberzellnekrosen steigen die **Transaminasen** > 500 U/l an. Die Transaminasenerhöhung kann im Einzelfall bis zu 15 Monate anhalten. Bei ikterischem Verlauf kann das Gesamt-**Bilirubin** bis auf 40 mg/dl ansteigen. Ein deutlicher Anstieg von y-GT und AP spricht für eine cholestatische Verlaufsform.
Von prognostischer Bedeutung ist der **Quick-Wert.** Fällt er auf < 30 %, ist mit einem seltenen Leberzerfallskoma und akutem Leberversagen zu rechnen.
Eine histologische Sicherung der Diagnose ist nicht indiziert. Die Hepatitis A ist dann ausgeheilt, wenn sich die Transaminasen weitgehend normalisiert haben und es unter körperlicher Belastung nicht zu einem erneuten Transaminasenanstieg kommt.

Die Leber ist oft vergrößert und druckschmerzhaft (in 20 % der Fälle Splenomegalie).
Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind v. a. andere virale Hepatitisformen, medikamentös-toxische Leberschäden und die akute Alkoholhepatitis (Tab. **F-1.3**).

Bei der **körperlichen Untersuchung** stellt sich die Leber meist vergrößert, weich und druckempfindlich dar. In 20 % der Fälle findet sich eine Splenomegalie.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose müssen andere virale Hepatitiden abgegrenzt werden. Ferner ist an medikamentös-toxische Leberschäden, die akute Alkoholhepatitis (hohe γ-GT), eine Autoimmunhepatitis und die akute Stauungsleber zu denken (Tab. **F-1.3**).

Therapie: Es sind **keine spezifischen Therapiemaßnahmen** erforderlich. Meist kann der Patient zu Hause behandelt werden. Es gibt **keine spezifische Leberdiät**. Eine Isolierung ist nicht notwendig. Eine Infusionstherapie ist nur bei anhaltendem Erbrechen gerechtfertigt.

Therapie: Der Verlauf ist in der Regel günstig, eine **spezifische Therapie nicht erforderlich.** Die Therapie ist rein symptomatisch. Eine Isolierung des Patienten ist nicht notwendig. Im Krankenhaus sind die Benutzung einer eigenen Toilette sowie die Belehrung über eine sorgfältige Händehygiene notwendig. Die Bedeutung der Bettruhe ist umstritten; sie ist anzuraten, wenn der Patient über starke Allgemeinsymptome und Müdigkeit klagt. Eine stationäre Behandlung ist nur bei hohen Bilirubinwerten, einer raschen Verkleinerung der Leber und einem Abfall des Quick-Wertes notwendig, ferner bei einer bekannten Vorschädigung der Leber. Eine Infusionstherapie ist bei anhaltendem Erbrechen indiziert, ansonsten gibt es **keine spezifische Leberdiät**, auch eine Fettrestriktion ist nicht indiziert, Alkohol und hepatotoxische Medikamente sind jedoch unbedingt zu meiden.

Die Hepatitis A ist **meldepflichtig.**

Die Hepatitis A ist nach dem IfSG **meldepflichtig** (s. Tab. **J-2.2**).

Prophylaxe: Empfehlungen für eine **aktive Immunisierung** zeigt Tab. **F-1.5**. Die Schutzdauer einer **passiven Immunisierung** beträgt mehrere Wochen.

Prophylaxe: Bei Reisen in Gebiete mit einer hohen HAV-Durchseuchung empfiehlt sich eine **aktive Impfung** (Tab. **F-1.5**). Die Schutzdauer einer **passiven Immunisierung** beträgt mehrere Monate. Standardimmunglobuline sind sowohl für die pränatale wie für die postexpositionelle Prophylaxe geeignet (Näheres s. www.rki.de). Genauso wirksam ist stattdessen die aktive Impfung innerhalb von 2 Wochen nach Exposition.

☰ F-1.5

☰ F-1.5 Impfindikation (aktiv) Hepatitis A (nach STIKO 2011)

- Reisende in Endemiegebiete aus Ländern mit niedriger Antikörperprävalenz
- Beschäftigte im Gesundheitswesen
- Personal im Schuldienst bzw. Kindertagesstätten o. Ä.
- Personal in der Lebensmittelzubereitung
- Personal in der Abwasserentsorgung
- Personen mit einem Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung
- Personen mit häufiger Übertragung von Blutbestandteilen (z. B. Hämophilie) oder Krankheiten der Leber mit Leberbeteiligung
- Bewohner von psychiatrischen Einrichtungen o. vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte und Verhaltensgestörte
- Kontakt zu Hepatitis-A-Kranken
- zur Postexpositionsprophylaxe

Prognose: Regelmäßige **Ausheilung nach 4–8 Wochen**, kein Übergang in eine chronische Hepatitis. Es besteht eine **lebenslange Immunität**. Die Letalität liegt unter 2,0 %.

Prognose: Im Allgemeinen heilt die akute Hepatitis A **nach 4–8 Wochen vollständig aus.** Übergänge in eine chronische Form sind nicht bekannt. Es besteht eine **lebenslange Immunität**. Ein tödlicher Ausgang der Erkrankung wird in 0,5–2,0 % der Fälle gesehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Akute Hepatitis B

Akute Hepatitis B

▶ **Definition.** Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), einem DNA-Virus, das die Leber befällt.

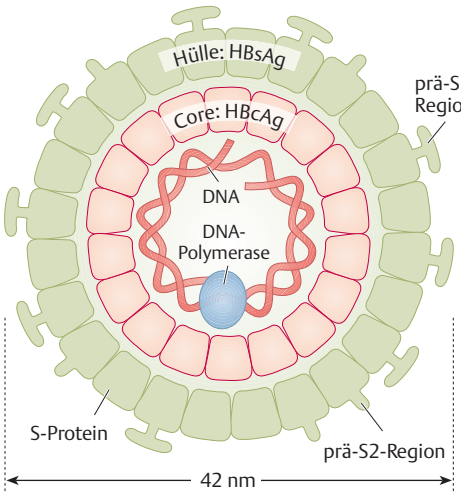
▶ **Definition.**

Erreger: Das komplette HB-Virus gehört zu den Hepadnaviren (Hepa = hepatotrop; dna = DNA-Virus). Das Virus besteht aus einer äußeren Lipoproteinhülle (Surface) und einem Kern (Viruskapsid), der die DNA enthält. Das HBV-Genom besteht aus 4 sich teilweise überlappenden offenen Leserahmen: Das präS/S-Gen kodiert für die Hüllproteine (HBsAg), das präC/C-Gen kodiert sowohl für das e-Antigen (HBeAg) als auch das HBV-Core-Protein, das P-Gen kodiert für die DNA-Polymerase und reverse Transkriptase und das x-Gen kodiert ein Protein, dessen Bedeutung noch unklar ist. Das HBV-Core-Antigen (**HB_c-Antigen)** bildet das Kapsid des Virus (Abb. **F-1.5**). Neben diesem strukturellen Kapsidprotein wird ein nicht strukturelles Protein vom gleichen Leserahmen gebildet, das jedoch an beiden Enden verkürzt ist und als **HB_e-Antigen** von den infizierten Hepatozyten in die Blutbahn genauso wie das HBsAg sezerniert wird. Gegen diese sekretorische Variante des Kapsidgens können Antikörper in Form von Anti-HB_e nachgewiesen werden. Mutationen im Bereich des präC-Gens führen zu HBV-Mutanten, die kein HB_e-Ag sezernieren. Diese HB_e-Ag-negative chronische Hepatitis B ist inzwischen bereits häufiger als der HB_e-Ag-positive Wildtyp. HB_e-Ag wirkt vermutlich als Immunmodulator im Wirt. Es findet sich fast immer bei immuntoleranten HBV-Trägern und weist auf eine hohe Viruslast hin.

Erreger: Das HBV besteht aus einer äußeren Lipoproteinhülle (Surface) und einem Kern, der die DNA enthält (Core). **HB_s-Ag** ist das Hüllprotein (s = surface) des HBV, **HB_c-Ag** bildet das Kapsid des Virus (Abb. **F-1.5**).

F-1.5 Das Hepatitis-B-Virus und seine Bestandteile

F-1.5



Virusbestandteile:
- HBV-DNA
- HBV-DNA-Polymerase, reverse Transkriptase
- Strukturelle Proteine (Antigen-korrespondierende AK)
  - Surface-Antigen (HB_s-Ag)
  - Kapsid-(Core)Antigen (HB_c-Ag)
  - sezerniertes Antigen (HB_e-Ag)

  Anmerkung: Das HB_s-Ag besteht aus einem Hauptprotein (S), einem mittleren Protein (Prä-S_2) und einem großen Protein (Prä-S_1).

Epidemiologie: In Deutschland gehen 50–60 % aller gemeldeten Hepatitisfälle auf das HBV zurück. Weltweit rechnet man mit etwa 300 Millionen Trägern des HBV, vorwiegend in Südostasien und Zentralafrika. In unseren Breiten liegt die Prävalenz der HB_s-Ag-positiven Personen bei 0,3–0,7 % in der Bevölkerung. Im höheren Lebensalter weisen bis zu 30 % der Bevölkerung Antikörper gegen HBV auf.

Epidemiologie: 50–60 % aller gemeldeten Hepatitisfälle gehen auf HBV zurück. Weltweit gelten 300 Millionen Menschen als HBV-infiziert.

Übertragung: Sie erfolgt überwiegend **parenteral.** Entsprechend gefährdet sind: medizinisches Personal (v. a. Nadelstichverletzungen), Dialysepatienten, Patienten, die Blutkonserven oder Plasmaprodukte erhalten, und i. v. Drogenabhängige. Daneben kann es zu **Infektionen durch sexuellen Kontakt** (horizontale Übertragung) und beim Säugling **perinatal** oder **postpartal** durch die HB_s-Ag-positive Mutter kommen (weltweit häufigste vertikale Übertragungsform!). Auch im Rahmen von Akupunktur und Tätowierungen besteht Infektionsgefahr.
Ein erhöhtes Infektionsrisiko findet sich bei Patienten mit Down-Syndrom, CLL sowie angeborener oder erworbener Immunschwäche.

Übertragung: Überwiegend **parenterale** Übertragung (z. B. Blutkonserven, Nadelstiche), daneben durch sexuellen Kontakt (horizontale Übertragung) und **perinatal** oder **postpartal** (vertikale Übertragung).
Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht bei angeborener oder erworbener Immunschwäche.

Klinik: Die Inkubationszeit der akuten Hepatitis B liegt zwischen 2 und 6 Monaten in Abhängigkeit von der Infektionsdosis. Der **Beginn** ist **häufig symptomarm.** Prodromi fehlen nicht selten. Die akute Hepatitis B verläuft in der Regel schwerer als die Hepatitis A, mit **hohen Transaminasen, hohem Bilirubin, Abfall des Quick-Wertes und langem,** sehr variabel verlaufendem **Krankheitsbild**, besonders bei vorgeschä-

Klinik: Die Inkubationszeit (2–6 Monate) ist von der Infektionsdosis abhängig. Die akute Hepatitis B verläuft in der Regel schwerer als die Hepatitis A. Der **Beginn** ist **häufig symptomarm,** der weitere, meist langwierige Verlauf umso schwerer (**hohe Transaminasen,**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei besonders schwerem und protrahiertem Verlauf ist an eine **Superinfektion mit dem Delta-Virus** zu denken. Als extrahepatische Manifestationen gelten ein serumkrankheitsähnliches Bild in der Inkubationsphase (**Gianotti-Syndrom**), die **chronische membranöse Glomerulonephritis** und die **Kryoglobulinämie**.

Diagnostik: Bei der serologischen Diagnostik der akuten HBV-Infektion spielen das HB_s-Ag und Anti-HB_c-IgM die wichtigste Rolle; bei positivem Ausfall von HB_e-Ag besteht erhöhte Infektiosität.

digter Leber. Anikterische Verläufe finden sich bei Kleinkindern und immunsupprimierten Patienten.

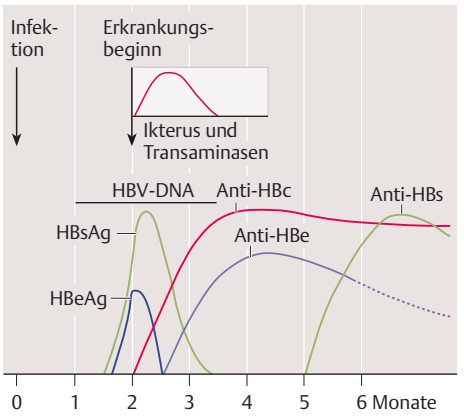
Bei besonders schwerem und protrahiertem Verlauf ist an eine **Superinfektion mit dem Delta-Virus** (S. 610) zu denken. Als **extrahepatische Manifestationen** gelten ein serumkrankheitsähnliches Bild in der Inkubationsphase, das **Gianotti-Syndrom** (infantile papulöse Akrodermatitis) im Mittelmeerraum und Japan, sowie die **chronische membranöse Glomerulonephritis** und die essenzielle gemischte **Kryoglobulinämie**. 30–60 % der Patienten mit Panarteriitis nodosa haben Immunkomplexe aus HB_s-Ag in der Gefäßwand.

Diagnostik: Die Diagnose wird **serologisch** gestellt. Bei erhöhter Transaminasenaktivität und entsprechendem Enzymmuster (s. Tab. **F-1.2**) **genügt der Nachweis von HB_s-Ag** im Serum zum Nachweis einer akuten HBV. Sehr früh ist auch Anti-HB_c-IgM positiv (in 100 % der Fälle positiv). In der Frühphase ist HB_e-Ag (Marker für die Infektiosiät), in der Spätphase Anti-HB_e nachweisbar (Abb. **F-1.6**). Die quantitative Bestimmung der HBV-DNA ist notwendig zur quantitativen Bewertung der Infektiosität und zur Therapiekontrolle bei antiviraler Therapie.

▶ Merke.

▶ Merke. Beweisend für eine akute HBV-Infektion ist der Nachweis von HB_s-Ag und ggf. von Anti-HB_c-IgM-Antikörpern (Tab. **F-1.6**).

F-1.6 Schema des Verlaufs einer Hepatitis-B-Infektion



Aus der typischen Folge der Antigene und Antikörper sowie ihrer Verweildauer im Blut des Patienten lassen sich Schlüsse auf Infektiosität, Infektionsablauf und klinische Verlaufsformen der Hepatitis ziehen.

Der Nachweis von **Anti-HB_c-IgM** und **HB_s-Ag** im Serum beweist die akute Infektion.

HB_c-Ag induziert die Bildung von **Anti-HB_c** und wird in der **frühen Phase der Infektion** (Anti-HB_c-IgM), nach Ausheilung und bei chronischer Infektion (Anti-HB_c-IgG) nachgewiesen. Anti-HB_c-IgG weist auf einen aktuellen oder früheren Kontakt mit dem HB-Virus hin. Anti-HB_c schützt nicht vor einer Reinfektion. Nach einer Impfung sind Antikörper gegen HBsAg nachweisbar, nicht aber Antikörper gegen das Core-Antigen (Anti-HB_c negativ).

Der Nachweis von **HB_e-Ag** beinhaltet ein **erhöhtes Infektionsrisiko. Anti-HB_e** ist gegen Ende der akuten Hepatitisepisode nachweisbar. Die Serokonversion (Verlust von HB_e-Ag und Auftreten von Anti-HB_e-Antikörpern) ist mit einem Abfall der HBV-DNA verbunden.

In der späten akuten Phase können HB_s-Ag und HB_e-Ag bereits verschwunden, Anti-HB_s und Anti-HB_e noch nicht nachweisbar sein. Hier ist die Diagnose nur durch hohe Anti-HB_c-Titer zu stellen.

F-1.6 Labordiagnose und Interpretation bei HBV-Infektionen

HB_s-Ag	HB_e-Ag	Anti-HB_e	Anti-HB_c-IgM	Anti-HB_c-IgG	Anti-HB_s	Interpretation	Infektiosität (Blut)
+	+	–	+	+	–	akute Hepatitis B	hoch
–	–	+	–	+	+	Ausheilung	keine
–	–	–	–	+	(+)	Jahre nach Erkrankung	keine
–	–	–	–	–	+	Z. n. Schutzimpfung	keine
+	+	–	–	+	–	HB_e-Ag pos. chronische Hepatitis B	hoch
+	–	+	–	+	–	HB_e-Ag neg. chronische Hepatitis B	gering bis hoch
+	–	–	–	+	–	HB_s-Ag-Träger	sehr gering

Verlaufsformen:

- **Spontanheilung:** Bei rascher Serokonversion: HB_e-Ag wird negativ gefolgt von einem Abfall der HBV-DNA und Auftreten von Anti-HB_e.

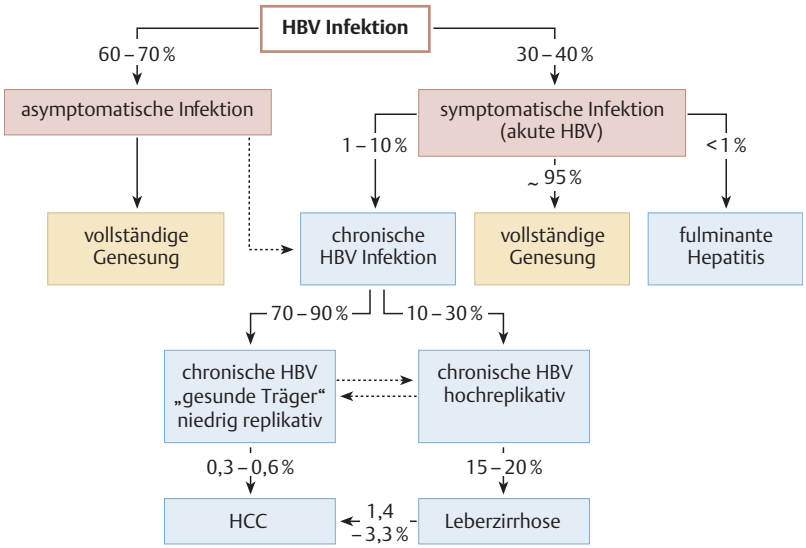
Verlaufsformen:

- **Spontanheilung:** Eine Spontanheilung deutet sich durch eine Abnahme der HBV-DNA mit Serokonversion an: HB_e-Ag wird negativ und Anti-HB_e-Antikörper werden nachweisbar. Ca. 90 % der HBV-Infektionen heilen folgenlos aus. Bei vollständiger Ausheilung der Erkrankung werden gegen alle 3 Antigene (Hb_s, Hb_c und Hb_e) homologe Antikörper gebildet. Anti-HB_s bietet bei einem Titer > 10 einen Schutz vor einer Neuinfektion.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.7 Klinische Verlaufsformen der HBV-Infektion



Die akute Hepatitis B kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Die akute symptomatische HBV kann in bis zu 10 % der Fälle in eine chronische Hepatitis B und selten in einen fulminanten Verlauf übergehen.

- **Chronische Verläufe:** Bis zu **10 %** der HBV-Infektionen nehmen einen chronischen Verlauf (S. 612). Definitionsgemäß liegt eine chronische HBV vor, wenn das HB_sAg 6 Monate nach Krankheitsbeginn noch nachweisbar ist. Das Spektrum des Verlaufs reicht vom gesunden Carrier (persistierende HB_s-Ag-Titer) mit minimalen histologischen Veränderungen und normalen Enzymen (insbesondere bei vertikaler Infektion unter der Geburt) bis zur chronisch aktiven Hepatitis mit Übergang in eine Leberzirrhose und ein Leberzellkarzinom (Abb. **F-1.7**). Bei Immuntoleranz, wie bei einer Infektion im frühen Kindesalter, entfällt die immunologische Reaktion gegen die virusbefallenen Hepatozyten, was die fehlenden Enzymanstiege und nur minimale histologische Leberveränderungen trotz hoher Viruslast erklärt.
- Bei **schwerem oder fulminantem Verlauf** einer B-Hepatitis sollte nach HDV (S. 610) gefahndet werden.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch ist an die in Tab. **F-1.3** genannten Krankheitsbilder, aber auch an einen akuten Schub einer chronischen Hepatitis B zu denken.

Therapie: Bettruhe und Alkoholabstinenz stellen die Grundpfeiler der Therapie dar. Alle hepatotoxischen und immunsuppressiv wirkenden Medikamente sollten gemieden werden. Bei fulminantem Verlauf sollte ein Nukleosidanalogon (Tenofovir, Entecavir) zum Einsatz kommen und je nach Verlauf eine Lebertransplantation evaluiert werden.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe der B-Hepatitis, z. B. nach einer Nadelstichverletzung, kann die **postexpositionelle passive Immunisierung mit Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin** in einer Dosierung von 0,05 ml/kg KG erfolgen (möglichst innerhalb von 6–12 h, Tab. **F-1.7**). Anstelle der früher üblichen zweiten Injektion nach 4 Wochen wird heute eine simultane aktive Immunisierung empfohlen.

F-1.7 Indikation zur passiven Immunisierung gegen Hepatitis B mit Hyperimmunglobulin (nach STIKO 2007)

- Nadelstichverletzung oder Schleimhautkontakt mit HB_s-Ag-positivem Material
- Kinder HB_s-Ag-positiver Mütter (zusätzlich unmittelbar nach der Geburt noch Hepatitis-B-Immunoglobulin – aktiv-passive Simultanimpfung) und Mütter mit unbekanntem HB_sAg-Status
- Sexualpartner von HB_s-Ag-positiven Personen (einmalige oder seltene Kontakte)
- Prophylaxe der HBV-Reinfektion nach Lebertransplantation

- In bis zu **10 %** geht die akute HBV-Infektion in ein **chronisches Stadium** über. Ein chronischer Verlauf kann zu einer Leberzirrhose bis zum Leberzellkarzinom führen (Abb. **F-1.7**). Kennzeichnend sind hohe persistierende HB_s-Ag-Titer.

- **Schwerer oder fulminanter Verlauf:** nach HDV fahnden.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **F-1.3**, daneben ist an einen akuten Schub einer chronischen Hepatitis zu denken.

Therapie: Bettruhe und Alkoholabstinenz stehen bei der Therapie im Vordergrund. Daneben Meiden aller hepatotoxischen Medikamente.

Prophylaxe: Bei entsprechender Exposition (z. B. Nadelstich) ist innerhalb von 6–12 h eine **passive Immunisierung durch HBV-Hyperimmunglobulin** zu empfehlen (Tab. **F-1.7**), simultan mit einer **aktiven Immunisierung**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die **aktive Immunisierung** wird generell bei Kindern, und bei Erwachsenen bei besonders exponierten Personen, mit gentechnologisch gewonnenem Impfstoff durchgeführt (Tab. **F-1.8** und Tab. **F-1.9**).

In Deutschland wird die **aktive Immunisierung** bei Kindern generell empfohlen, bei Erwachsenen beschränkt sie sich auf Risikogruppen (Tab. **F-1.8** und Tab. **F-1.9**). Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Impfungen und reduziert die Inzidenz einer Hepatitis B bei exponierten Personen um 90–95 %. HBV selbst wird durch Formaldehyd bzw. Glutaraldehyd im Rahmen von Desinfektionsmaßnahmen abgetötet.

F-1.8

F-1.8 Impfindikationen (Aktivimpfung) Hepatitis B bei (bislang nicht gegen Hepatitis B geimpften) Erwachsenen (nach STIKO 2011)

- Beschäftigte im Gesundheitswesen
- Dialysepatienten, Patienten mit häufiger Übertragung von Blut oder mit chron. Leberkrankheit, HIV-Positive, vor ausgedehnten chirurgischen Eingriffen
- Patienten in psychiatrischen Kliniken oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen
- Kontakt zu HB_s-Ag-positiven Menschen bzw. Neugeborene HB_s-Ag-positiver Mütter und gefährdete Personen in Gemeinschaftseinrichtungen
- Prostituierte, Homosexuelle, Drogenabhängige, Strafgefangene
- Sexualkontakt zu HB_sAg-Trägern
- Reisende in HBV-Endemiegebiete mit engem Kontakt zur Bevölkerung
- möglicher Kontakt zu infiziertem Blut oder infizierter Körperflüssigkeit (z. B. Müllentsorger, Polizisten)

F-1.9

F-1.9 Titerkontrollen und Nachimpfzeitpunkt nach Hepatitis-B-Impfung

Anti-HB_s 4 Wochen nach Grundimmunisierung	Vorgehen: Titerkontrolle (Anti-HB_s 4 Wochen nach Grundimmunisierung
< 100 I.E./l	sofortige Wiederimpfung 3 Monate nach Grundimmunisierung
> 100 I.E./l	eine Auffrischimpfung nach 10 Jahren ist ausreichend (STIKO 2007)

Hepatitis B ist **meldepflichtig.**

Zur Erfassung von HBV-Trägern (Blutspende) dient der Nachweis von HB_s-Ag. Hepatitis B ist nach IfSG **meldepflichtig** (s. Tab. **J-2.2**); die Isolierung des Patienten ist nicht erforderlich.

Prognose: Die Letalität beträgt bis zu 1 % (s. auch Abb. **F-1.7**).

Prognose: Die Letalität der akuten B-Hepatitis beträgt je nach Abwehrlage bis zu 1 %, insbesondere bei Drogenabhängigen ist die Prognose ungünstig (zum Verlauf s. auch Abb. **F-1.7**).

Akute Hepatitis D

Erreger: Das Delta-Virus (HDV) benötigt das Hüllprotein (HBsAG) des HBV, damit es zu einer Infektion kommen kann (s. Tab. **F-1.4**).

Epidemiologie: In Endemiegebieten wie dem Mittelmeerraum sind bis zu 18 % der HB_s-Ag-Träger Anti-HDV-positiv.
Übertragung: Erfolgt wie bei HBV (S. 607) parenteral, sexuell und perinatal.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 3–4 Monate bei **simultaner Infektion**, bei **Superinfektion** eines HB_s-Ag-Trägers 3 Wochen. Hohe **Chronifizierungsrate** bei Superinfektion.

Akute Hepatitis D

Erreger: Das Delta-Virus (HDV) benötigt das HBV als Helfervirus. Beim HDV handelt es sich um ein defektes RNA-Virus, welches HB_s-Ag des HBV als Hüllprotein verwendet. Seine Vermehrung kann deshalb nur in Anwesenheit des Hepatitis-B-Genoms stattfinden (s. Tab. **F-1.4**).

Epidemiologie: Endemisch in Süditalien, dem Balkan, dem Nahen Osten sowie Afrika und Südamerika, bis zu 18 % der HB_s-Ag-Träger sind hier Anti-HDV-positiv.

Übertragung: Die Übertragung erfolgt auf demselben Wege wie beim HBV (S. 607) parenteral, sexuell und perinatal.

Klinik und Verlauf: Die Inkubationszeit beträgt bei **simultaner Infektion** (Koinfektion mit HBV und HDV) 3–4 Monate, bei **Superinfektion** eines chronischen HB_s-Ag-Trägers mit HDV 3 Wochen. Die **Chronifizierungsrate** bei Superinfektion liegt bei 70–95 % und bei simultaner Infektion bei 5 %. Die Infektion von chronischen Trägern des HBV mit HDV bewirkt eine Reaktivierung der bis dahin blanden Hepatitis.

► Merke.

► Merke. Bei einer Koinfektion mit HBV und HDV sind leichtere, selbstlimitierende Verläufe die Regel. Selten kommt es nach Koinfektion zu einem akuten Leberversagen. Insbesondere bei einer Superinfektion von Trägern des HBV-Virus kann es zu letalen Verläufen kommen.

Diagnostik: Die Diagnose wird serologisch gestellt, wesentlich ist der Nachweis von HDV-RNA (Tab. **F-1.10**).

Diagnostik: Die Diagnose wird serologisch durch den Nachweis von HDV-Ag, Anti-HDV-IgM oder -IgG und HDV-RNA gestellt (Tab. **F-1.10**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.10 Serologie der HDV-Infektion

Simultaninfektion HBV und HDV	Superinfektion eines chronischen HB_s-Ag-Trägers mit HD-Ag
▪ nach 1–8 Wochen HB_s-Ag positiv ▪ 4 Wochen nach Auftreten von HB_s-Ag zweigipfliger Transaminasenanstieg (1. Gipfel durch HBV, 2. durch HDV verursacht) ▪ HDV-RNA und Anti-HDV-IgM positiv ▪ Anti-HB_c-IgM positiv	▪ HD-Ag nach der 3. Woche in bis zu 80 % in Leberzellen positiv, HDV-RNA und Anti-HDV-IgM positiv

Therapie und Prophylaxe: Eine spezielle Therapie der akuten HDV-Hepatitis gibt es nicht. Die Prophylaxe der HDV-Infektion folgt den Regeln der Prophylaxe der B-Hepatitis (S. 609).

Therapie und Prophylaxe: Es gibt keine spezifische Therapie der akuten Infektion. Prophylaxe wie bei HBV (S. 609).

Akute Hepatitis C

Erreger: Der Erreger dieser früher als Non-A-non-B-Hepatitis bezeichneten Hepatitis konnte als Hepatitis-C-Virus klassifiziert werden, ein RNA-Virus, das als Hepacivirus zu den Flaviviren gehört. Es können mindestens 6 Genotypen unterschieden werden (s. Tab. **F-1.4**).

Epidemiologie: HCV (Anti-HCV positiv) kann bei 0,7 % der Deutschen nachgewiesen werden. Das Virus ist bei 50–80 % aller Anti-HCV-Positiven zu finden, auf der anderen Seite können insbesondere Immunsupprimierte Anti-HCV-Negative Virusträger sein. Patienten mit einer Thalassämie, Hämophiliepatienten sowie i. v. Drogenabhängige zählen zu den Risikogruppen. Anti-HCV wird signifikant häufiger bei HIV-Positiven und bei Patienten mit Hinweisen auf eine durchgemachte HBV-Infektion gefunden.

Übertragung: Das Virus wird parenteral, aber selten auch durch sexuellen Kontakt übertragen. Es ist weniger infektiös als HBV.

Klinik und Komplikationen: Die Inkubationszeit beträgt 5–12 Wochen. Sie kann in seltenen Fällen auch wesentlich länger sein. Nur 25 % der Infizierten weisen einen Ikterus auf. Die Infektion kann vollkommen asymptomatisch verlaufen. Zu den Komplikationen der akuten Infektion zählen aplastische Anämie, Agranulozytose und periphere Neuropathie. Ein fulminanter Verlauf der Hepatitis C ist extrem selten.

Diagnostik: Serum-HCV-RNA kann 1–2 Wochen nach Infektion nachgewiesen werden; sie verschwindet nach Ausheilung, während die Antikörper über Monate und Jahre persistieren. 7–8 Wochen post infectionem sind die Transaminasen bis zum 15-Fachen der Norm erhöht. Ein Jahr nach einer Posttransfusionshepatitis weisen 50 % der HCV-Infizierten noch erhöhte Transaminasen auf.

Therapie: Aufgrund des guten Ansprechens einer antiviralen Therapie in der Frühphase der Infektion und der hohen Chronifizierungsrate sollte innerhalb der ersten 3–4 Monate nach Erkrankungsbeginn mit der Therapie begonnen werden. Sie erfolgt mit α-Interferon (Monotherapie) über 24 Wochen durchgeführt werden (auch pegyliertes Interferon möglich). Nach Möglichkeit sollten die Patienten mit akuter Hepatitis C in Studien eingebracht werden, die dann mit den neuen direkt agierenden antiviralen Substanzen (DAA) behandelt werden (S. 616).

Verlauf: 60–80 % der HCV-Infizierten entwickeln eine chronische Hepatitis, in bis zu 35 % der Fälle entwickelt sich unbehandelt eine Leberzirrhose. Ein fulminanter Verlauf ist extrem selten.

Prävention: Hierzu zählt die routinemäßige Testung von Blut- und Plasmaspendern auf Anti-HCV. Auch jede Blutkonserve muss auf HCV-RNA getestet werden. Eine Impfung ist derzeit nicht in Sicht. Es besteht **Meldepflicht** für HCV-RNA-Positive (s. Tab. **J-2.2**).

Akute Hepatitis C

Erreger: s. Tab. **F-1.4**.

Epidemiologie: Ein Kontakt mit HCV (Anti-HCV positiv) kann bei 0,7 % der Deutschen nachgewiesen werden.

Übertragung: Das HCV wird parenteral, sehr selten sexuell übertragen.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 5–12 Wochen. Nur 25 % weisen einen Ikterus auf. Häufig inapparenter, anikterischer Verlauf.

Diagnostik: Die Serum-HCV-RNA verschwindet nach Ausheilung, während die Antikörper über Monate und Jahre persistieren. Die Transaminasen sind ca. 2 Monate nach Infektion bis zum 15-Fachen der Norm erhöht.

Therapie: Monotherapie mit α-Interferon über 24 Wochen.

Verlauf: Bei ca. 60–80 % chronischer Verlauf, bis zu 35 % Übergang in eine Leberzirrhose.

Prävention: Eine routinemäßige Testung von Blutspendern auf Anti-HCV und von Blutkonserven auf HCV-RNA ist erforderlich. Eine Impfung gibt es bislang nicht. Es besteht **Meldepflicht**.

Akute Hepatitis E

Erreger, Übertragung: Das Hepatitis-E-Virus ist ein 32–34 nm großes RNA-Virus und gehört als Hepevirus wie das Norwalk-Virus zur Gruppe der Caliciviren. Es wird fäkal-oral übertragen und spielt vorwiegend in Entwicklungsländern als Erreger

Akute Hepatitis E

Erreger, Übertragung: HEV, ein RNA-Virus, wird fäkal-oral übertragen und spielt vor allem in Entwicklungsländern eine Rolle.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

von Hepatitisepidemien eine Rolle (s. Tab. **F-1.4**). Die Erreger finden sich in verunreinigtem Wasser und können durch Verzehr von rohem Fleisch infizierter Tiere auf den Menschen übertragen werden. Dieser Übertragungsweg erklärt die zunehmend beobachteten sporadischen Infektionen in westlichen Ländern. Die HEV ist eine wichtige Differenzialdiagnose gegenüber arzneimittelbedingten Leberschäden.

Klinik: Verlauf wie bei Hepatitis A, kein Übergang in ein chronisches Stadium bei Immunkompetenz bekannt. Nur ein Teil der Patienten wird ikterisch.

Klinik: Vorwiegend betroffen sind junge Erwachsene. Die Klinik ähnelt der bei Hepatitis A mit blandem, selbstlimitierendem Verlauf. Ein Übergang in ein chronisches Stadium ist selten bei Immunsupprimierten beobachtet worden, nur ein Teil der Patienten entwickelt einen Ikterus. Akut fulminante Verläufe kommen extrem selten vor. Besonders gefährdet sind hierfür schwangere Frauen.

Diagnostik: Der Nachweis von Anti-HEV-IgM sichert die Diagnose.

Diagnostik: Der Nachweis von Anti-HEV-IgM sichert die Diagnose. Anti-HEV-IgG persisitiert nach einer HEV-Infektion lebenslang.

Therapie: Keine spezifische Therapie.

Therapie: Es gibt keine spezifische Therapie.

Prävention: Trinkwasserhygiene.

Prävention: Präventivmaßnahmen umfassen eine subtile Trinkwasserhygiene. Ein Impfstoff gegen HEV ist in Entwicklung.

1.5.3 Chronische virale Hepatitiden

1.5.3 Chronische virale Hepatitiden

▶ Definition.

▶ Definition. Eine chronische virale Hepatitis ist eine entzündliche Lebererkrankung, die nach 6 Monaten nicht ausgeheilt ist. Differenzialdiagnostisch muss insbesondere eine autoimmune, genetische oder medikamentös-toxische Schädigung abgegrenzt werden. Charakterisiert ist eine „chronische Hepatitis" durch das typische Leberenzymmuster mit vorwiegend erhöhten Transaminasen. Die alkoholische Schädigung zeigt einen vorwiegenden Anstieg der γ-GT und histologisch eine Verfettung der Leberzellen.

Ätiologie: Die **Virushepatitiden** stellen den Hauptanteil der chronischen Hepatitiden. Weitere mögliche Ursachen zeigt Tab. **F-1.11**.

Ätiologie: Virushepatitiden sind für den Hauptanteil der chronischen Hepatitiden verantwortlich. Die **Virushepatitiden B, C und D** können in eine chronische Hepatitis übergehen. Daneben kommen ursächlich durch **Noxen** (Alkoholhepatitis) und **Medikamente** ausgelöste Hepatitiden sowie eine **Autoimmunhepatitis** in Betracht. Andere Ursachen sind selten (Tab. **F-1.11**).

☰ F-1.11

☰ F-1.11 **Ursachen chronischer Hepatitiden**

- infektiös: Hepatitisviren (HBV, HDV, HCV), parasitär (Schistosomias)
- Noxen (z. B. Alkohol)
- Medikamente (z. B. Oxyphenisatin, Isoniazid, α-Methyldopa, Methotrexat)
- autoimmune Genese (Autoimmunhepatitiden, Sarkoidose, primär biliäre Cholangitis)
- genetisch (Morbus Wilson, Hämochromatose, α_1-Antitrypsinmangel)
- metabolisch/nutritiv (nicht alkoholische Fettleberhepatitis)

Klassifizierung: Anhand der Ätiologie, dem Grading und dem Staging.

Klassifizierung: Die Klassifikation der chronischen Hepatitiden erfolgt primär anhand der **Ätiologie; Grading** (= Grad der entzündlichen Aktivität) und **Staging** (= Ausmaß der Fibrose) dienen zur histologischen Beurteilung des Schweregrades.

Klinik: Bei **geringer entzündlicher Aktivität** besteht meist Beschwerdefreiheit.

Klinik: Bei **geringer entzündlicher Aktivität** besteht meist Beschwerdefreiheit, ggf. treten Müdigkeit und uncharakteristische Oberbauchschmerzen auf. Die Leber ist normal groß.

Bei **mäßiger und schwergradiger entzündlicher Aktivität** klagen die Patienten v. a. über **Müdigkeit** (häufigstes Symptom bei Leberkrankheiten!) und Leistungsminderung.

Bei **mäßiger und schwergradiger entzündlicher Aktivität** klagen die Patienten über **Müdigkeit** (häufigstes Symptom bei Leberkrankheiten!) und Leistungsminderung sowie Appetitlosigkeit und ggf. Arthralgien. Leberhautzeichen (S. 600) finden sich selten. Die Leber ist meist vergrößert und konsistenzvermehrt, ein Ikterus kann fehlen.

Bei Frauen entwickelt sich eine sekundäre Amenorrhö, bei Männern eine Hypotrichose, Hodenatrophie und Gynäkomastie.

Durch Störungen im Katabolismus der Sexualhormone in der Leber kommt es bei Frauen zu Menstruationsstörungen und sekundärer Amenorrhö, bei Männern entwickelt sich eine Hypotrichose, Hodenatrophie und Gynäkomastie.

Komplikationen: Leberzirrhose, primäres Leberzellkarzinom.

Komplikationen: Leberzirrhose, primäres Leberzellkarzinom.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Chronische Hepatitis B

Chronische Hepatitis B

▶ Definition. Hepatitis, ausgelöst durch das Hepatitis-B-Virus, die länger als 6 Monate besteht.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Hepatitis-B-Infektion betrifft 5 % der Weltbevölkerung und ist weltweit die häufigste Ursache einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms (durch Infektion 200-fach häufiger). Bis zu 10 % der HBV-Infektionen gehen in ein chronisches Stadium über. Eine Spontanelimination wird im Verlauf nur in 1–2 % der Fälle beobachtet. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Epidemiologie: Die HBV-Infektion betrifft 5 % der Weltbevölkerung. Die Chronifizierungsrate liegt bis zu 10 %. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Klinik: Etwa 20–30 % aller Patienten mit chronischer Hepatitis B haben eine **hohe Virusreplikation**. Sie leiden an einer ausgeprägten Symptomatik mit Müdigkeit, uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden und rheumatischen Symptomen sowie deutlich erhöhten Transaminasen, s. auch akute Hepatitis C (S. 611). Ein weiteres Drittel der Patienten weist eine **niedrige Virusreplikation** auf. In diesen Fällen sind klinische Symptomatik und Leberenzymerhöhung geringer ausgeprägt. In 40 % der Fälle ist die Virusreplikation so gering, dass die HBV-DNA unter der Nachweisgrenze liegt, diese Patienten sind ggf. symptomfrei. Zu den klinischen Verlaufsformen (S. 608) und Abb. **F-1.7**.

Klinik: Symptomatik (Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, rheumatische Beschwerden) und Transaminasenerhöhung sind unspezifisch.

Diagnostik: Auf einen chronischen Verlauf weist ein > 6 Monate nach Beginn der Erkrankung persistierendes HB_s-Ag hin (allerdings gibt es auch eine HB_s-Ag-negative chronische HBV-Infektion).

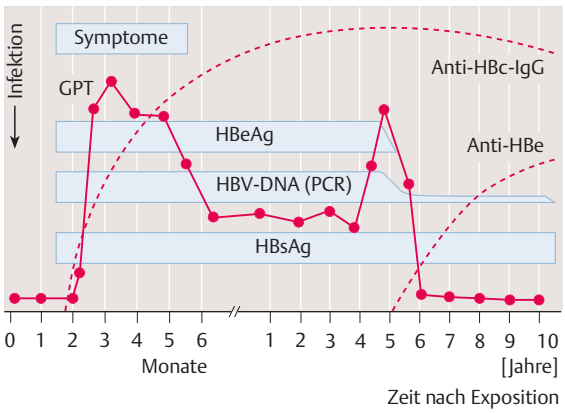
Diagnostik: Der chronische Verlauf ist definiert durch ein > 6 Monate nach Beginn der Erkrankung persistierendes HB_s-Ag.

▶ Merke. Die **Sicherung der Diagnose** erfolgt **serologisch**, wenn HB_s-Ag allein (HB_e-Ag-negative chronische HBV) oder in Kombination mit HB_e-Ag (HB_e-Ag-positive HBV) (ggf. auch Anti-HB_e, Anti-HB_c) über 6 Monate erhöht nachweisbar ist (Abb. **F-1.8**). Die Quantifizierung der HBV-DNA ist allein zur Diagnosestellung meist nicht erforderlich, sieht man von Fällen mit V. a. eine HB_sAg-negative chronische HBV ab. Sie ist aber zur Einschätzung der Infektiosität ratsam und vor und während einer antiviralen Therapie erforderlich. Eine Histologiegewinnung ist nur in unklaren Fällen zur Therapieentscheidung notwendig (z. B. Viruslast > 2000 IU/ml und normale Transaminasen).

▶ Merke.

F-1.8 Verlauf einer Hepatitis B mit Chronifizierung

F-1.8



Die Persistenz des HB_sAg über 6 Monate definiert die Chronifizierung der HBV. Ein Verschwinden des HB_eAg im Rahmen einer spontanen oder therapeutisch induzierten Serokonversion geht mit einem Abfall der Viruslast (HBV-DNA) einher. Seltener kann sich daraus später die eigentliche Heilung mit HB_sAg Verlust und Anti-HB_s Antikörperbildung entwickeln.

Die erhöhten Leberenzyme gelten als Maß für die Aktivität der hepatozellulären Schädigung. In der Serumelektrophorese zeigen sich eine Hypalbuminämie und eine Hypergammaglobulinämie. Unspezifische Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) werden in 30 % der Fälle gefunden. Wiederholt normale Transaminasen können auf einen HBV-Carrier-Status hinweisen.
Bei Risikopatienten (z. B. Drogenabhängige) müssen eine Superinfektion mit Hepatitis C und D sowie eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.

Bei Risikogruppen müssen eine Superinfektion (Hepatitis C und D) sowie eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Behandlungsbedürftig sind Patienten mit einer replikativen chronischen Hepatitis B, die erhöhte Transaminasen oder einen histologisch nachweisbaren Leberzellschaden haben (Tab. **F-1.12**).

Therapie: Behandlungsbedürftig sind Patienten mit einer hoch replikativen chronischen Hepatitis B (> 2000 IU/ml), die erhöhte Transaminasen oder einen histologisch nachweisbaren Leberzellschaden aufweisen (Tab. **F-1.12**). Günstige Parameter für einen Therapieerfolg mit Interferonen sind eine hohe GPT-Aktivität, niedrige HBV-DNA im Blut, Genotyp A oder B, eine histologisch aktive Entzündung, jüngere Patienten mit Infektion im Erwachsenenalter und HB_e-Ag-Positivität. Ziel einer Therapie ist u. a. das Erreichen einer Serokonversion (Abb. **H-1.8**) mit Abfall der HBV-DNA.

F-1.12 Behandlungsindikationen bei chronischer Hepatitis B*

in aller Regel behandlungsbedürftige Patienten	▪ HB_e-Ag-positiv, HBV-DNA-positiv, ≥ 2000 IU/ml, erhöhte GPT ▪ HB_e-Ag-negativ, HBV-DNA-positiv, ≥ 2000 IU/ml, erhöhte GPT
besonders behandlungsbedürftige Patienten	▪ HBV-DNA-positive Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Fibrose ▪ Patienten mit kompensierter oder dekompensierter Zirrhose bei Virusnachweis
in der Regel nicht behandlungsbedürftig	▪ niedrig replikative HBV: wiederholt HBV-DNA-negativ oder niedrig (< 2000 IU/ml), normale GPT, keine histologischen Veränderungen

* Eine Genotypisierung der Hepatitis B (Genotypen A–H) vor Therapiebeginn ist in der Regel nicht notwendig; die Ansprechraten auf eine Therapie mit Interferonen ist nur gering vom Genotyp beeinflusst.

Die primäre Behandlung erfolgt mit **α-Interferonen** (pegylierte Interferone) oder einem **Nukleosidanalogon** mit hoher genetischer Barriere (Tenofovir, Entecavir).
Pegylierte Interferone zeigen gegenüber nicht pegylierten Interferonen eine bessere Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungen.

Die Behandlung erfolgt mit **α-Interferonen** oder **Nukleosidanaloga.**
Pegylierte Interferone (pegyliertes Interferon-α2a 180 µg s. c./Woche, pegyliertes Interferon-α2b 1,5 µg/kg KG/Woche) werden gegenüber den nicht pegylierten Interferonen wegen ihrer besseren Wirksamkeit und aufgrund geringerer Nebenwirkungen bevorzugt. Für den Einsatz eines pegylierten Interferons spricht die zeitlich limitierte Behandlung bei allerdings ausgeprägteren Nebenwirkungen. Erfolgreich ist die Interferontherapie bei etwa 30 % der Patienten mit Erreichen einer Serokonversion (Verschwinden von HB_eAg und Bildung von Anti-HB_e) und deutlichem Abfall der Viruslast. Sind mehrere der unten aufgeführten Voraussetzungen erfüllt, kann primär ein Therapieversuch mit einem Interferon gemacht werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte primär eine Interferontherapie, die den Vorteil der zeitlich begrenzten Therapiedauer hat, bei folgenden Voraussetzungen erfolgen:

- jünger als 60 Jahre und ansonsten gesund
- HBV-DNA ≤ 2×10^8 IU/mL
- initiale GPT > 2–3 × oberer Normwert (ONW)
- HBV-Genotyp A
- keine Zirrhose.

Die **Kontraindikationen** der Interferontherapie sind zu beachten (Tab. **F-1.13**). Zu den häufigsten akuten **Nebenwirkungen** zählen ein grippeähnliches Syndrom und eine Leuko- und Thrombopenie.

Die Therapie mit einem **Nukleosidanalogon** erfordert eine hohe Compliance (Cave: Wiederanstieg der Viruslast mit möglicher Resistenzentwicklung).

Die **Kontraindikationen** gegen α-Interferone (Tab. **F-1.13**) sind zu beachten. Zu den häufigsten akuten **Nebenwirkungen** des Interferons zählen ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost und Myalgien sowie eine Leuko- und Thrombopenie; zu den chronischen Nebenwirkungen gehören Gewichtsabnahme, Depressionen und Haarausfall.
Bei der Therapie mit einem **Nukleosidanalogon** muss bedacht werden, dass die erforderliche lebenslange Einnahme mit dem Risiko der Entwicklung resistenter Viren einhergehen kann. Die Medikamenteneinnahme erfordert eine hohe Compliance, da jeder Auslassversuch zu einem Wiederanstieg der Viruslast mit möglicher Resistenzentwicklung führen kann. Die Nebenwirkungen dieser Therapieform sind ver-

F-1.13 Kontraindikationen der Interferontherapie

Kontraindikationen	Risiken einer Therapie mit Interferon müssen gegen die Risiken der Unterlassung einer solchen Therapie bei folgenden Situationen individuell abgewogen werden
▪ ausgeprägte Thrombopenie (< 50 000/µl) und Leukopenie (< 1500 µl) ▪ aktuelle Depression (trotz antidepressiver Therapie) ▪ aktuelle i. v. Drogen- und Kokainabhängigkeit (nicht Patienten im Methadonprogramm) ▪ aktueller Alkoholabusus (Compliance?) ▪ dekompensierte Leberzirrhose ▪ nicht therapiertes/therapierbares HCC oder extrahepatisches Malignom ▪ Z. n. Herz- oder Nierentransplantation	▪ manifeste Autoimmunthyreoiditis ▪ Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen ▪ Drogenpatienten im Methadonprogramm ▪ Depression in der Anamnese ▪ Krampfleiden ▪ koronare Herzkrankheit (KHK)

keine Kontraindikationen stellen dar: Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern ohne Schilddrüsenfunktionsstörung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

nachlässigbar. Für ein Nukleosidanalogon sollte man sich bei Vorliegen folgender Parameter entscheiden:

- Erwachsene jeden Alters
- Ausgangswert HBV-DNA ≥ 2×10^8 IU/mL
- initiale GPT > 5 × ONW
- alle HBV-Genotypen
- Zirrhose mit oder ohne Dekompensation
- HB_s-Ag(+) bei Chemotherapie.

Heute werden **Tenofovir** (245 mg/d p. o.) oder **Entecavir** (0,5 mg/d p. o.) bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wegen der beobachteten sehr geringen Rate an Resistenzen eingesetzt. Es handelt sich um eine **Dauertherapie**, die über Jahre fortgesetzt werden muss. Lediglich bei Auftreten einer Serokonversion bei HB_e-Ag-positiver Hepatitis B und negativer HBV-DNA kann nach 12 Monaten ein Auslassversuch gemacht werden. Unter der Therapie sind alle 6 Monate quantitative Viruslastbestimmungen erforderlich, um rechtzeitig das Auftreten einer Resistenz zu erkennen (virologischer Durchbruch: Anstieg der Viruslast gegenüber dem niedrigsten Wert der Viruslast um eine log-Stufe). Unter kontinuierlicher Therapie mit einem Nukleosidanalogon bessern sich Entzündung und Fibrosegrad. Das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom und zirrhotisch bedingte Komplikationen wird signifikant reduziert.

Lamivudin (100 mg/d p. o.) wird wegen häufiger Resistenzentwicklung kaum noch zur antiviralen Therapie der HBV-Infektion eingesetzt. Die einzige Indikation besteht in der prophylaktischen Gabe unter Immunsuppression oder Zytostatikagabe.

Bei Auftreten einer Resistenz wird das Nukleosidanalogon, unter dem die Mutation aufgetreten ist, mit einem 2. Nukleosidanalogon kombiniert, das gegen die mutierten Viren noch wirksam ist. Wurde ein Nukleosidanalogon mit niedriger Resistenzbarriere (Lamivudin, Adefovir, Telbivudin) gegeben, kann dies durch ein Medikament mit hoher Resistenzbarriere ersetzt werden (Tenofovir, Entecavir).

Tenofovir und **Entecavir** sind Nukleosidanaloga mit hoher genetischer Resistenzbarriere (mehrere Mutationen müssen auftreten, bis eine Resistenz entsteht), die ebenfalls zur primären Behandlung einer chronischen Hepatitis B eingesetzt werden können.

Prognose: Ziel der Behandlung ist eine Serokonversion (HB_e-Ag → Anti-HB_e), eine Negativierung der HBV-DNA im Blut, eine Normalisierung der Transaminasenaktivität und der Leberhistologie. Von einer Ausheilung wird gesprochen, wenn der seltene Fall des Verschwindens des HB_sAg und des Auftretens von Anti-HB_s eintritt. Dies sind die Surrogatparameter unter einer antiviralen Therapie bei HBV-Infektion, die mit der Verhinderung einer Leberzirrhose und ihren Komplikationen sowie einem besseren Überleben korrelieren.

Prognose: Ziel der Behandlung ist die Verhinderung einer Leberzirrhose und ihrer Komplikationen. Das Erreichen einer Serokonversion oder eines dauerhaften Abfalls der Viruslast unter der Therapie sind Surrogatparameter dieses Ziels.

Eine Serokonversion bei **HB_e-Ag-positiver chronischer HBV-Infektion** wird mit pegyliertem α-Interferon in 30 % der Fälle nach 48 Wochen erreicht. Die Serokonversionsrate liegt nach 1 Jahr Therapie für Tenofovir und Entecavir bei diesen Patienten bei 22–26 %. Ein Verschwinden der HBV-DNA wird unter Interferon nach 48 Wochen bei 25 % und unter den Nukleosidanaloga bei 60–70 % der Behandelten nach 1 Jahr beobachtet. Eine Beendigung der antiviralen Therapie mit einem Nukleosidanalogon ist auch nach Erreichen einer Serokonversion mit einem hohen Risiko für eine Reaktivierung der Erkrankung behaftet.

Bei **HB_e-Ag-negativer chronischer HBV-Infektion** wird die Negativierung der Viruslast nach 1 Jahr Therapie häufiger beobachtet: pegyliertes Interferon 63 % und Tenofovir bzw. Entecavir 88–90 %. Ein Absetzen der Nukleosidanaloga ist regelhaft auch nach Jahren mit einem Wiederanstieg der HBV-DNA verbunden. Die orale Therapie ist daher im Gegensatz zur Interferon-Behandlung lebenslang durchzuführen.

Die Erfolgsraten der Therapie liegen bei **HB_e-Ag-positiver chronischer HBV-Infektion** für α-Interferon bei 30 % (Serokonversionsrate nach 48 Wochen Therapie) und für Tenofovir und Entecavir bei 60–70 % (HBV-DNA negativ nach 1 Jahr). Bei **HB_e-Ag-negativer chronischer HBV-Infektion** wird die Negativierung der Viruslast nach 1 Jahr Therapie häufiger beobachtet.

Chronische Hepatitis D

Chronische Hepatitis D

► Definition. Man spricht von einer chronischen HDV-Infektion, wenn die HDV-RNA im Blut mindestens 6 Monate persistiert.

► Definition.

Die chronische Hepatitis D tritt als Koinfektion mit Hepatitis B oder als **Superinfektion** von HBV-Trägern auf. Die Superinfektion führt zu einer schweren chronischen Hepatitis mit schlechter Prognose. Das Risiko der Zirrhoseentstehung, der Dekompensation und das Leberzellkarzinomrisiko sind höher als bei HBV-Monoinfektion. Die Koinfektion ist prognostisch günstiger und verläuft oft selbst limitierend. Serologisch sind Anti-HDV, HDV-RNA und stets HB_sAg nachweisbar.

Durch Koinfektion mit Hepatitis B oder als **Superinfektion** von HBV-Trägern. Die Superinfektion führt zu einer schweren chronischen Hepatitis mit schlechter Prognose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Therapie** mit α-Interferon führt nur selten zu einer dauerhaften Elimination des HDV.

Die **Therapie** (9–10 Mio I.E. α-Interferon 3 × wö.) führt zu einer Besserung (Transaminasen, Histologie), aber nur selten zu einer dauerhaften Elimination des HDV. Die Therapie mit pegylierten Interferonen ist ebenfalls möglich.

Chronische Hepatitis C

Chronische Hepatitis C

▶ Definition.

▶ Definition. Eine chronische Hepatitis C liegt vor, wenn die HCV-RNA im Blut länger als 6 Monate nachweisbar ist.

Epidemiologie: Die Hepatitis C ist charakterisiert durch die **hohe Chronifizierungsrate** von 60–80 %. Deshalb ist die chronische Hepatitis C in Deutschland 4-mal häufiger als die chronische Hepatitis B. Weltweit gibt es etwa 170 Millionen chronisch HCV-Infizierte.

Epidemiologie: Eine HCV-Hepatitis geht, insbesondere im Rahmen eines **i. v. Drogenabusus**, sehr häufig in eine chronische Hepatitis über. Aufgrund der **hohen Chronifizierungsrate** von 60–80 % ist die chronische Hepatitis C in Deutschland 4-mal häufiger als die chronische Hepatitis B. In Deutschland leben derzeit etwa 500 000, weltweit ca. 170 Millionen Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Klinik: Die klinische Symptomatik ist unspezifisch und kann intermittierend auftreten.

Klinik: Die Patienten haben wenige Beschwerden. Wenn Symptome auftreten (Müdigkeit, rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, Pruritus), sind diese unspezifisch und von intermittierendem Verlauf.

Diagnostik: Laborchemisch können die Transaminasen 1,5–10-fach erhöht oder auch normal sein. Die Leber ist gelegentlich vergrößert.

Serologisch sind **Anti-HCV-Antikörper** und **HCV-RNA** nachweisbar (Abb. **F-1.9**).

Diagnostik: Charakteristisch sind die im Krankheitsverlauf stark wechselnden Transaminasenaktivitäten, die 1,5–10-fach erhöht sein oder auch über lange Zeiträume im Normbereich liegen können. Cholestaseparameter sind in der Regel nicht erhöht. Bei der klinischen Untersuchung findet man eine Hepatosplenomegalie, ein Ikterus ist selten.
Serologisch sind **Anti-HCV-Antikörper** und **HCV-RNA** nachweisbar (Abb. **F-1.9**). Die quantitative HCV-RNA-Bestimmung ist zur Indikationsstellung und Steuerung der antiviralen Behandlung erforderlich. Ist die HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende negativ, hat der Patient die HCV-Infektion ausgeheilt (dauerhaftes virologisches Ansprechen). Die Bestimmung des Genotyps ist vor Einleitung einer Therapie erforderlich, da dieser Art und Dauer der Therapie bestimmt. Bei Immunsupprimierten und Dialyse-Patienten finden sich oft keine Antikörper und nur ein HCV-RNA-Nachweis im Serum.

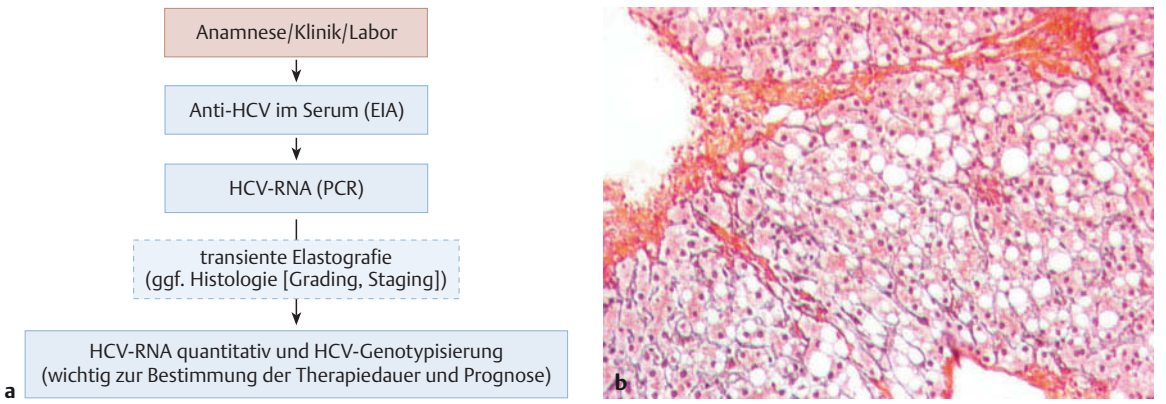
Zur Beurteilung der Therapieindikation ist die **histologische Beurteilung** mit Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und der Fibroseentwicklung (Staging) in der Regel nicht notwendig.

Zur Beurteilung der Therapieindikation ist die serologische und molekularbiologische Sicherung der Diagnose ausreichend, sodass die **histologische Beurteilung** mit Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und der Fibroseentwicklung (Staging) in der Regel nicht notwendig ist. Die Histologie erlaubt aber wichtige Aussagen über die Prognose (Schweregrad der Fibrose, zirrhotischer Umbau). Zur Einschätzung des Fibrosegrades hat sich die Messung der Lebersteifigkeit durch ultraschallbasierte transiente Elastografie als nützlich erwiesen. Dies gilt insbesondere für höhere Fibrosegrade oder das Vorliegen einer Leberzirrhose.

Differenzialdiagnose: Andere virale Infektionen, Autoimmunhepatitis und metabolische Lebererkrankungen.

Differenzialdiagnose: Hierzu gehören virale Begleithepatitiden, die Autoimmunhepatitis, die alkoholtoxische Hepatitis und metabolische Lebererkrankungen. Ihre Klärung ist wegen der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten sehr wichtig.

F-1.9 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf chronische Hepatitis C (a), Histologie (b)



a Diagnostisches Vorgehen. Bei Immunsupprimierten und unter Dialyse kann die Bestimmung der HCV-RNA auch bei negativem Anti-HCV sinnvoll sein.

b Staging bei chronischer Hepatitis: mäßig portale und septenbildende Fibrose. (aus: Schirmacher P., Dienes H.-P., aus: Gastroenterologie. Riemann J. F., Fischbach W., Galle P. R., Mössner J.(Hrsg.), Thieme; 2008)

a Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Indikation zur Therapie ist bei positivem HCV-RNA- und Anti-HCV-Nachweis unabhängig von der Höhe der Transaminasen oder dem Fibrosegrad gegeben. Die Primärtherapie erfolgt heute mittels einer Kombination von verschiedenen **direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA)** und nicht mehr mit pegyliertem **Interferon** und **Ribavirin.** DAA ermöglichen eine rein orale Gabe und haben gegenüber früheren Therapieregimen wesentlich geringere Nebenwirkungen, ein deutlich besseres Therapieansprechen (über 90 %) und eine verkürzte Therapiedauer. Vor Therapiebeginn müssen die quantitative Viruslast und der Genotyp sowie ggfs. frühere antivirale Behandlungsschemata bekannt sein. Die Therapie muss individuell nach Genotyp, Viruslast, Vorliegen einer Leberzirrhose, früheren antiviralen Behandlungen und Begleiterkrankungen sowie ggfs. nach vorbestehenden HCV-Resistenzvarianten angepasst werden. Eine niedrige Viruslast von < 6 000 000 IU/ml beim Genotyp 1 erlaubt u. U. eine Verkürzung der Therapie von 12 auf 8 Wochen. Bei gleicher Wirkung ist das kostengünstigere Präparat einzusetzen.

Für die orale Therapie der 6 verschiedenen Genotypen und ggf. Subtypen der chronischen Hepatitis C stehen verschiedene Kombinationen von **direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA)** zur Verfügung. Diese hemmen 3 verschiedene zentrale Punkte des intrazellulären Replikationszyklus der Viren.

Eine **1. Gruppe** stellen die **Proteinaseinhibitoren** (NS 3–4A-Serinprotease) dar, die verhindern, dass das nach der RNA-Translation entstehende Polyprotein in die einzelnen für die Replikation und den Aufbau des Virus erforderlichen Enzyme und Strukturproteine zerlegt werden kann (**Simeprevir, Paritaprevir**; Anm.: Präparatenamen haben die Endung: **...previr**). Diese Proteaseinhibitoren der ersten Generation haben eine niedrige Resistenzbarriere (d. h. die Neigung zum Auftreten von resistenten Viren ist hoch) und sind nicht für alle Genotypen geeignet. Aktuelle Vertreter der nächsten Generation von NS3-4A-Inhibitioren (**Grazoprevir, Glecaprevir, Voxilaprevir**) verfügen über eine höhere Resistenzbarriere und sind bei mehreren Genotypen einsetzbar. Grazoprevir ist in Kombination mit Elbasvir (s. u.) zur Therapie der Genotypen 1 und 4 zugelassen. Glecaprevir wird mit Pibrentasvir kombiniert und ist pangenotypisch wirksam.

Die **2. Gruppe** von DAA umfasst **nukleosidische und nicht nukleosidische Inhibitoren der HCV-RNA abhängigen RNA Polymerase (NS 5B)**. Der Einbau der Nukleosidanaloga in die neu synthetisierte RNA führt zum Kettenabbruch und damit zur Hemmung der HCV-RNA Replikation. Diese Substanzen (**Sofosbuvir;** Anm.: Präparatenamen haben die Endung: **...buvir**) sind zumeist pangenotypisch wirksam und haben eine hohe Resistenzbarriere. Die nicht nukleosidischen NS 5B-Inhibitoren (**Dasabuvir**) binden an verschiedene Domänen des Enzyms und weisen nicht die günstigen Eigenschaften der nukleosidischen Hemmstoffe auf.

Die **3. Gruppe** der DAA stellen **NS 5A-Inhibitoren (Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir;** Anm.: Präparatenamen haben die Endung: **... asvir**) dar, die durch Bindung an dieses Protein die Regulation der HCV Replikation behindern. Weiterhin stören sie den Aufbau und die Freisetzung der Viruspartikel. Die 2. Generation der NS 5A-Hemmstoffe ist nicht gegen alle Genotypen gleich wirksam und hat eine niedrige Resistenzbarriere. Kommt es zum Auftreten einer resistenzassoziierten Virusvariante (RAV) unter einem NS 5A-Hemmstoff, so bleibt diese im Gegensatz zu einer RAV unter Proteinaseinhibitoren über mehrere Jahre bestehen.

Um das Auftreten von RAVs zu vermeiden, ist die Kombination von 2–3 DAA und eine sorgfältige, regelmäßige Einnahme durch den Patienten erforderlich (Tab. **F-1.14**). Die gleichzeitige Gabe der DAA zusammen mit anderen Medikamenten kann zu gefährlichen Arzneimittelinteraktionen führen, sodass eine ausführliche Medikamentenanamnese und ggf. Therapieanpassung erfolgen muss. Bei den meisten Therapieregimen bei nicht vorbehandelten Patienten ohne Leberzirrhose liegt die Behandlungsdauer bei 8–12 Wochen (Tab. **F-1.14**). Patienten, die auf eine frühere antivirale Therapie nicht angesprochen haben, können unter Berücksichtigung möglicher Resistenzen erneut mit einem anderen Schema behandelt werden. Beim Genotyp 1 ist auch die Beachtung des Subtyps für die Wahl des jeweiligen Therapieregimes wichtig (Tab. **F-1.14**).

Therapie: Bei serologisch gesicherter Diagnose (Anti-HCV, HCV-RNA), bei bekannter quantitativer HCV-Viruslast, ggf. Zirrhosediagnostik und nach Bestimmung des Genotyps sind die Voraussetzungen für eine Therapie gegeben.
Die Primärtherapie erfolgt heute mit einer Kombination von verschiedenen direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) und nicht mehr mit pegylierten **Interferonen** und **Ribavirin** wegen des besseren Nebenwirkungsprofils, der rein oralen Gabe, eines wesentlich besseren Therapieansprechens von über 90 % und einer deutlich kürzeren Therapiedauer.

DAA hemmen 3 verschiedene zentrale Punkte des intrazellulären Replikationszyklus der Viren.

Die **1. Gruppe** umfasst **Proteinaseinhibitoren** (NS 3–4A-Serinprotease). Sie verhindern die Zerlegung des Virus-Polyproteins in die Enzyme und Strukturproteine, die für die Virus-Replikation und den Virusaufbau notwendig sind.

Die **2. Gruppe** von DAA umfasst nukleosidische und nicht nukleosidische **Inhibitoren der HCV-RNA-abhängigen RNA-Polymerase (NS 5B)**. Der Einbau der Nukleosidanaloga in die neu synthetisierte RNA führt zum Kettenabbruch und damit zur Hemmung der HCV-RNA Replikation.

Die **3. Gruppe** der DAA stellen **NS 5A-Inhibitoren** dar, die durch Bindung an dieses Protein die Regulation der HCV-Replikation behindern. Weiterhin stören sie den Aufbau und die Freisetzung der Viruspartikel.

Um das Auftreten von resistenzassoziierten Virusvarianten (RAV) zu vermeiden, ist die Kombination von 2–3 DAA und eine sorgfältige, regelmäßige Einnahme durch den Patienten erforderlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.14 **Therapieschemata mit DAA bei chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 bis 6. Wegen der raschen Entwicklungen auf diesem Gebiet sei auch auf die jeweils aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) verwiesen.**

HCV-Genotyp	Therapieregime	Therapiedauer, Wochen	
		ohne Zirrhose	kompensierte Zirrhose
1	Glecaprevir/Pibrentasvir	8	12
	Grazoprevir/Elbasvir*	12	12
	Sofosbuvir/Ledipasvir	8 oder 12**	12
	Sofosbuvir/Velpatasvir	12	12
2 oder 3	Glecaprevir/Pibrentasvir	8	12
	Sofosbuvir/Velpatasvir	12	12***
4	Glecaprevir/Pibrentasvir	8	12
	Sofosbuvir/Velpatasvir	12	12
	Grazoprevir/Elbasvir	12	12
	Sofosbuvir/Ledipasvir	12	12
5 oder 6	Glecaprevir/Pibrentasvir	8	12
	Sofosbuvir/Ledipasvir	12	12
	Sofosbuvir/Velpatasvir	12	12

* Bei Genotyp 1a diese Kombination nur bei Fehlen von resistenzassoziierten Varianten (RAV) gegen Elbasvir
** 8 Wochen Therapie empfohlen bei Abwesenheit von HIV oder schwarzer Hautfarbe und Vorliegen einer HCV-RNA-Viruslast < 6 Millionen IU/ml.
*** Bei Genotyp 3 und Nachweis der Y93H-RAV sollte bei diesem Schema mit Ribavirin kombiniert oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt werden.

Die dauerhafte HCV-Eliminationsrate liegt 3 Monate nach Therapieende bei über 90 %.

Die dauerhafte HCV-Eliminationsrate (SVR = sustained viral response = dauerhaftes virologisches Ansprechen) liegt 3 Monate nach Therapieende bei über 90 %. Ist die HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende noch negativ (SVR 12), kann von einer vollständigen Ausheilung der chronischen Hepatitis C ausgegangen werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Ziel der Behandlung ist der fehlende Nachweis der HCV-RNA im Serum 12 Wochen nach Therapieende (SVR 12). Dies ist der Surrogatparameter unter einer antiviralen Therapie bei HCV-Infektion, der mit der Verhinderung einer Leberzirrhose und ihren Komplikationen sowie einem besseren Überleben korreliert.

Verlauf: Bis zu 35 % der Patienten entwickeln unbehandelt eine Leberzirrhose, das Risiko, ein HCC zu entwickeln, ist erhöht.

Verlauf: Bei 2–35 % der Patienten entwickelt sich nach 20–25 Jahren eine Leberzirrhose; bis zu 5 % der Zirrhosepatienten bekommen nach 20–40 Jahren ein hepatozelluläres Karzinom.

1.6 Autoimmune Hepatitiden (AIH)

1.6 Autoimmune Hepatitiden (AIH)

▶ Definition.

▶ Definition. Chronische Hepatitis, die serologisch durch den Nachweis von Autoantikörpern, erhöhte Transaminasen im Serum, eine Hypergammaglobulinämie und histologisch durch eine portale und lobuläre Entzündung (Grenzzonenhepatitis) charakterisiert ist.

Klassifikation: s. Tab. **F-1.15**.

Klassifikation: Es werden 2 Typen der AIH unterschieden (Tab. **F-1.15**).

F-1.15 **Typisierung der chronisch-autoimmunen Hepatitiden**

Autoimmunhepatitis	ANA	LKM-1	SLA	SMA	Therapie
Typ 1	+	–	(+)	(+)	Immunsuppression
Typ 2	–	+	–	–	Immunsuppression

ANA = antinukleäre Antikörper, **LKM-1** = antimikrosomale Antikörper gegen Cytochrom P450 II D6, **SLA** = Antikörper gegen lösliches zytoplasmatisches Leberantigen, **SMA** = Antikörper gegen glatte Muskulatur

Epidemiologie: Bevorzugtes Auftreten bei Frauen.

Epidemiologie: In 80 % der Fälle sind Frauen (Typ 1) bzw. junge Mädchen (Typ 2) betroffen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Die Symptomatik entspricht anfangs einer akuten Hepatitis mit Müdigkeit, uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden und Inappetenz, ein Ikterus findet sich seltener. Hinzukommen können Amenorrhö, Akne, Gelenkbeschwerden, Niereninsuffizienz und Thyreoiditis.

Klinik: Die Autoimmunhepatitis ist häufig mit extrahepatischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis) assoziiert.

Diagnostik: Klinisch findet man eine Hepatomegalie, in 50 % eine Splenomegalie und Leberhautzeichen (s. Abb. **F-1.3**). Bei Diagnosestellung besteht bei 10–20 % bereits eine Leberzirrhose. **Laborchemisch** zeigen sich typischerweise erhöhte Transaminasen und eine Hypergammaglobulinämie, bedingt durch eine Erhöhung des IgG. Im höheren Alter und bei Männern finden sich auch cholestatische Verlaufsformen mit Bilirubinerhöhung. Charakteristisch, aber nicht beweisend ist der **Nachweis von Autoantikörpern**, diese erlauben eine Typisierung der Autoimmunhepatitis (s. Tab. **F-1.15**). Virale, toxische und biliäre Hepatitisursachen oder eine medikamentös (Nitrofurantoin) induzierte Autoimmunhepatitis müssen im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Diagnostik: Laborchemisch zeigen sich erhöhte Transaminasen, eine BSG-Erhöhung, eine Hyperbilirubinämie und eine γ-Globulin-Vermehrung durch IgG.
Charakteristisch, aber nicht beweisend ist der **Nachweis der Autoantikörper**, die eine Typisierung der Autoimmunhepatitis ermöglichen (s. Tab. **F-1.15**).

Therapie: Um das **hohe Risiko** der Entwicklung einer **Leberzirrhose** zu vermeiden, sollen Patienten mit Nachweis von Autoantikörpern, erhöhten Leberenzymen, Hypergammaglobulinämie und histologisch gesicherter Diagnose immunsuppressiv behandelt werden. Erwachsene werden zu Beginn mit 60 mg **Prednisolon** pro Tag behandelt, dann Dosisreduktion in 5-mg-Schritten bis zu einer Erhaltungsdosis von ≤ 10 mg/d. Zur Vermeidung der Steroidnebenwirkungen kann alternativ **Azathioprin** (1–2 mg/kg KG/d) mit 30 mg/d Prednisolon oder **Budenosid** 3 × 3 mg/d (nicht bei Leberzirrhose) kombiniert werden. Die Prednisolondosis sollte in der Remissionsphase so hoch gewählt werden, dass die Transaminasen im Normbereich bleiben. Unter Prednisolon müssen zur Osteoporoseprophylaxe täglich 1 g Kalzium und 800 IU Vitamin D eingenommen werden.
Die Behandlungsdauer soll mindestens 2 Jahre betragen; danach kann die Therapie bei histologisch fehlender Entzündung ausschleichend beendet werden. Bei Relaps nach Therapieende (in ca. 50–75 % der Fälle) kann nach dem gleichen Schema erneut behandelt werden. Bei erfolgloser Therapie und Entwicklung einer Leberzirrhose ist die Indikation zur Lebertransplantation zu erwägen. Bei Non-Respondern kann ein Therapieversuch mit Ciclosporin (5–6 mg/d) oder Mycophenolat (1,5–2 g/d) gemacht werden.

Therapie: Die Therapie besteht in einer Immunsuppression mit **Prednisolon** oder **Budesonid.** Eine Kombination mit **Azathioprin** reduziert die Steroidnebenwirkungen, da Steroide in der Dosis reduziert werden können.

Behandlungsdauer mind. 2 Jahre; die Therapie kann bei normalen Transaminasen und histologisch fehlender Entzündung beendet werden. Relapse nach Therapieende sind sehr häufig und werden nach dem gleichen Schema erneut behandelt.

Internet-Links: www.kompetenznetz-hepatitis.de (Kompetenznetz Hepatitis)

1.7 Genetisch bedingte Lebererkrankungen

1.7.1 Hämochromatose

1.7 Genetisch bedingte Lebererkrankungen
1.7.1 Hämochromatose

► **Synonym.** Siderose, Eisenspeicherkrankheit

► Synonym.

► **Definition.** Die **primäre (hereditäre) Hämochromatose** ist eine autosomal-rezessiv vererbte Eisenspeicherkrankheit. Die Hämochromatose ist im Endstadium charakterisiert durch die klinische Trias Leberzirrhose, Diabetes mellitus und vermehrte Hautpigmentierung (Bronzediabetes) und durch eine exzessive Eisenablagerung in allen Organen gekennzeichnet.
Sekundäre,erworbene Formen (Hämosiderosen) gehen auf eine Eisenüberlastung bei Hämolyse, Anämie (z. B. bei Thalassaemia major, sideroblastischer Anämie oder Porphyria cutanea tarda) oder erhöhter Eisenzufuhr (häufige Bluttransfusionen) zurück. Die Hämosiderose betrifft in erster Linie die Leber.

► Definition.

Epidemiologie: Eine manifeste homozygote **Hämochromatose** findet sich in Deutschland bei 1 von 4000 Einwohnern, die Zahl der heterozygoten Träger wird mit 1 : 20 angegeben. Sie ist damit die häufigste Erbkrankheit bei Menschen mit weißer Hautfarbe. Es besteht ein autosomal-rezessiver Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz, wobei inzwischen 5 verschiedene genetische Defekte für eine Hämochromatose nachgewiesen wurden. Die mit Abstand häufigste Form betrifft im Erwachsenenalter eine homozygote Mutation des **HFE-Gens** an Position C 282Y (80–90 %; Austausch von Zystein (C) gegen Tyrosin (Y) oder eine sog. Compound-Heterozygotie (4 %) bei heterozygoten Mutationen an Position C 282Y und H63D. Männer

Epidemiologie: Manifest Erkrankte finden sich bei 1 von 4000, heterozygote Träger bei 1 von 20 Einwohnern in Deutschland. Die weitaus häufigste Form der adulten primären Hämochromatose ist auf eine Mutation im **HFE-Gen** zurückzuführen. Männer erkranken 5–10-mal häufiger als Frauen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

erkranken 5–10-mal häufiger als Frauen, möglicherweise bedingt durch den physiologischen Blutverlust während der Menstruation. Nicht mit dem HFE-Gen assoziierte hereditäre Hämochromatosen sind sehr selten.

Pathogenese: Bei der Hämochromatose ist die **Eisenresorption** unreguliert und **auf das 3-Fache gesteigert**. Eisen zerstört die lysosomalen Membranen und induziert eine Steigerung der Kollagensynthese, sodass zunächst eine Fibrose, später eine **Pigmentzirrhose** resultiert.

Pathogenese: Die Eisenresorption erfolgt bevorzugt im Duodenum und proximalen Jejunum, der Transport im Plasma durch das Transferrin. Die Eisenresorption unterliegt einem komplizierten Regulationsmechanismus, bei dem hepatisch gebildetes Hepcidin eine wichtige Rolle spielt, da es z. B. den Eisenauswärtstransport durch Bindung an Ferroportin hemmen kann. Bei der Hämochromatose ist die **Eisenresorption auf das 3-Fache gesteigert**, unabhängig von der Höhe der Eisenspeicher. Die Leber scheint ungehemmt Eisen aufzunehmen, die Zellen des RES hingegen fangen wenig Eisen ab. Beim Vollbild der Hämochromatose steigt der Gesamtgehalt des Körpers an Eisen auf 20–50 g (Normalwerte Männer 3,5 g, Frauen 2,5 g) an, die Konzentration in Leber und Pankreas auf das 50–100-Fache der Norm. Eisen zerstört die lysosomalen Membranen und stimuliert die Kollagensynthese, sodass zunächst eine Fibrose, später eine **Pigmentzirrhose** resultiert.

Klinik: Die klassische Trias umfasst: **Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Hyperpigmentierung** der Haut (Abb. **F-1.10a**).

Klinik: Bei 70–90 % findet sich eine **Hepatomegalie**, wobei die Leberfunktion normal sein kann. Die klassische Symptomentrias im seltenen Spätstadium der Erkrankung besteht aus **Leberzirrhose, Diabetes mellitus** und **Hyperpigmentation der Haut** (Abb. **F-1.10a**).

▶ Merke.

▶ Merke. Im Frühstadium, in dem heute das Krankheitsbild diagnostiziert werden sollte, stehen unspezifische Symptome wie Inappetenz, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Impotenz, Libidoverlust, Arthralgien und Oberbauchschmerzen im Vordergrund.

Bei 70–90 % findet sich eine **Hepatomegalie**, zunächst mit noch normalen Leberwerten, später mit allen **Zeichen der Leberzirrhose**. **Bronzepigmentierung** und **insulinpflichtiger Diabetes mellitus** haben zu der Bezeichnung Bronzediabetes geführt. Häufig sind Kardiomyopathie, Arthropathie und Endokrinopathie (Tab. **F-1.16**).

Im Spätstadium dominieren die **Zeichen der fortgeschrittenen Leberzirrhose** mit Aszites, portaler Hypertension bis hin zum hepatozellulären Karzinom. **Bronzepigmentierung** und **insulinpflichtiger Diabetes mellitus** haben dem Krankheitsbild auch den Namen Bronzediabetes gegeben. Ferner lässt sich eine direkte Schädigung des Hypophysenvorderlappens mit **sekundärem Hypogonadismus** nachweisen, bei 15 % eine **dilatative Kardiomyopathie** mit Rhythmusstörungen sowie eine **Arthropathie** mit Chondrokalzinose, die direkt oder indirekt durch die exzessive Eisenablagerung bedingt sind (Tab. **F-1.16**).

F-1.16 Symptome der Hämochromatose

Lebererkrankung
- Hepatomegalie (75–95 %)
- Zirrhose, Ikterus (10 %)
- Leberhautzeichen (36 %)
- portale Hypertension (Varizen, Aszites, Splenomegalie) 50 %

Hauterscheinungen
- Bronzepigmentierung (75–90 %)
- Verlust der Kopf-, Achsel-, Schambehaarung
- Ichthyose, Nagelveränderungen

endokrine Störungen
- Libido-, Potenzverlust (20–70 %)

Diabetes mellitus (60–80 %)
- genetische Disposition
- schwere Leberparenchymschädigung
- direkte β-Zell-Schädigung des Pankreas durch Eisenablagerung

kardiologische Störungen
- dilatative Kardiomyopathie (15 %)
- pathologische EKG-Veränderungen (50 %)

Arthropathie
- Metakarpophalangealgelenke II und III (20–50 %)
- Hüft- und Kniegelenke mit Chondrokalzinose

Diagnostik: Serumeisen bei Hämochromatose > 180 µg/dl. Eine über 55 %ige **Transferrinsättigung** ist verdächtig auf eine Eisenspeicherkrankheit. **Ferritin-Werte** > 1000 µg/l deuten auf eine Eisenüberladung hin (Tab. **F-1.17**).

Diagnostik: Eine Erhöhung des Serumeisens über 180 µg/dl findet sich nur bei 80 % der Hämochromatosepatienten. Eine **über 55 %ige Sättigung des Transferrins** ist verdächtig auf eine Eisenspeicherkrankheit. **Ferritin-Werte über 1000 µg/l** deuten auf eine Eisenüberladung hin (Tab. **F-1.17**).

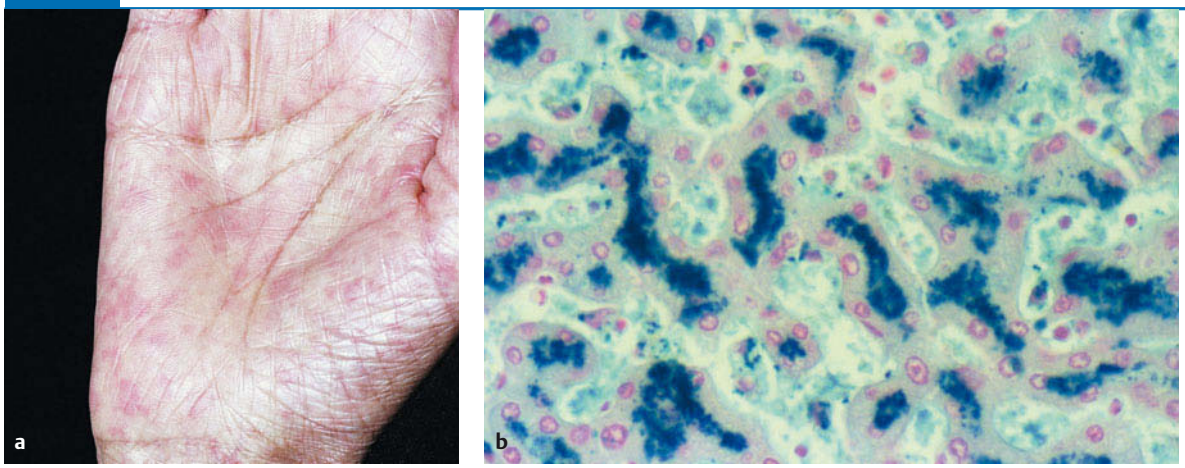
F-1.17 Laborbefunde bei Hämochromatose

	Normalwerte	Hämochromatose
Serumeisen	40–170 µg/dl (7–32 µmol/l)	> 180 µg/dl (> 32 µmol/dl)
Transferrinsättigung (Serumeisen: totale Eisenbindungskapazität × 100)	< 45 %	> 55 %
Serumferritin	20–360 µg/l (40–760 pmol/l)	> 700–1000 µg/l (1,5–2,1 nmol/l)
Lebereisengehalt: chemisch (µg/g Trockengewicht)	< 1000 µg/g (< 180 µmol/g)	> 4 500 µg/g (> 800 µmol/g)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.10 Befunde bei Hämochromatose



Hyperpigmentierung der Haut und histologischer Nachweis von Eisenablagerungen in der Leber.
a Hyperpigmentierte Handlinien bei Hämochromatose. (aus: Voigtländer V., Maaßen D.: Dermatologie und Innere Medizin. Hippokrates; 1995)
b Histochemischer Nachweis des Eisengehalts der Leber mittels Berliner-Blau-Färbung. (mit freundlicher Genehmigung Institut für Pathologie, Universität Rostock)

Die Diagnose wird, neben der wegweisenden Klinik (s. o.) und den erhöhten Werten für Serum-Eisen, Transferrinsättigung und Ferritin, durch den **Nachweis einer homozygoten Mutation des HFE-Gens an Position C 282Y** bewiesen. In unklaren Fällen einer Eisenüberladung (z. B. auch bei Compound-Heterozygotie) kann eine Leberbiopsie mit Histologie (Abb. **F-1.10b**) und Bestimmung des Eisengehaltes erfolgen. Bei > 90 % der Patienten mit homozygoter Hämochromatose liegt eine einzige Punktmutation (Hämochromatose-Gen C-282Y) im HFE-Gen auf Chromosom 6 vor. Der Gentest macht CT, MRT oder die Bestimmung der HLA-Typen überflüssig. Allerdings sollte vor Veranlassung des Gentestes eine alkoholische oder nicht alkoholische Fettleber ausgeschlossen werden, die mit ähnlichen Veränderungen der Eisenparameter einhergehen kann.

Sicherung der Diagnose durch den **Nachweis einer homozygoten Mutation des HFE-Gens an Position C 282Y**, in unklaren Fällen oder bei Compound-Heterozygotie auch durch **Leberbiopsie** mit histochemischer (Abb. **F-1.10b**) und chemischer Bestimmung des Lebereisengehaltes.

▶ Merke. Familienuntersuchungen sind ratsam, um bei Geschwistern eines Hämochromatosepatienten prognostische Aussagen machen zu können und die Therapie vor Organschädigung einleiten zu können.

▶ Merke.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose müssen **sekundäre** Eisenüberladungen (s. o.) ausgeschlossen werden.
Die gespeicherten Eisenmengen erreichen bei den sekundären Formen gelegentlich das Ausmaß wie bei der primären Form. Durch eine Transfusion werden 250 mg Eisen zugeführt. Bei Alkoholikern lässt sich praktisch immer eine Eisenablagerung in der Leber nachweisen. Auch chronische Virushepatitiden oder die nicht alkoholische Fettleber gehen oft mit erhöhten Eisenparametern einher.

Differenzialdiagnose: Sekundäre Eisenüberladung.

Therapie: Therapieziel ist eine nachhaltige Reduktion des Körpereisens durch **verminderte Zufuhr** (eisenarme Diät, z. B. Meiden von Fleisch) und erhöhte Ausscheidung. Initial werden wöchentliche **Aderlässe** à 500 ml durchgeführt, was einem Eisenverlust von 200–250 mg entspricht.
Das Hb darf dabei nicht unter 12 g/dl und das Gesamteiweiß nicht unter 6 g/dl abfallen. Zur Therapiekontrolle sollte alle 2 Monate Ferritin bestimmt werden. Fällt es unter 30 µg/l ab, wird die Zahl der Aderlässe auf 1-mal pro Monat reduziert. Die Aderlasstherapie sollte nie ausgesetzt werden. Im weiteren Verlauf reichen allerdings 4–8 Aderlässe pro Jahr aus, um die genetisch bedingte erhöhte Eisenresorptionsrate zu kompensieren. In der Regel bessert sich der Diabetes mellitus unter einer Aderlasstherapie, nicht jedoch der Hypogonadismus und die Arthropathie. Eine Vorsorge der Patienten mit Leberzirrhose und Hämochromatose gegen ein Leberzellkarzinom ist auch nach erfolgreicher Aderlasstherapie notwendig, da das erhöhte Risiko für diese Komplikation weiter bestehen bleibt.

Therapie: Eine **eisenarme Diät** und **Aderlässe** dienen der Reduktion des Körpereisens.

Das Hb darf dabei nicht unter 12 g/dl, das Gesamteiweiß nicht unter 6 g/dl abfallen. Die Aderlasstherapie sollte nie ausgesetzt werden. Im weiteren Verlauf reichen 4–8 Aderlässe/Jahr aus.

▶ Merke. Eine frühzeitige Aderlasstherapie verhindert irreversible organische Schäden.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ist eine Aderlasstherapie nicht möglich, kann eine Therapie mit **Deferoxamin** (Desferal) in einer Dosierung von 25–50 mg/kg KG/d als s. c. Dauerinfusion über 12 Stunden oder **Deferasirox** p. o. gegeben werden.

Ist eine Aderlasstherapie, z. B. bei schwerster kardialer Dekompensation oder gleichzeitiger Beta-Thalassämie nicht möglich, kann eine Therapie mit **Deferoxamin** (Desferal) oder die orale Gabe von **Deferasirox** zur vermehrten Eisenausscheidung eingeleitet werden. Bei der Deferoxamin-Therapie werden 25–50 mg/kg KG/d als s. c. Dauerinfusion über 12 Stunden verabreicht, wobei auf neurotoxische Reaktionen (Hörschwäche, Visusverschlechterung, Verlust des Farbsehens) zu achten ist. Deferoxamin und Deferasirox werden insbesondere bei den sekundären Hämochromatosen eingesetzt.

Prognose: Patienten ohne Zirrhose und Diabetes mellitus haben eine normale Lebenserwartung, das Vorhandensein einer Zirrhose verschlechtert die Prognose signifikant. Entscheidend ist die Früherkennung (**Verwandtenuntersuchungen**).

Prognose: Die Prognose des Hämochromatosepatienten ohne Leberzirrhose und ohne Diabetes mellitus ist identisch mit der der Normalbevölkerung. Unter einer konsequenten eisenentspeichernden Therapie kommt es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik, Lebergröße und Transaminasen normalisieren sich.
Eine Leberfibrose ist weitgehend reversibel, nicht jedoch eine Pigmentzirrhose. Entscheidend sind frühzeitige Diagnose und Therapie, insbesondere auch **bei Verwandten** von Hämochromatosepatienten.

▶ Merke.

▶ Merke. Wegen des Risikos, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, sollte regelmäßig in 6-monatlichem Intervall sonografiert und ggf. α-Fetoprotein bestimmt werden.

1.7.2 Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration)

1.7.2 Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration)

▶ Definition.

▶ Definition. Der Morbus Wilson, eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, geht auf eine Störung des **Kupferstoffwechsels** in der Leberzelle zurück und führt zu einer Kupferüberladung von Leber, Gehirn, Augen, Nieren und anderen Organen.

Epidemiologie: Homozygote Wilson-Patienten: Häufigkeit 1 : 200 000, heterozygote: 1 : 200.
Ätiopathogenese: Ursächlich ist eine Mutation des Wilson-Gens. Bei normaler Kupferresorption findet sich eine **erniedrigte biliäre Kupferausscheidung**; es besteht ein **Mangel an Coeruloplasmin**, die Kupferkonzentration in Leber und Gewebe ist massiv erhöht.

Epidemiologie: An einem Morbus Wilson erkrankt einer von 200 000 Einwohnern, die Zahl der Heterozygoten liegt bei 1 : 200.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist eine Mutation des Wilson-Gens (ATPase 7B-Gen auf Chromosom 13q14.3); dieses Gen codiert das Wilson-Protein (= P-Typ-ATPase) mit Kupfertransportfunktion. Das mit der Nahrung aufgenommene Kupfer (2–5 mg/d) wird physiologischerweise zur Leber transportiert und dort gespeichert, biliär ausgeschieden oder an Coeruloplasmin gebunden ins Serum sezerniert. Bei Patienten mit Morbus Wilson besteht bei normaler Kupferresorption eine **selektive Störung der biliären Kupferausscheidung** (normalerweise werden 2 mg Kupfer über die Galle ausgeschieden, Patienten mit Morbus Wilson scheiden nur 0,2–0,4 mg aus). Gleichzeitig ist die Synthese des kupferbindenden Proteins Coeruloplasmin, welches normalerweise 95 % des Serumkupfers bindet, vermindert (bei Heterozygoten um 20 %). Ob ein Zusammenhang zwischen dem Coeruloplasmin-Mangel und der Kupferüberladung der Zelle besteht, ist ungeklärt.
Der Gesamt-Serumkupferspiegel ist erniedrigt, da Coeruloplasmin als transportierendes Protein stark vermindert ist. Das erhöhte freie Kupfer im Serum ist stark zytotoxisch und wandert rasch aus der Blutbahn ins Gewebe. In Leber und Gewebe finden sich entsprechend extrem hohe Kupferwerte.

Der Serumkupferspiegel ist erniedrigt, da Coeruloplasmin als transportierendes Protein stark vermindert ist. Das freie, ungebundene Kupfer im Serum ist dagegen beim Morbus Wilson erhöht.
Klinik: Eine Leberschädigung ist immer festzustellen, Symptome besonderer Verlaufsformen zeigt Tab. **F-1.18**. Es finden sich immer **akute und chronische Leberschäden**. Häufig kommt es zu **hämolytischen Krisen**, besonders bei fulminantem Verlauf.

Klinik: Nach einem asymptomatischen Stadium von etwa 6 Jahren stellen sich die ersten Symptome ein. Eine Leberschädigung ist immer festzustellen. Tab. **F-1.18** zeigt Symptome, die bei besonderen Verlaufsformen des Morbus Wilson im Vordergrund stehen. Es finden sich immer **akute und chronische Leberschäden** bei uncharakteristischer Symptomatik, die sich bereits im Kindesalter manifestieren. Das Spektrum reicht dabei von der Fettleber bis zur fulminanten Hepatitis, die häufig mit einer schweren **Hämolyse** (15 %) einhergeht. Mitunter weisen erst die Zeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose auf das Krankheitsbild hin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.18 Klinische Verlaufsformen bei Morbus Wilson

Frühsymptome
- flüchtige ikterische Schübe
- Hämolyse, Anämie
- Leuko- und Thrombozytopenie
- Hepatomegalie

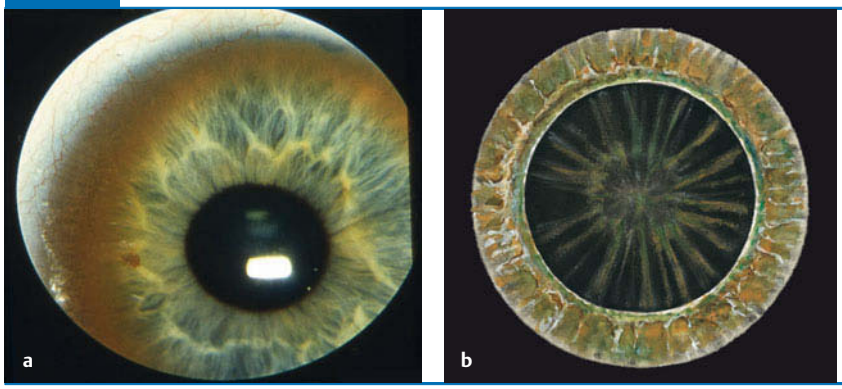
hepatozerebrale Verlaufsform
- Rigor, Akinesie, Hypomimie
- Dysarthrie, Hypersalivation
- Retraktion der Oberlippe
- läppische Euphorie, psychischer Abbau

hepatische Verlaufsform
- schwer verlaufende Hepatitis ("Leberverfettung") mit rascher Progredienz zur postnekrotischen Zirrhose
- Tod im Leberversagen
- selten neurologische Symptomatik

neurologische Verlaufsform
- chronisch-progrediente neurologische Ausfälle mit Intentionstremor, unkoordinierter Bewegungsablauf
- skandierende Sprache
- zunehmende Hilflosigkeit
- selten Leberbeteiligung

F-1.18

F-1.11 Befunde bei Morbus Wilson



Augenärztliche Befunde bei Patienten mit Morbus Wilson.
a Kayser-Fleischer-Kornealring: Kupferablagerungen in der Kornea bei Morbus Wilson. (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Sachsenweger, Landshut)
b Sonnenblumenkatarakt. (aus: Sachsenweger M.: Duale Reihe Augenheilkunde, Thieme; 2003)

Etwa ab dem 12. Lebensjahr entwickeln sich neben den Leberschäden **neurologische Symptome**. Bei 40 % aller Patienten stehen diese im Vordergrund. Sie betreffen in erster Linie die Motorik (Koordinationsstörungen, Tremor und Speichelfluss). **Psychische Veränderungen** (20–30 %) bis hin zu katatoner Psychose und Demenz können parallel gehen.
Charakteristisch und von besonderer diagnostischer Bedeutung sind der **Kayser-Fleischer-Kornealring** sowie eine **Sonnenblumenkatarakt** (Abb. **F-1.11**).
Ausdruck der Kupferablagerung in der Niere sind die **tubuläre Nierenschädigung** mit Proteinurie und Glukosurie, Nierensteine und eine Nephrokalzinose. Skelettmanifestationen und eine Herzbeteiligung sind ebenfalls möglich.

Diagnostik: Neben dem bei entsprechendem Verdacht mit der Spaltlampe leicht nachweisbaren **Kayser-Fleischer-Kornealring** sind **Kupferbestimmungen** in Serum und Urin sowie ein Coeruloplasminwert im Serum < 20 mg/dl (bei 95 % der Morbus-Wilson-Patienten, aber auch bei 10–20 % der gesunden Träger) diagnostisch wegweisend (Tab. **F-1.19**). Genetische Untersuchungen sind wegen der Vielzahl der inzwischen bekannten Mutationen der betroffenen P-Typ-ATPase (> 300) nur sinnvoll bei bekannter Mutation eines Indexpatienten und geplanter Untersuchung von Familienangehörigen.

Bei 40 % der Patienten dominieren **neurologische Störungen**, das motorische System betreffend, und **psychische Veränderungen**.

Charakteristisch sind der **Kayser-Fleischer-Kornealring** und eine **Sonnenblumenkatarakt** (Abb. **F-1.11**).
Eine **Tubulusschädigung** der Niere macht sich durch eine Proteinurie bemerkbar. Ferner finden sich Nierensteine und eine Nephrokalzinose.
Diagnostik: Der **Kayser-Fleischer-Kornealring** ist mit der Spaltlampe nachweisbar. **Kupferbestimmungen** in Serum und Urin und die Bestimmung des Coeruloplasminwerts sind diagnostisch wegweisend (Tab. **F-1.19**).

F-1.19 Relevante Laborparameter beim Morbus Wilson

	Normalwerte	Morbus Wilson
▪ freies Serumkupfer (µg/dl) (Gesamtkupfer in µg/dl – 3 × Coeruloplasmin in mg/dl)	< 10 µg/dl (< 1,6 µmol/l)	> 25 µg/dl (> 4 µmol/l)
▪ Urinkupfer	< 50 µg/24 h (8 µmol/24 h)	> 100 µg/24 h (> 16 µmol/24 h)
▪ Coeruloplasmin i. S.	20–60 mg/dl	< 20 mg/dl
▪ Kupfergehalt der Leber (µg/g Leber Trockengewicht)	< 250 µg/g (< 40 µmol/g)	> 250 µg/g (> 40 µmol/g)

► Merke. Bei allen Jugendlichen mit unklarer chronischer Hepatitis sollte gezielt nach einem Morbus Wilson gefahndet werden.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Durch eine **Leberbiopsie** können das Kupfer quantitativ bestimmt und ggf. die Kupfergranula mit speziellen Färbeverfahren nachgewiesen werden.

In der **Leberbiopsie** kann das Kupfer quantitativ bestimmt werden, ein Gehalt von über 90 µg ist verdächtig. Durch eine Rhodaminfärbung lassen sich die roten Kupfergranula im Zytoplasma nachweisen. In Zweifelsfällen trägt eine **Radiokupferkinetik** (Gabe von radioaktiv markiertem Kupfer und Messung der Syntheserate von Coeruloplasmin) zur Klärung bei, insbesondere auch bei der Untersuchung asymptomatischer Verwandter.

Histologie: Frühveränderungen betreffen die **Mitochondrien** mit Leberzellverfettung und Lochkernen sowie Mallory-Körperchen. Im **Spätstadium** finden sich Fibrose und **Zirrhose**.

Histologie: Frühzeitig finden sich **mitochondriale Veränderungen** in den Leberzellen mit Verfettung und Lochkernen, ferner Mallory-Bodies wie bei einer nicht alkoholischen Fettleber. Später erinnert das Bild an eine chronische Hepatitis, seltener finden sich schwere Leberzellnekrosen unter dem Bild der fulminanten Hepatitis. Im **Spätstadium** ist eine Fibrose oder **Zirrhose** nachweisbar.

Differenzialdiagnose: Nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie, Malabsorptionssyndrome, Malnutrition.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch ist bei einem erniedrigten Coeruloplasminwert auch an ein nephrotisches Syndrom, eine exsudative Enteropathie, an Malabsorptionssyndrome und eine Malnutrition zu denken.

Therapie: Mittel der Wahl bei der Entleerung der Kupferspeicher ist **D-Penicillamin.** Unter dieser Therapie soll der Kayser-Fleischer-Ring langsam verschwinden. Eine Normalisierung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum zeigen den Erfolg der Behandlung an.

Therapie: Zur Entspeicherung der Kupferdepots wird heute in erster Linie **D-Penicillamin** eingesetzt. Dabei werden 900–1800 mg/d auf 3 Einzeldosen verteilt jeweils ½ Stunde vor dem Essen eingenommen. Unter dieser Therapie verschwindet der Kayser-Fleischer-Ring langsam, die Urinkupferausscheidung steigt erheblich an. Eine Normalisierung von „freiem" Kupfer und Coeruloplasmin im Serum zeigen den Erfolg der Behandlung an, auch nach einer Remission empfehlen sich halbjährliche Kontrollen (freie Kupferkonzentration im Blut, Kupferausscheidung im Urin, ggf. Kupfergehalt der Leber [Biopsie]).

Die selten zu beobachtenden schweren **Nebenwirkungen** der Therapie wie aplastische Anämie, Myasthenia gravis und Goodpasture-Syndrom können ein Ausweichen auf **Trientine** erzwingen. Auch die orale Gabe von **Zink** hat sich als partiell wirksam erwiesen. Eine **kupferarme Diät** unterstützt die medikamentösen Maßnahmen.

Neben Exanthemen und gastrointestinalen Beschwerden werden an **Nebenwirkungen** in 20–30 % eine Leukopenie, Agranulozytose, ein nephrotisches Syndrom, ein Lupus erythematodes, eine Myasthenia gravis und ein Goodpasture-Syndrom beobachtet. Aus diesem Grund empfehlen sich regelmäßige Blutbild- und Urinkontrollen. Als alternatives, ungefährliches Medikament gilt **Triäthylen-Tetramin-Dihydrochlorid** (**Trientine** 1,2–2,7 g/d), das zunehmend in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Günstige Effekte zeigen sich auch unter **Zinksulfat** (3 × 200 mg/d jeweils 1 Stunde vor jeder Hauptmahlzeit, Zink vermindert die Kupferresorption). Zink eignet sich nach medikamentöser Normalisierung der Kupfergehalte in den Geweben zur alleinigen Erhaltungstherapie. Eine **kupferarme Diät** unterstützt die medikamentösen Maßnahmen. Kupferreiche Nahrungsmittel wie Seefrüchte, Innereien und Kakao sind zu meiden.
Bei der fulminanten Form ist eine **Lebertransplantation** indiziert.

Prognose: Nur eine frühzeitig einsetzende, lebenslange Therapie kann ein Fortschreiten der Leberschädigung bis zur Zirrhose verhindern. Die psychischen Veränderungen sind nur bedingt rückbildungsfähig.

Prognose: Da im Frühstadium unter einer konsequenten Dauermedikation die Veränderungen voll reversibel sind, kommt der Früherkennung eine entscheidende Bedeutung zu. Unter einer D-Penicillamin-Behandlung bessern sich die klinischen Erscheinungen, die psychiatrischen Symptome sind allerdings nur begrenzt rückbildungsfähig. Eine Zirrhose ist nicht mehr reversibel. Ohne Therapie ist die Prognose infaust. Die Therapie darf zu keinem Zeitpunkt ausgesetzt werden.

1.7.3 α_1-Antitrypsinmangel

8–20 % der Patienten mit einem α_1-Antitrypsinmangel entwickeln eine Leberdysfunktion, zunächst in Form einer **Cholestase** innerhalb der ersten 4 Lebensmonate, im jugendlichen Erwachsenenalter dann in Form einer **Zirrhose** mit deren Komplikationen. Therapie der Wahl ist eine Lebertransplantation.

1.7.3 α_1-Antitrypsinmangel

8–20 % der homozygoten Patienten mit α_1-Antitrypsinmangel (PIZZ, Proteaseinhibitor, Phänotyp ZZ) entwickeln in den ersten 30 Jahren ihres Lebens eine Leberdysfunktion, zunächst in Form einer **Cholestase** innerhalb der ersten 4 Lebensmonate, im jugendlichen Erwachsenenalter dann in Form einer **Zirrhose** mit deren Komplikationen. An dieses Krankheitsbild ist in erster Linie bei Patienten zu denken, die als Kind „leberkrank" waren und bei denen in Verbindung mit einer Leberzirrhose ein Lungenemphysem besteht. Die Leberschädigung ist Folge der Ansammlung polymerisierter α_1-Antitrypsin-Moleküle im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten. Die abgelagerten Proteine können histologisch durch eine PAS-Färbung nachgewiesen werden. In der Elektrophorese fehlt das α_1-Globulin fast völlig. Die Therapie ist meist supportiv und in fortgeschrittenen Stadien eine Lebertransplantation (S. 643).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.7.4 Porphyrien

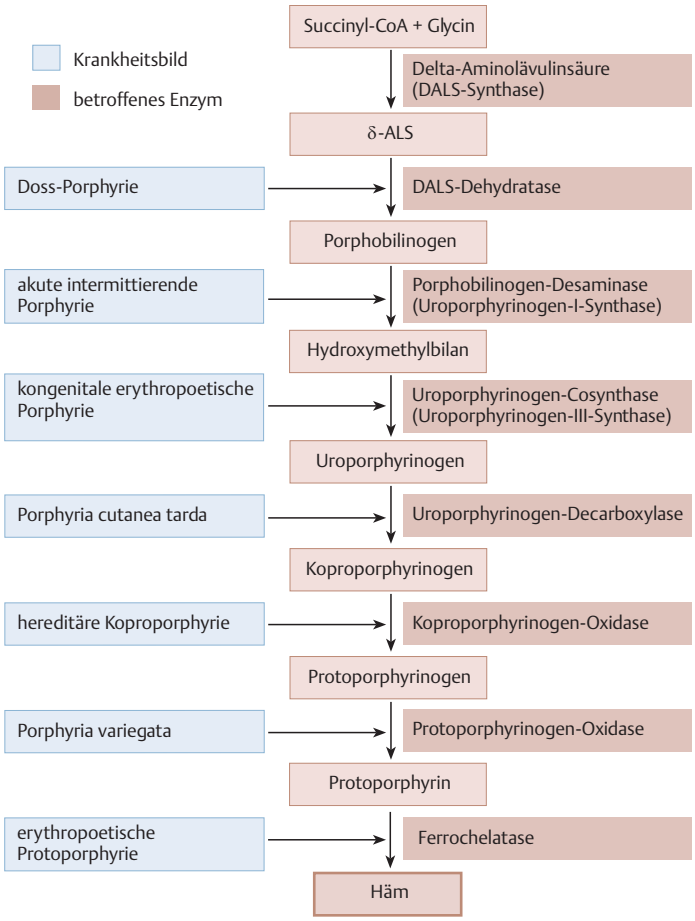
1.7.4 Porphyrien

▶ Definition. Bei Porphyrien handelt es sich um primäre oder sekundäre Störungen der Hämsynthese bedingt durch Enzymdefekte (Abb. **F-1.12**). Vor dem jeweiligen Enzymdefekt häufen sich die Porphyrine bzw. deren Vorstufen an. Je nachdem, in welchem Organ (Leber oder Knochenmark) die Hämsynthesestörung lokalisiert ist, werden **hepatische** und **erythropoetische** Formen unterschieden (s. u.). Nach ihrem Verlauf werden weiterhin akute von chronischen Porphyrien differenziert. Die meisten Porphyrien sind äußerst selten.

▶ Definition.

F-1.12 Modell der Hämbiosynthese

F-1.12



Formen:

- **hepatische Porphyrien:**
  Unter den **akuten hepatischen Porphyrien,** die alle autosomal-dominant vererbt werden, ist die **akute intermittierende Porphyrie** (S. 626) die häufigste. Die **gemischte Porphyrie (P. variegata)** (Enzymdefekt: Protoporphyrinogenoxidase) mit Symptomen der akuten und chronischen Porphyrie tritt bevorzugt in Südafrika und Schweden, nur ganz vereinzelt in Deutschland auf. Die **hereditäre Koproporphyrie** (Enzymdefekt: Koproporphyrinogenoxidase) ist sehr selten, nur bei der Hälfte der Träger kommt es zu Symptomen.
  Zu den **chronisch hepatischen Porphyrien** zählt die **Porphyria cutanea tarda** (S. 628).
- **erythropoetische Porphyrien:**
  Hierzu gehören die **erythropoetische Protoporphyrie** und die **kongenitale erythropoetische Porphyrie** (Morbus Günther, s. u.).

Formen:
hepatische Porphyrien:
- akute
  - akute intermittierende Porphyrie (S. 626)
  - Porphyria variegata
  - hereditäre Koproporphyrie
- chronische
  - Porphyria cutanea tarda (S. 628)

erythropoetische Porphyrien:
- erythropoetische Protoporphyrie
- kongenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

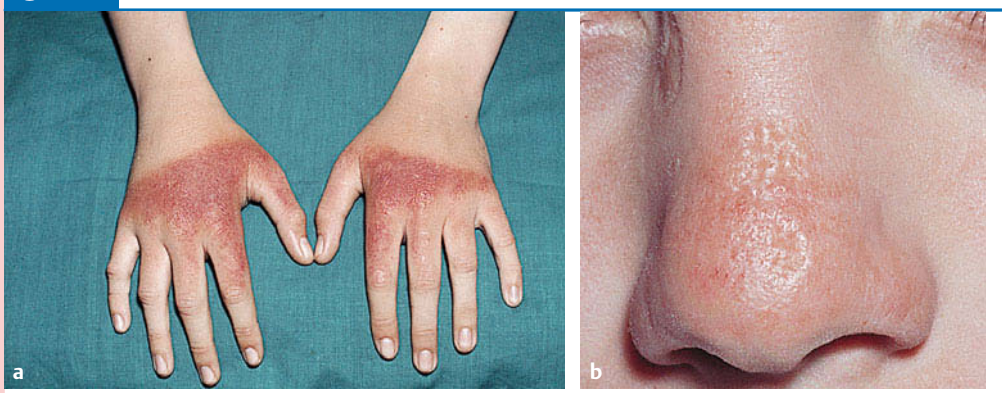
Erythropoetische Protoporphyrie (EPP)

Dominant vererbte Erythroporphyrie mit **Fotosensitivität** (Abb. **F-1.13**) und **Leberfunktionsstörung,** bei 10 % Entwicklung einer Leberzirrhose.

Erythropoetische Protoporphyrie (EPP)

Bei dieser seltenen, autosomal-dominant vererbten Erkrankung liegt der Defekt in der Ferrochelatase. In Gewebe und im Urin ist das Protoporphyrin erhöht. Kennzeichnend sind eine **Fotosensitivität,** eine **Vergröberung und Verdickung der Haut** (Abb. **F-1.13**) sowie **Leberfunktionsstörungen**. Bei 5 % der Patienten entwickelt sich eine Leberzirrhose. In der Leberbiopsie finden sich Pigmentablagerungen, die Protoporphyrinkristalle enthalten. Hämatininfusionen verringern die Porphyrinproduktion, Colestyramin steigert die Protoporphyrinausscheidung, eine Eisengabe verbessert die Leberfunktion.

F-1.13 Erythropoetische Protoporphyrinämie (EEP)



Kutane Photosensitivität mit Rötung und Schwellung nach Sonnenexposition ohne vesikuläre Effloreszenzen anderer Porphyrien.
a Persistentes Erythemder lichtexponierten Handrücken mit deutlicher Abzeichnung des kleidungsgeschützten Vorderarms.
b Pachydermiedes häufig exponierten Nasenrückens mit Einlagerung pathologischer Glykoproteine.

(aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen von freiem Protoporphyrin in Stuhl, Erythrozyten und Plasma gestellt. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit Betacaroten und Lichtschutz.

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen von freiem Protoporphyrin im Heparinblut (Erythrozyten und Plasma) und Stuhl bewiesen. Im Urin zeigen sich dagegen keine erhöhten Konzentrationen von Porphyrinen oder deren Vorstufen.
Die Therapie der Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut erfolgt symptomatisch mit Betacaroten und Lichtschutz. Colestyramin oder Aktivkohle unterbrichen den enterohepatischen Kreislauf des Protoporphyrins. Bei hepatobiliärer Beteiligung sind Alkohol, Östrogenpräparate, Eisenmangel und Fasten zu vermeiden. Bei schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Lebertransplantation erwogen werden.

Porphyria erythropoetica congenita (CEP)

Sehr schwere Porphyrie mit Manifestation in der Kindheit (Defekt der Uroporphyrinogen-III-Synthase). **Klinisch:** schwere Lichtempfindlichkeit, Mutilationen, Narbenkarzinome, ggf. Splenomegalie und hämolytische Anämie. **Therapie:** Lichtschutz, ggf. Bluttransfusionen, Splenektomie.

Porphyria erythropoetica congenita (CEP)

Diese sehr seltene Porphyrie manifestiert sich bereits im Kindesalter. Der Defekt liegt bei der Uroporphyrinogen-III-Synthase, wodurch sich Uroporphyrinogen I anstaut. Die Krankheit geht mit schwerer Lichtempfindlichkeit und Mutilationen der mehrfach befallenen Stellen einher, insbesondere an den Akren mit Narbenkarzinomen. Komplikationen entstehen durch die Splenomegalie und eine hämolytische Anämie.
Die Therapie (Lichtschutz, Bluttransfusionen bei Anämie, Splenektomie) ist unbefriedigend. Mit der homologen Knochenmarktransplantation sind die Erfahrungen noch begrenzt.

Akute intermittierende Porphyrie (AIP)

Epidemiologie: Frauen erkranken 3–4 × häufiger als Männer. Die Attacken werden z. B. durch Medikamente, Schwangerschaft oder Kohlenhydratmangel ausgelöst.

Akute intermittierende Porphyrie (AIP)

Epidemiologie: Diese autosomal-dominant vererbte Porphyrie tritt bei Frauen 3–4-mal häufiger als bei Männern auf. Hauptmanifestationsalter ist das 2.–4. Lebensjahrzehnt, wobei die akuten Attacken meistens durch Medikamente, hormonelle Umstellungen (z. B. Schwangerschaft, Menstruation), Alkohol, Infektionen sowie Kohlenhydratmangel (z. B. Fasten) ausgelöst werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Der primäre Enzymdefekt ist eine etwa 50 %ige Reduktion der Uroporphyrinogen-I-Synthase (s. Abb. **F-1.12**). Daraus resultiert bei wegfallender Feedback-Hemmung durch Porphyrine eine Aktivitätszunahme der ALA-Synthase mit vermehrter Bildung von Delta-Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG), die im Urin ausgeschieden werden.
Kommt es durch Medikamente oder Hormone zu einem gesteigerten Hämbedarf, z. B. weil mehr Cytochrom P 450 gebraucht wird, entwickelt sich rasch ein Hämmangel mit entsprechenden Symptomen.
Atypische Metaboliten der Hämsynthese werden in bestimmten Zellen gespeichert und führen zu einer **Zellschädigung**. Hautsymptome fehlen i. d. R. bei der AIP. Der Syntheseort sind die intrahepatischen Mitochondrien. Es kommt zur Mitochondrienschädigung durch Ablagerungen. Ein zusätzlich bestehender Mangel an Katalase (Abbauenzym zytotoxischer Peroxide) bedingt eine Zunahme zytotoxischer Substanzen, eine **Leberzellschädigung** ist die Folge. Diese kann über eine Leberverfettung und Zellnekrose bis hin zur reaktiven Hepatitis reichen. Da Eisen nicht in Häm eingebaut wird, resultiert zusätzlich eine **Hepatosiderose**.

Ätiopathogenese: Der AIP liegt ein Hämmangel zugrunde. Ursache ist eine Reduktion der Uroporphyrinogen-I-Synthase um 50 % (s. Abb. **F-1.12**).

Atypische Metaboliten der Hämsynthese werden in bestimmten Zellen gespeichert und führen in der Leber über eine Verfettung und Zellnekrose bis zur Hepatitis. Da Eisen nicht in Häm eingebaut wird, kommt es zur **Hepatosiderose**.

Klinik: Aufgrund der vielgestaltigen Klinik kommt es häufig zu Fehldiagnosen.

Klinik:

▶ Merke. Kennzeichnend ist eine **Kombination aus abdominalen, neurologisch-psychiatrischen und kardiovaskulären Symptomen** als Ausdruck einer Fehlsteuerung des peripheren und vegetativen Nervensystems.

▶ Merke.

Im Vordergrund stehen **heftige, kolikartige Leibschmerzen**, meist im Unterbauch lokalisiert, mit Dünndarmspiegeln, Fieber und Leukozytose. 60–80 % aller Patienten klagen über eine anhaltende, therapeutisch nur schwer zu beeinflussende **chronische Obstipation**. Rötlicher, beim Stehenlassen nachdunkelnder Urin ist ein wegweisendes Merkmal (dunkle Flecken in der Unterwäsche). Einige Patienten sind wegen der unklaren Bauchbeschwerden bereits unter der Verdachtsdiagnose einer akuten Appendizitis, eines Ileus oder Ähnlichem laparotomiert worden.
Paresen und Paralysen im zentralen, peripheren und autonomen Nervensystem stellen die neurologische Komponente des Krankheitsbildes dar, besonders gefürchtet ist die zentrale Atemlähmung. Die **sensiblen Störungen** betreffen Hyper- und Parästhesien sowie Hyper- und Analgesien, die **psychischen** Veränderungen reichen bis zu **Halluzinationen, Koma und Delir**.
Die **kardiovaskulären** Symptome lassen an eine Hyperthyreose denken mit **Tachykardie, Hypertonie** und **Schweißsekretionsstörungen**. Oligurie, Hypokaliämie und Hyponatriämie sind Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung.

Im Vordergrund stehen **heftige, kolikartige Unterbauchschmerzen** ohne Abwehrspannung mit Spiegelbildung und Obstipation, sodass einige Patienten unter der Diagnose eines akuten Abdomens laparotomiert werden.

Die **motorischen Ausfälle** bis hin zur zentralen Atemlähmung werden von **psychischen Symptomen** begleitet, die **kardiovaskulären Beschwerden** erinnern an eine Hyperthyreose (Tachykardie, Hypertonie).

Verlaufsformen: Folgende Verlaufsformen werden beobachtet:
- manifeste Erkrankung (20–30 %)
- latente Erkrankung (Porphyrinausscheidung erhöht, keine klinischen Symptome)
- Anlageträger (klinisch und laborchemisch unauffällig).

Verlaufsformen:
- manifeste Erkrankung
- latente Erkrankung
- Anlageträger.

Diagnostik:

Diagnostik:

▶ Merke. Da sich die Rotfärbung des Urins bei längerem Stehenlassen nur in zwei Dritteln aller Fälle nachweisen lässt, muss nach den farblosen Porphyrinvorstufen Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin gesucht werden. Es erfolgt eine quantitative Bestimmung des Porphobilinogens und der δ-Aminolävulinsäure im 24-h-Sammelurin. In Tab. **F-1.20** sind die Laborbefunde bei der AIP zusammengefasst. Die Stuhlporphyrine sind bei der akuten intermittierenden Porphyrie nicht oder nur sehr gering erhöht. Die erniedrigte Aktivität der Porphobilinogen-Desaminase kann in den Erythrozyten nachgewiesen werden. Stumme oder heterozygote Anlageträger können durch molekulargenetische Techniken identifiziert werden.

▶ Merke.

F-1.20 Laborbefunde bei der AIP

- dunkler Urin – roter Urin durch Uroporphyrin (nur bei ⅔ der Patienten)
- quantitative Bestimmung der ALA und des Porphobilinogens im 24-h-Urin
- Bestimmung der Porphobilinogen-Desaminase in den Erythrozyten
- weitere pathologische Laborbefunde: BSG und Transaminasen leicht erhöht, Cholesterin, Östrogene, Androsteron erhöht, Natrium erniedrigt
- ggf. weitere molekulargenetische Untersuchungen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose ist auch an eine Blei- oder Thalliumvergiftung zu denken.

Differenzialdiagnose: Es müssen alle Erkrankungen, die mit einem „akuten Bauch" einhergehen, ausgeschlossen werden. Eine peritonitische Bauchdeckenspannung fehlt. Blei- und Thalliumvergiftungen können ähnliche Symptome hervorrufen (Psychosen, neurologische Krankheitsbilder).

Therapie:
- Absetzen auslösender Ursachen
- Intensivtherapie
- Hemmung der ALA-Synthese durch Glukose und Hämatin
- Therapie von Komplikationen.

Therapie: Die Therapie gliedert sich in 4 Abschnitte:
- Absetzen auslösender Ursachen (z. B. Medikamente)
- Intensivtherapie
- Hemmung der ALA-Synthese durch Glukose und Hämatin
- Therapie von Komplikationen.

▶ Merke.

▶ Merke. Patienten mit ausgeprägter Symptomatik einer AIP sind evtl. intensivstationspflichtig, da eine bulbäre Atemlähmung bei aufsteigender Paralyse eintreten kann.

Glukose oder **Häm-Arginin** gelten als Mittel der Wahl zur Hemmung der gesteigerten ALA- und PBG-Bildung.

Eine **hochdosierte Glukosezufuhr** (300–500 g/d) in Form einer 20 %igen Lösung/24 h oder die Gabe von **Häm-Arginin** (Normosang) hemmen die Synthese von ALA und PBG. Die Therapie mit Häm-Arginin sollte so früh wie möglich begonnen werden und nicht länger als über 4 Tage fortgesetzt werden.

Sedierung und Schmerzbekämpfung z. B. mit Salizylaten und Morphinderivaten. β-Rezeptoren-Blocker und Reserpin normalisieren Tachykardie und Hypertonus.

Eine **forcierte Diurese** dient der Ausschwemmung der Stoffwechselmetaboliten. Die **Schmerzbekämpfung** erfolgt mit Salizylaten, Paracetamol, Pethidin oder Morphin. Chlorpromazin und Promazin kommen bei Übelkeit oder Erbrechen zum Einsatz. Diese wirken auch bei Angst- und Unruhezuständen der Patienten. Tachykardie und Hypertonie können erfolgreich mit β-Rezeptoren-Blockern (z. B. Propranolol 50–200 mg/24 h) sowie Reserpin 0,5 mg/24 h therapiert werden. Die akute Obstipation spricht auf Neostigmin 0,25–1 mg i. m. an.

Prophylaxe: Die Prophylaxe besteht im Meiden von möglichen Auslösern (z. B. Medikamente, Alkohol).

Prophylaxe: Von entscheidender Bedeutung ist die **Prophylaxe**, werden doch die meisten **Attacken durch Alkohol oder Medikamente ausgelöst**. Zu meiden sind Barbiturate, Sulfonamide, Metoclopramid, Pyrazolderivate, Ergotaminpräparate und Östrogene. Entsprechende Suchlisten helfen bei der Entscheidung, welche Präparate dem Patienten verordnet werden dürfen und welche er meiden muss. Dies gilt vor allem für Medikamente, die mit einer Enzyminduktion einhergehen.

Chirurgische Maßnahmen erfordern eine sorgfältige Narkosetechnik, wobei Halothan vermieden werden sollte.

Chirurgische Maßnahmen sind bei der AIP wegen der Anästhetika nicht ungefährlich (Exazerbation) und erfordern eine sorgfältige Narkosetechnik, wobei Halothan vermieden werden sollte, während die Mehrzahl der Muskelrelaxanzien erlaubt sind.

Auch wenn in Einzelfällen Porphyrieattacken durch eine Gravidität ausgelöst werden, besteht primär keine Indikation zur Interruptio. Familien-Screening und Eheberatung sollten Patienten mit einer AIP nahegebracht werden.

Porphyria cutanea tarda

Porphyria cutanea tarda

▶ Definition.

▶ Definition. Es handelt sich um eine Fotodermatose, die durch chronische Haut- und Leberveränderungen ohne neurologische Symptome und durch eine Porphyrinurie gekennzeichnet ist.

Epidemiologie: Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren erkranken 10-mal häufiger als Frauen.

Epidemiologie: Mit 55 % die häufigste Form der Porphyrie, an der Männer 10 × häufiger als Frauen, bevorzugt im Alter zwischen 40 und 60 Jahren, erkranken. Oft besteht ein chronischer Alkoholabusus.

Ätiopathogenese: Eine Verminderung der hepatischen und erythrozytären Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Aktivität und eine chronische Leberschädigung durch Alkohol, Eisen, Lösungsmittel u. Ä. lösen das Krankheitsbild aus. Der HLA-Status entspricht dem bei der Hämochromatose, die Eisenresorption ist erhöht. Im **braunrot gefärbten Urin** wird vermehrt Uroporphyrin III ausgeschieden.

Ätiopathogenese: Eine genetisch fixierte Aktivitätsminderung der erythrozytären Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Aktivität führt in Verbindung mit einer **toxischen Leberschädigung durch Alkohol, Lösungsmittel, Östrogene oder Hexachlorbenzol** zur Manifestation der Erkrankung. Regelmäßig ist eine Hämosiderose wegen mangelnden Eisenverbrauchs nachweisbar, der HLA-Status entspricht dem bei der idiopathischen Hämochromatose. Es findet sich eine erhöhte Eisenresorption. Infolge des Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Defekts kommt es zu einer gesteigerten Ausscheidung von Uroporphyrin III und Koproporphyrin im Urin, der burgunder- bis braunrot gefärbt ist. In der Haut führen die erhöhten Porphyrine zur Fotosensitivität, in der Leber bei Untersuchung des Biopsates unter UV-Licht zur Rotfluoreszenz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.14 Porphyria cutanea tarda (PCT)



Blasen, Krusten, Narben und Narbenmilien an den lichtexponierten Handrücken eines Patienten.

(aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

Klinik: An den lichtexponierten Stellen bilden sich **Bläschen** (fotoinduzierte zytotoxische Radikale), die platzen und mit depigmentierten Narben (sog. Milien) abheilen. Insgesamt ist die **Haut braun pigmentiert** (Abb. **F-1.14**). Es bestehen eine periokulare Hypertrichose und eine konjunktivale Injektion. Oft finden sich eine diabetische Stoffwechsellage sowie kardiovaskuläre Störungen, eine leichte Verletzbarkeit der Haut und vermehrte Faltenbildung.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt über den Nachweis erhöhter Porphyrinkonzentrationen im Plasma, Urin und Stuhl. Im Urin können bei den Vorstufen die ALA-Spiegel leicht erhöht sein. Porphobilinogen ist dagegen stets im Normbereich. Die Leber ist in der Regel vergrößert. Sonografisch finden sich Zeichen der Fettleber oder der Leberzirrhose. Am einfachsten lässt sich die Diagnose anhand einer **Leberbiopsie** stellen: Unter UV-Licht (Wood-Lampe) kommt es zu einer **typischen Rotfluoreszenz**. Histologisch findet sich eine ausgeprägte **Siderose** bei Fettleber, chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose. Das Serumeisen ist stark erhöht, das Ferritin ebenfalls, das Transferrin vermindert.

Therapie: Lichtschutzsalben schützen vor der Fotodermatose. Konsequente Ausschaltung von Alkohol, Eisensubstraten und Östrogenen bzw. oralen Kontrazeptiva und ein **Aderlass** (500 ml pro Woche bzw. Monat) von insgesamt 4–8 l normalisieren die Porphyrinurie. Ziel der Therapie ist die Ausschwemmung von Porphyrinen aus der Leber durch metabolische Alkalisierung des Urins mittels Uralyt U 8 g/d (Urin-pH bei sofortiger Messung im Spontanurin zwischen pH 7,0 und 7,4). Die Mindesttrinkmenge liegt bei 1,5 Liter. Bei der klinisch manifesten Form der chronischen hepatischen Porphyrie (Typ D) empfiehlt sich Chloroquin (Resochin) 500 mg/d für 7 Tage bei normaler Leberfunktion, sonst 125 mg 2-mal pro Woche über 6–20 Monate, bis die tägliche Porphyrinausscheidung im Urin 0,2 mg/24 h unterschreitet.

Prognose: Die Prognose ist vom Ausmaß der Leberschädigung und dem Meiden von Noxen abhängig, in der Regel aber günstig. Wie bei der Hämochromatose werden gehäuft **benigne und maligne Lebertumoren** angetroffen.

Klinik: Im Vordergrund steht eine **braune Pigmentierung der atrophen Haut** mit Neigung zu **Bläschenbildung** an lichtexponierten Stellen, die unter Depigmentierung abheilen (Abb. **F-1.14**). Ferner bestehen häufig eine periorbitale Hypertrichose und eine konjunktivale Injektion.

Diagnostik: Unter **UV-Licht fluoresziert ein Leberzylinder rot**, histologisch findet sich eine ausgeprägte **Siderose bei Fettleber**, chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose. Serumeisen und Ferritin sind stark erhöht, Transferrin vermindert.

Therapie: Lichtschutzsalben schützen vor der Fotodermatose. Konsequente **Alkoholabstinenz, Aderlässe, Chloroquin** und eine **Alkalisierung des Urins** mobilisieren das Uroporphyrin aus der Leber und steigern die Ausscheidung.

Prognose: Abhängig vom Ausmaß der Leberschädigung, im Allgemeinen aber gut. **Benigne und maligne Lebertumoren** werden gehäuft gefunden.

1.8 Toxische und alimentäre Leberschäden

1.8.1 Alkoholische Leberschäden

Epidemiologie: 30 % der Bevölkerung betreiben einen schädlichen Alkoholkonsum. Zwischen 1950 und 1980 stieg der Pro-Kopf-Alkoholkonsum von 3,6 l auf 12,7 l pro Jahr, im Jahr 2000 lag er bei 10,5 l/Jahr. Man rechnet mit 1,5 Millionen Alkoholikern in der Deutschland. Die Lebenserwartung des Alkoholikers liegt 10–15 Jahre unter dem statistischen Durchschnitt, die Sterblichkeitsrate ist um den Faktor 3, die Suizidrate um den Faktor 12 erhöht. Unter den Todesursachen spielt die alkoholische Leberschädigung eine entscheidende Rolle.

Ätiologie: Der riskante Alkoholkonsum liegt beim Mann bei täglich 24 g, bei der Frau bei 12 g pro Tag. Ein gesundheitsschädigender Konsum wird definiert als die tägliche Zufuhr von 60 g Alkohol beim Mann und 40 g Alkohol bei der Frau. Dabei ent-

1.8 Toxische und alimentäre Leberschäden
1.8.1 Alkoholische Leberschäden

Epidemiologie: 30 % der Bevölkerung betreiben einen schädlichen Alkoholkonsum. Die Lebenserwartung des Alkoholikers liegt 10–15 Jahre unter dem statistischen Durchschnitt, die Sterblichkeitsrate ist um den Faktor 3, die Suizidrate um den Faktor 12 erhöht.

Ätiologie: Als riskanter Konsum wird die tägliche Zufuhr von 24 g Alkohol/d beim Mann und 12 g/d bei der Frau angesehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

sprechen 1 l Bier 60 g und 0,2 l Weißwein 24 g Alkohol. Ein täglicher Konsum von 60–80 g Alkohol erhöht die Zirrhosemorbidität beim Mann um den Faktor 15, bei der Frau um über 500.

Etwa ⅔ **aller Leberzirrhosen sind äthyltoxischer Natur.** Zusätzliche Risikofaktoren bei der Zirrhoseentwicklung sind z. B. Mangelernährung und eine genetische Disposition.

Bei bis zu **zwei Dritteln aller Leberzirrhosen** liegt in westlichen Ländern ein **Alkoholabusus** zugrunde. Da aber nur 20 % aller Alkoholiker eine Leberzirrhose entwickeln, müssen noch andere Faktoren wie genetische Disposition, Mangelernährung und unterschiedliche Alkoholabbauraten eine Rolle spielen.

Pathogenese: Alkohol (7,1 kcal/g) wird durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd abgebaut, das in Azetat umgewandelt wird. Alkohol steigert die hepatische Lipogenese; die Folge ist eine **Leberzellverfettung**.

Pathogenese: Alkohol (7,1 kcal/g) wird in der Leber über die Alkohol-Dehydrogenase oxidativ zu Acetaldehyd metabolisiert. Acetaldehyd wird von einer Aldehyd-Dehydrogenase zu Acetat umgewandelt, welches sich mit Coenzym A verbindet, es entsteht Acetyl-CoA. Bei übermäßiger Alkoholzufuhr führt der Abbau des Äthanols zu einem Überangebot an NADH und Acetyl-CoA. Acetyl-CoA wird dann überwiegend zur Synthese von Fettsäuren verwendet, daneben ist die VLDL-Bildung erschwert. Dies führt zu einer zunächst reversiblen Fettanhäufung in den Hepatozyten, es entsteht eine **Fettleber**. Wahrscheinlich schädigt Acetaldehyd die Mikrotubuli und die Mitochondrien und steigert die Lipidoxidation. Im weiteren Verlauf kommt es aufgrund einer vermehrten intestinalen Durchlässigkeit für bakterielle Lipopolysaccharide zur Aktivierung der Kupffer-Zellen mit Freisetzung zahlreicher Entzündungsmediatoren. Dies führt zu entzündlichen Reaktionen der Leber (Fettleberhepatitis) und Aktivierung der Sternzellen im Disse-Raum mit vermehrter Produktion von extrazellulärer Matrix wie Kollagen Typ 1, was letztlich über ein Fibrosestadium in eine komplette Leberzirrhose einmündet. Daneben bedingt die Überflutung der Leberzelle durch Stoffwechselprodukte der Alkoholoxidation eine Hyperlaktazidämie, eine Laktazidose, eine Ketose und eine Hyperurikämie.

In der Frühphase der alkoholischen Leberschädigung kommt es zu einer Verfettung der Leber. Diese kann chronisch oder in Form einer schweren akuten Erkrankung ablaufen. Die gesteigerte Kollagensynthese geht im Verlauf mit einer zunehmenden Fibrose einher. Endstadium ist eine **kleinknotige Leberzirrhose**. Kennzeichnend, aber nicht beweisend sind histologisch nachweisbare **Mallory-Bodies.**

Pathohistologisch finden sich in der **Frühphase** der alkoholischen Lebererkrankung eine **Leberzellverfettung** (> 5 % der Leberzellen verfettet = Verfettung; > 50 % der Leberzellen verfettet = Fettleber) und eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums (Fettsynthese). Im Stadium der **alkoholischen Fettleber** kommt eine **perivenuläre Fibrose** hinzu, die bei kontinuierlicher Alkoholzufuhr bis zu den Periportalfeldern fortschreitet. Bei der akuten **alkoholischen Fettleberhepatitis** kommen Zellnekrosen und eine Leukozyteninfiltration hinzu. Als relativ alkoholspezifisch gelten **Mallory-Bodies**, d. h. hyaline Strukturen im Zytoplasma, die aus Aggregaten von Filamenten bestehen. Die **alkoholische Leberzirrhose** ist **mikronodulär** und kann nach Alkoholabstinenz in eine gemischtknotige Form übergehen.

3 Stadien werden unterschieden:
- reine Fettleber ohne entzündliche Reaktion
- Fettleberhepatitis
- Fettzirrhose.

Es werden 3 Stadien der alkoholtoxischen Leberschädigung unterschieden:
- Fettleber (Steatosis hepatis) ohne entzündliche Reaktion
- Fettleberhepatitis (Fettleber mit entzündlicher Reaktion)
- Fettzirrhose (mikronoduläre Leberzirrhose).

Alkoholische Fettleber

Alkoholische Fettleber

▶ Definition.

▶ Definition. Von einer **Fettleber** (Steatosis hepatis) spricht man, wenn mehr als 50 % der Leberzellen verfettet sind. Geringgradigere Verfettungen werden als **Leberverfettung** (> 5 % der Hepatozyten verfettet) bezeichnet. Treten Entzündungszeichen hinzu, wird von einer alkoholischen Fettleberhepatitis gesprochen.

Klinik: Die Fettleber bedingt bei 75 % der, meist beschwerdefreien, Patienten eine deutliche Lebervergrößerung. Eine begleitende Splenomegalie weist auf eine Fettleberzirrhose hin.

Klinik: Es besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen der tastbar vergrößerten Leber und der meist völligen Beschwerdefreiheit des Patienten. Zunächst handelt es sich um einen reversiblen Vorgang, der bei 75 % der Patienten zu einer Hepatomegalie führt. Eine begleitende Milzvergrößerung weist auf eine Fettzirrhose hin.

Diagnostik: Die Diagnose wird anamnestisch (Alkoholkonsum), sonografisch (Abb. **F-1.15a**) und laborchemisch gestellt.

Diagnostik: Die Diagnose wird (fremd) anamnestisch (Alkoholkonsum), sonografisch (Abb. **F-1.15a**) und laborchemisch gestellt. Laborchemisch imponiert eine deutliche Erhöhung der γ-GT, während die Transaminasen nur mäßig, AP und Bilirubin meist nicht erhöht sind. Häufig besteht eine Hypertriglyzeridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IV, V). Der De-Ritis-Quotient (GOT/GPT) ist bei der alkoholischen Fettleber meist über 1,5 und hilft damit bei der Abgrenzung gegen eine nicht alkoholische Fettleber.

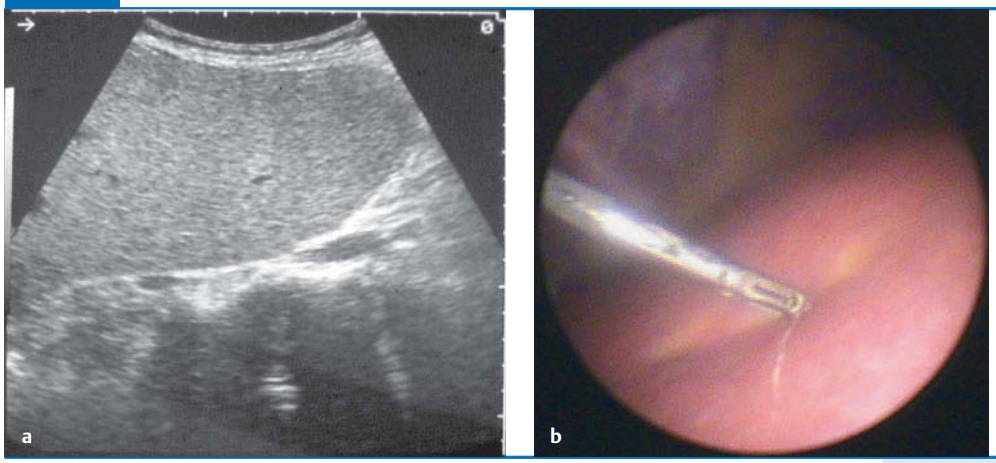
▶ Merke.

▶ Merke. Neben dem Anstieg der γ-GT ist eine Erhöhung des MCV der Erythrozyten ein guter Marker für einen Alkoholabusus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.15 Fettleber



Sonografische und laparoskopische Befunde bei alkoholischer Fettleber.
- **a Sonografie:** Typisch sind der abgerundete Leberrand und eine deutlich vermehrte Echogenität des Leberparenchyms („weiße" Leber).
- **b Minilaparoskopie** bei einem Patienten mit alkoholischer Fettleber. Typisch für eine Verfettung der Leber ist der bei Druck auf die Leber entstehende gelbe Farbton.

Zur Abgrenzung der Alkoholhepatitis (S. 631) bzw. Alkoholzirrhose (S. 632) dient die **Leberpunktion**, die transiente **Elastrografie** oder die für diese Indikation nur selten angewandte **Laparoskopie** (Abb. **F-1.15**).

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch sind eine nicht alkoholische Fettleber, Medikamente (z. B. Tetrazykline, Kortikosteroide) und toxische Einflüsse (z. B. Phosphor, chlorierte Kohlenwasserstoffe) auszuschließen. Auch ein Morbus Wilson stellt sich initial unter dem Bild einer Fettleber dar.

Differenzialdiagnose: Nicht alkoholische Fettleber, Morbus Wilson, Medikamente und toxische Einflüsse.

Therapie: Die einzige wirksame Therapie ist die Alkoholabstinenz, darunter ist die Fettleber im Anfangsstadium voll reversibel.

Therapie: Die einzige wirksame Therapie ist die Alkoholabstinenz.

Akute alkoholische Fettleberhepatitis

Akute alkoholische Fettleberhepatitis

▶ **Definition.** Bei der akuten alkoholischen Fettleberhepatitis treten zur Fettleber noch massive Leberzellnekrosen mit leukozytärer Infiltration, Ablagerung von alkoholischem Hyalin (Mallory-Bodies) und eine Maschendrahtfibrose hinzu. Sie ist mit einer Phase exzessiven Alkoholkonsums assoziiert.

▶ **Definition.**

Klinik: Klinisch besteht im fortgeschrittenen Stadium ein schweres Krankheitsgefühl mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Fieber, Ikterus, Aszites, Hepatosplenomegalie mit Schmerzen im rechten Oberbauch (Kapseldehnungsschmerz der rasch an Größe zunehmenden Leber). Zunehmende Konzentrationsschwäche ist erstes Anzeichen einer hepatischen Enzephalopathie.

Klinik: Schweres Krankheitsbild mit abdominalen Schmerzen, Gewichtsverlust, Fieber, Ikterus, Aszites, Hepatosplenomegalie und ggf. hepatischer Enzephalopathie.

Diagnostik und Prognose: Bei der akuten alkoholischen Fettleberhepatitis finden sich eine Erhöhung des Gesamtbilirubins > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), Transaminaseaktivitäten meist unter 300 U/l und extrem hohe γ-GT-Werte (um 1000 U/l) bei einer Phase mit exzessivem Alkoholkonsum. Es besteht eine Leukozytose und der **De-Ritis-Quotient(GOT/GPT) liegt über 1,5**. Als Zeichen der gestörten Eiweißsynthese ist Albumin (und die Cholinesterase) erniedrigt, die Immunglobuline (IgA) sind erhöht. Dem Bilirubinanstieg geht parallel ein Abfall des Quick-Wertes, sodass an einen Verschlussikterus gedacht wird, der sich jedoch sonografisch ausschließen lässt.
Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch typische klinische, Labor- und sonografische Befunde sowie den Ausschluss anderer Ursachen des hepatozellulären Schadens (Hepatitisserologie, Autoimmunserologie, metabolische [z. B. Morbus Wilson] und toxische [z. B. Arzneimitel, Umweltgifte] Ursachen). Bei weiterhin unklarem Krankheitsbild kann die Diagnose aufgrund des histologischen Befundes nach Leberpunktion gestellt werden. Bei Nichtalkoholikern ist an eine nicht alkoholische Steatohepatitis zu denken.

Diagnostik und Prognose: Leukozytose, Hyperbilirubinämie (mit sehr hohen γ-GT-Werten) und Abfall des Quick-Wertes. Die Transaminasen sind nur mäßig (< 300 U/l) erhöht. Der **De-Ritis-Quotient (GOT/GPT) liegt > 1,5.** Albumin und Cholinesterase sind erniedrigt, IgA erhöht.

Bei Nichtalkoholikern ist an eine nicht alkoholische Steatohepatitis zu denken, die jedoch niemals einen ähnlich schweren Verlauf nimmt.

▶ **Merke.** Prognostisch ungünstige Zeichen sind ein Quick-Wert < 20 %, ein Albumin < 2 g/l, ein Bilirubin > 20 mg/dl (340 µmol/l) und das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie.

▶ **Merke.**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ein Teil der Patienten verstirbt im Leberzerfallskoma, auch ein rascher Übergang in eine komplette Zirrhose ist möglich.

Therapie: Am Wichtigsten ist die absolute Alkoholkarenz; hepatotoxische Medikamente sind zu meiden.

Therapie: Die wichtigste Maßnahme ist die absolute Alkoholkarenz. Hepatotoxische Medikamente sind zu meiden. Gegebenenfalls müssen Vitamine und Folsäure substituiert werden.
Lediglich bei schwerer Veraufsform einer alkoholischen Fettleberhepatitis (Ikterus, niedriger Quick-Wert) kann ein Therapieversuch mit Steroiden (Prednisolon 40 mg/d über 4 Wochen mit anschließendem Ausschleichen) oder Pentoxifyllin (3 × 400 mg/d) gemacht werden. Bei Mangelernährung sollten 2000 kcal/d ggf. parenteral zugeführt werden.

Alkoholische Leberzirrhose

Die Klinik der Alkoholzirrhose unterscheidet sich nicht von Zirrhosen anderer Ätiologie (S. 639).

Alkoholische Leberzirrhose

Zwischen der Trinkmenge, der Dauer des Alkoholabusus und der Intensität des Mesenchymumbaus lässt sich eine lineare Korrelation herstellen. Es konnte zudem eine genetische Prädisposition für das Auftreten einer Leberzirrhose bei chronischem Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Die Klinik der Alkoholzirrhose entspricht der von Zirrhosen anderer Ätiologie (S. 639). Die Prognose der Alkoholzirrhose ist dann als absolut schlecht zu bezeichnen, wenn der Alkoholabusus fortbesteht. Ein Übergang in ein Leberzellkarzinom ist nicht selten.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Zieve-Syndrom:**Das von Zieve 1958 beschriebene Syndrom ist durch die **Trias Ikterus, Hyperlipidämie und hämolytische Anämie bei alkoholtoxischer Leberschädigung** gekennzeichnet, betrifft bevorzugt Männer und tritt meist nach protrahiertem Alkoholexzess auf.
Die Erhöhung der Serumlipide ist auf eine gesteigerte Lipoproteinsynthese in der Leber zurückzuführen. Es besteht eine starke Senkungsbeschleunigung. Die Erythrozyten weisen eine verkürzte Lebensdauer auf, im Sternalmark liegt eine gesteigerte Erythropoese mit megaloblastärem Einschlag vor, ferner finden sich Fettspeicherzellen.
Histologisch findet man eine massive Leberzellverfettung mit intrahepathischer Cholestase.
Bei vollständiger Alkoholkarenz normalisieren sich die Serumlipide, nach 3 Wochen kommt es zu einer Retikulozytenkrise, nach 3 Monaten normalisiert sich das Blutbild. Bilirubin und Transaminasen kehren nach 2, die γ-GT nach 3–4 Wochen zur Norm zurück.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Alkoholdelir:** Desorientiertheit, motorische Unruhe, Tremor, ängstliche Affektlage und schwere Halluzinationen kennzeichnen das Alkoholdelir, das Folge eines chronischen Alkoholkonsums, häufiger aber Folge eines akuten Alkoholentzugs ist. Offenbar besteht eine individuelle Disposition.
Auslösende Faktoren können eine Abnahme der Hirndurchblutung, Elektrolytentgleisung, eine Laktazidose oder ein Vitaminmangel sein. Unter einer strengen Alkoholkarenz, Vitamin-B_1-Gaben, Elektrolytsubstitution und Therapie mit Benzodiazepinen oder Clomethiazol-Behandlung (Distraneurin), allein oder in Kombination mit Haloperidol (Haldol), normalisiert sich das neurologisch-psychiatrische Krankheitsbild, wobei eine Infusionsbehandlung mit Distraneurin wegen der Atemdepression nur unter **Intensivbedingung**en erlaubt ist.

1.8.2 Nicht alkoholische Fettleber

▶ Definition.

1.8.2 Nicht alkoholische Fettleber

▶ Definition. Bei der **nicht alkoholischen Fettleber** (**NAFL**) findet sich eine makrovesikuläre Verfettung mit Verdrängung des Zellkerns. Weisen über 5 % der Hepatozyten eine Fetteinlagerung auf, spricht man von einer **Verfettung**. Sind mehr als 50 % der Leberzellen betroffen, liegt definitionsgemäß eine **Fettleber** vor.
Bei einer **nicht alkoholischen Fettleberhepatitis** (**NASH**) finden sich zudem eine ballonierende Degeneration der Hepatozyten und eine gemischte lobuläre Entzündung mit entzündlichen Zellinfiltraten aus neutrophilen Granulozyten und mononukleären Zellen. Im Gegensatz zur NAFL, die auch durch bildgebende Verfahren gesichert werden kann, ist die NASH nur histologisch zu diagnostizieren. 10 % der NASH-Erkrankungen gehen wahrscheinlich in eine Leberfibrose und Leberzirrhose über.

Ätiologie und Pathogenese: Risikofaktoren für eine nicht alkoholische Leberverfettung sind vielfältig (Tab. **F-1.21**). Die häufigsten Ursachen sind Adipositas oder Diabetes mellitus.

Ätiologie und Pathogenese: Risikofaktoren für eine nicht alkoholische Leberverfettung sind vielfältig (Tab. **F-1.21**). Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie sind sehr häufig mit einer NAFL oder NASH assoziiert. Fast 70 % der Adipösen (BMI > 30 kg/m²) und 30 % der Diabetiker zeigen sonografisch eine Leberverfettung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.21 Risikofaktoren für eine nicht alkoholische Leberverfettung

erworbene metabolische Störungen	Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, schneller Gewichtsverlust, totale parenterale hyperkalorische Ernährung
genetische Störungen	Morbus Wilson, Abetalipoproteinämie, Apolipoprotein-C 3- oder Adiponutrin-Genvarianten (PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain-containing 3)
Operationen	jejunoilealer Bypass, Dünndarmresektion
Medikamente/Toxine	Amiodaron, Steroide, Tamoxifen, INH, Amanita phalloides
endokrine Störungen	Morbus Cushing

F-1.21

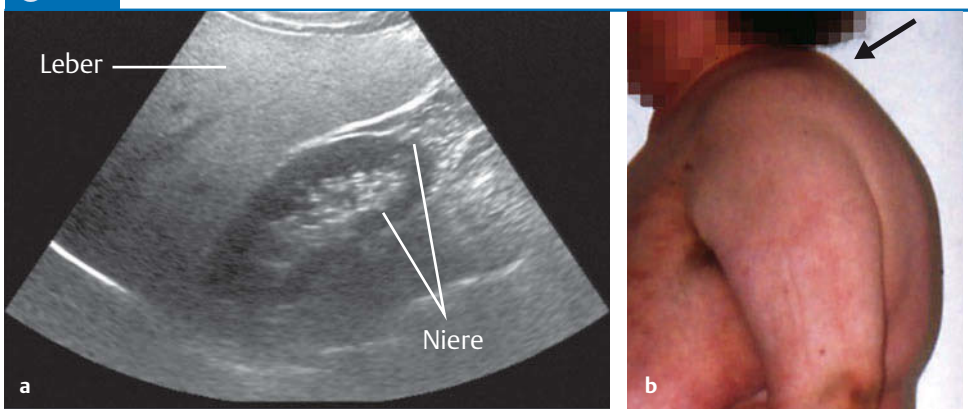
Bei der Pathogenese der NASH spielen **erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren** im Serum eine zentrale Rolle. Eine bei Adipositas und Diabetes mellitus vorhandene Insulinresistenz führt zu einer Aktivierung der Phospholipase in den Fettzellen des peripheren Fettgewebes mit Freisetzung von freien Fettsäuren aus Triglyzeriden. Die intrahepatische β-Oxidation von Fettsäuren ist ebenso gehemmt wie der Auswärtstransport von Triglyzeriden aus der Leber. Die hepatische Insulinresistenz fördert die Neubildung von Fettsäuren. Diese führen zu Stress des endoplasmatischen Retikulums und zur mitochondrialen Apoptose. Weitere Folgen sind die Stimulation der hepatischen Apoptose und die Induktion von TNF-α. Die FAS-Ligandenbindung ist gesteigert und über eine gestörte β-Oxidation resultiert eine gesteigerte Lipidperoxidation mit Leberzellschädigung und Entzündung.

Bei der Pathogenese der NASH spielen **erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren** im Serum eine zentrale Rolle.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten sind i. d. R. asymptomatisch. Oft handelt es sich um einen Zufallsbefund im Rahmen einer **Sonografie** (Abb. **F-1.16a**) oder von Laborwertbestimmungen. Klinisch findet sich typischerweise eine **Adipositas** und eine **dorsozervikale Lipohypertrophie** (Stiernacken, Abb. **F-1.16b**). Die Leber kann bei einigen Patienten plump und vergrößert getastet werden.
Im **Labor** findet sich gelegentlich eine isolierte Erhöhung der γ-GT. Die Transaminasen können ebenfalls pathologisch ausfallen, wobei die GPT in der Regel höher ist als die GOT. Dies kann bei der Abgrenzung einer alkoholischen Genese hilfreich sein. Im Gegensatz zur NASH sind die Laborwertveränderungen und die Klinik bei alkoholischer Genese fast immer deutlicher ausgeprägt. Eine über Sonografie und Labor hinausgehende Diagnostik ist bei Vorliegen typischer Risikofaktoren (Tab. **F-1.21**) nicht erforderlich. Dies gilt auch für eine histologische Sicherung durch Leberpunktion.

Klinik und Diagnostik: Klinisch findet sich typischerweise eine **Adipositas** und eine **dorsozervikale Lipohypertrophie** (Abb. **F-1.16b**). Das Vorliegen typischer Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes mellitus), fehlende oder nur gering erhöhte Leberwerte (γ-GT, GPT) und ein typischer sonografischer Untersuchungsbefund der Leber (Abb. **F-1.16a**) weisen auf eine NAFL oder NASH hin. Die NASH kann von der NAFL nur histologisch unterschieden werden.

F-1.16 Befunde bei nicht alkoholischer Fettleber (NAFL)



Sonografie und klinischer Befund bei NAFL.
a Die Sonografie zeigt eine sehr helle echogene Leber mit dorsaler Schallabschwächung. Der Leberunterrand ist konvex geformt und die Gefäße der Leber sind kaum sichtbar. Eine normale Leber hätte die gleiche Echogenität wie das Nierenparenchym.
b Dorsozervikale Hypertrophie (Pfeil), die signifikant mit dem histologischen Schweregrad der Leberveränderung bei NASH (Fibrose, Entzündung, nicht jedoch Verfettung) korreliert.

Differenzialdiagnose: Die wichtigste Differenzialdiagnose der NASH ist eine alkoholische oder medikamentös-toxische Leberschädigung. Bei erhöhten Leberwerten sind differenzialdiagnostisch virale, autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen auszuschließen. Dies gilt auch für den Morbus Wilson, der initial ebenfalls zu einer Verfettung der Leber führt.

Differenzialdiagnose: Die wichtigste Differenzialdiagnose der NASH ist eine alkoholische oder medikamentös-toxische Leberschädigung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei fehlenden Risikofaktoren wie Hypertriglyzeridämie oder Diabetes mellitus ist eine medikamentöse Therapie der nicht alkoholischen Leberverfettung nicht möglich. Bei NASH und Adipositas sind „Life-Style"-Maßnahmen sehr wirksam.

Therapie: Die Therapie basiert auf „Life-Style"-Maßnahmen zur Gewichtsreduktion durch verminderte Kalorienzufuhr und vermehrte körperliche Aktivität. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ist für eine gute medikamentöse Einstellung zu sorgen unter Einsatz von Antidiabetika, die nicht zu einer Gewichtszunahme führen. Noch nicht abschließend beurteilt werden kann der Einsatz hoher Dosen von Vitamin E bei NASH, da diese zwar Histologie und Leberwerte bei NASH günstig beeinflussen, aber in einer Metaanalyse zu einer Erhöhung der Mortalität führten. Bei Adipositas permagna (BMI > 40 kg/m²) führen bariatrische Operationen (z. B. Magenbypass-Operation) über eine Gewichtsabnahme und Besserung der Insulinresistenz zu einem Rückgang der Leberverfettung.
Die Prognose der NAFL ist günstig, kann aber in seltenen Fällen auch zu einer Leberzirrhose und Leberzellkarzinom (auch ohne Zirrhosestadium) führen.

1.8.3 Arzneimittelbedingte Leberschädigungen

1.8.3 Arzneimittelbedingte Leberschädigungen

Substanzen, die **direkt hepatotoxisch** wirken, sind von **indirekt hepatotoxischen** zu unterscheiden.

- **dosisabhängige Hepatotoxine:** induzieren **in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis** und somit vorhersehbar nach einer Latenzzeit einen Leberschaden.
- **dosisunabhängige Hepatotoxine:** Bei fehlender Dosisabhängigkeit ist die Hepatotoxizität nicht vorhersehbar. Sie tritt nur bei Personen mit entsprechender Prädisposition (genetisch, allergisch, immunologisch) nach variabler Latenz auf (idiosynkratische Leberschädigung).

Es findet sich ein breites Spektrum an Leberzellschäden (von der Fettleber über die Hepatitis bis zur intrahepatischen Cholestase). Jede Lebererkrankung kann durch Medikamente nachgeahmt werden.

4 Formen von histologisch nachweisbaren Leberschädigungen durch Arzneimittel: cholestatische (und Mischformen mit 2.); hepatitische (und Mischformen mit 1.); granulomatöse; tumoröse.
Im klinischen Alltag erfolgt die Einteilung nach klinisch-biochemischen Gesichtspunkten.

- **dosisabhängige Hepatotoxine:** Sie induzieren **in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis** bei **allen exponierten Personen** nach **ener Latenzzeit** unterschiedlich ausgeprägte Leberschäden. Die Latenzzeit kann einige Tage (Paracetamol) oder Jahre betragen (Amiodaron). Aufgrund der Dosisabhängigkeit werden die Leberschädigungen vorhersehbar. Sie sind insgesamt aber selten, hemmen bevorzugt die Mitochondrienfunktion und können u. a. zu einer Leberzellverfettung führen. Typischer Vertreter dieser Gruppe ist das Paracetamol, das ab einer Dosis von 10 g bei vorher normaler Leber zu einer schweren Leberschädigung bis hin zum akuten Leberversagen führen kann (Antidot: hohe Dosen von N-Acetylcystein).
- **dosisunabhängige Hepatotoxine:** Sie bedingen **dosisunabhängig** und nicht vorhersehbar nur **bei einigen Personen** nach **variabler Latenz** vielfältige Leberveränderungen. Die Reexposition des gleichen Medikamentes führt zu einer Verschlechterung. Immunologische Mechanismen und genetische Veranlagungen spielen eine Rolle, sodass die Schädigung auch als **Medikamentenidiosynkrasie** bezeichnet wird. Zunehmend werden genetische Polymorphismen beschrieben, die für eine dosisunabhängige Leberschädigung durch ganz bestimmte Substanzen verantwortlich gemacht werden.

Die Palette der möglichen Leberschäden ist breit gestreut und reicht vom Bild der Virushepatitis mit cholestatischem Einschlag über die Fettleber bis zur intrahepatischen Cholestase (Tab. **F-1.23**). Auch Tumoren können in der Leber unter Medikamenteneinwirkung entstehen. Jede Lebererkrankung kann durch Medikamente nachgeahmt werden. Daher muss an eine medikamentöse Leberschädigung stets differenzialdiagnostisch gedacht werden.
Im Prinzip werden histologisch **4 Formen von Leberschädigungen durch Arzneimittel** unterschieden:
1. cholestatische (und Mischformen mit 2.); 2. hepatitische (und Mischformen mit 1.); 3. granulomatöse; 4. tumoröse.
Da nicht immer das Ergebnis einer feingeweblichen Untersuchung der Leber zur Verfügung steht, erfolgt im Klinikalltag die Einteilung nach klinisch-biochemischen Gesichtspunkten:

- akute toxische Hepatitis: GPT > 2 × oberer Normwert (ONW) od. GPT/AP > 5
- akuter cholestatischer Leberschaden: AP > 2 × ONW od. GPT/AP < 2; reine Cholestase; akute cholestatische Hepatitis
- Mischformen des Leberschadens: GPT/AP 2–5

Cholestatische Form

Tab. **F-1.22** zeigt die wichtigsten auslösenden Medikamente einer intrahepatischen Cholestase (S. 659).

Cholestatische Form

Die wichtigsten Medikamente, die eine intrahepatische Cholestase auslösen können, zeigt Tab. **F-1.22**. Klinisch stehen eine Dunkelfärbung des Urins, heller Stuhl, Ikterus und starker Juckreiz im Vordergrund. Näheres s. Cholestase (S. 659).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-1.22 Cholestaseauslösende Medikamente

- Antibiotika
- Antidepressiva
- Antidiabetika
- Antiepileptika
- Antikoagulanzien
- Diuretika
- Hormonpräparate
- Phenothiazine
- Sedativa
- Zytostatika

Die **Diagnose** wird durch die Medikamentenanamnese, das Auftreten klinischer Symptome (s. o.) in Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und seltener dem histologischen Befund gestellt. Es handelt sich stets um eine Aussschlussdiagnose.
AP, γ-GT und Bilirubin sind stark erhöht, während die Transaminasen und der Quick-Wert nicht immer pathologisch sind (AP > 2 × ONW od. GPT/AP < 2). Mitunter findet sich eine Bluteosinophilie.
Im Rahmen der Differenzialdiagnose muss ein mechanischer Ikterus ausgeschlossen werden (Sono/MRCP).

Die **Diagnose** wird durch die Medikamentenanamnese, klinische Symptome und sehr selten anhand der Leberhistologie gestellt.

AP, γ-GT und Bilirubin sind erhöht, Transaminasen und Quick-Wert meist normal (AP > 2 × ONW od. GPT/AP < 2).

Hepatitische Form

Zytotoxisch wirkende Medikamente, die das Bild einer **akuten Hepatitis** (S. 605) imitieren können, sind in Tab. **F-1.23** aufgeführt.
Immer finden sich eine deutliche Erhöhung der Transaminasen (GPT > 2 x ONW oder GPT/AP > 5), gelegentlich auch eine Erniedrigung von Albumin und Quick-Wert und eine Eosinophilie. Mitunter sind Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) nachweisbar. Das histologische Bild entspricht dem einer akuten Hepatitis mit Leberzellnekrosen.

Hepatitische Form

Zytotoxisch wirkende Medikamente zeigt Tab. **F-1.23**.

Dem histologischen Bild einer akuten Hepatitis entsprechend findet sich eine erhöhte Transaminasenaktivität.

F-1.23 Medikamente, die das Bild einer Hepatitis imitieren können

- **Antibiotika**
- Antimykotika
- **Antidiabetika**
- Antipyretika
- **Antikoagulanzien**
- Antirheumatika
- Laxanzien
- Malariamittel
- Narkotika
- **Phenothiazine**
- **Sedativa**
- **Zytostatika**

Die **fett** gedruckten Medikamente können gleichzeitig eine Cholestase verursachen.

Granulome

Lebergranulome werden unter Einnahme der in Tab. **F-1.24** aufgeführten Medikamente gesehen. In der Regel sind sie asymptomatisch. Der Nachweis erfolgt histologisch.
Differenzialdiagnostisch sind eine Sarkoidose, Tuberkulose, Kollagenose und eine primär biliäre Zirrhose in Erwägung zu ziehen.
Die **Therapie** aller medikamentös-toxischen Leberschädigungen besteht im Weglassen des auslösenden Medikamentes. Bei einer Paracetamolintoxikation und anderen Medikamenten, die zu einem akutem Leberversagen geführt haben, wird unmittelbar nach Diagnosestellung hochdosiert N-Azetylcystein intravenös über einige Tage verabreicht. Bei sich rasch verschlechternder Leberfunktion erfolgt die Überweisung in ein Lebertransplantationszentrum. Bei allergischer oder autoimmuner (z. B. Nitrofurantoin) Genese kann eine Therapie mit Steroiden eingeleitet werden.

Granulome

Tab. **F-1.24** führt Medikamente auf, die Lebergranulome induzieren können.

Differenzialdiagnosen sind: Sarkoidose, Tbc, Kollagenose, primär biliäre Zirrhose.

F-1.24 Medikamente, die zu Lebergranulomen führen können

- Allopurinol
- Diazepam
- Halothan
- Hydralazin
- Methyldopa
- Penicillin
- Phenylbutazon
- Sulfonamide

Tumoren

Medikamente, die zu einer Tumorbildung in der Leber führen können, zeigt Tab. **F-1.25**. Leitsymptom kann eine massive intraabdominale Blutung nach Ruptur des Tumors sein.

Tumoren

Medikamente, die Lebertumoren induzieren können, zeigt Tab. **F-1.25**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-1.25 Medikamente, die zu einer Tumorbildung führen können

Medikament	Krankheitsbild
▪ Thorotrast	▪ „Thorotrastose“ (historische Bedeutung)
▪ orale Kontrazeptiva	▪ Adenome (selten Übergang in hepatozelluläres Karzinom), FNH, Peliosis hepatis
▪ Anabolika	▪ Lebertumoren, hohe Dosen anaboler Steroide begünstigen die Entstehung eines Leberzellkarzinoms

1.8.4 Leberschäden durch Nahrungsmittel

Pilztoxine des **Knollenblätterpilzes (Phalloidin, Amanitin)** führen nach einer Latenzzeit von 24 h zu schweren Intoxikationserscheinungen mit starken Bauchschmerzen und Durchfall. Nach 3–5 Tagen kommt es zu einem **Leberzerfallskoma**.

Nur frühzeitige Entgiftungsmaßnahmen können den schweren Verlauf günstiger gestalten.

Unter den **Mykotoxinen** können v. a. **Aflatoxine** schwere Leberzellschädigungen verursachen.

1.8.5 Leberschäden durch gewerbliche Gifte

Chlorkohlenwasserstoff wirkt wegen seiner hohen Fettlöslichkeit direkt hepatotoxisch (**Chloroform, Tri** und **Per**).

Schwermetallverbindungen aus Quecksilber, Gold, Mangan, Arsen und Phosphor sind stark hepatotoxisch, desgleichen **DDT** und **Hexachlorcyclohexan**.

Arbeiter, die bei der **PVC**-Herstellung eingesetzt werden, erkranken überzufällig häufig an einer schweren Leberfibrose und einem Angiosarkom der Leber.

1.9 Cholestatische Leberkrankheiten

1.9.1 Primär biliäre Cholangitis (PBC)

▶ Definition.

Epidemiologie: 1–2 % aller Zirrhosen sind der PBC zuzuordnen, die in über 90 % der Fälle Frauen betrifft.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie der PBC ist unbekannt. Diskutiert werden **Autoimmunphänomene**, wofür auch der Nachweis von **antimitochondrialen Antikörpern** spricht.

1.8.4 Leberschäden durch Nahrungsmittel

Pilztoxine, insbesondere **Phalloidin** und **Amanitin** des **Knollenblätterpilzes**, führen nach einer Latenzzeit von 24 h zu einem schweren Krankheitsbild mit Erbrechen, starken Durchfällen, heftigen abdominalen Schmerzen, Muskelkrämpfen und einem Blutdruckabfall. Parallel zum Bilirubin- und Transaminasenanstieg kommt es nach 3–5 Tagen zu einer größer werdenden druckdolenten Leber, gefolgt von einem **Leberzerfallskoma**.

Nur **frühzeitige Entgiftungsmaßnahmen** (Magenspülung, Aktivkohle, Abführen) können den schweren Verlauf einer Knollenblätterpilzvergiftung günstiger gestalten. Von Silymarin, Penicillin und Thioctsäure werden protektive Effekte erwartet. Als **supportive Maßnahmen** werden Glukoseinfusionen mit Insulin, Frischplasmagabe, Antithrombin, Hirnödemprophylaxe und Gabe von Vitamin K und B empfohlen. Die Indikation zur Lebertransplantation muss evaluiert werden.

Mykotoxine, insbesondere **Aflatoxine**, gebildet von Aspergillus niger, z. B. in Erdnüssen nachweisbar, können schwere Leberzellnekrosen induzieren, die zu einer Leberzirrhose und zu einem Leberzellkarzinom führen können.

1.8.5 Leberschäden durch gewerbliche Gifte

Chlorkohlenwasserstoff wirkt wegen seiner hohen Fett- und Lipoidlöslichkeit direkt hepatotoxisch. Chloroform, Trichlorethylen (Tri), Dichlor- und Tetrachlorethylen (Per) sind die wichtigsten Vertreter für akute und chronische Vergiftungen, die mit einem Ikterus, einem Transaminasenanstieg und einem Abfall der Gerinnungsfaktoren sowie einer tubulären Nierennekrose einhergehen.

Hochgradig lebertoxisch sind ferner **Schwermetalle** wie Quecksilber, Gold, Mangan, ebenso Arsen und Phosphor; sie führen zu schweren Leberzellnekrosen. Ebenfalls schwer lebertoxisch sind **DDT** und **Hexachlorcyclohexan**. Mit leichten Leberschäden muss man nach längerer Inhalation von Mitteln zur Holzkonservierung rechnen, die **PCP** (Pentachlorphenol) enthalten.

Bei Arbeitern, die mit der Herstellung von **Polyvinylchlorid (PVC)** beschäftigt sind, wurden gehäuft Leberfibrosen und Angiosarkome der Leber beobachtet. Schließlich führt die chronische Exposition von Arbeitern mit **Benzolderivaten** wie Trinitrotoluol, Dinitrophenol und Toluol zu akuten Leberschäden.

1.9 Cholestatische Leberkrankheiten

1.9.1 Primär biliäre Cholangitis (PBC)

▶ Definition. Die primär biliäre Cholangitis (PBC, früher primär biliäre Zirrhose) ist eine chronisch verlaufende cholestatische Lebererkrankung unklarer Ätiologie, die durch eine **Zerstörung der kleinsten intrahepatischen Gallengänge** mit der Entwicklung einer Zirrhose im Verlauf gekennzeichnet ist.

Epidemiologie: Etwa 1–2 % aller Leberzirrhosen sind der PBC zuzuordnen, die in über 90 % Frauen über 40 Jahre betrifft. Manchmal findet sich eine familiäre Häufung, bei nahen Verwandten können gelegentlich Antikörper gegen glatte Muskulatur oder Zellkerne nachgewiesen werden (SMA, ANA).

Ätiopathogenese: Die Ätiologie der PBC ist unbekannt; diskutiert wird ein infektiöses oder toxisches Agens. Da eine Reihe von Immunphänomenen nachgewiesen werden können (z. B. Lebergranulome, zirkulierende Immunkomplexe und Komplementaktivierung), kann man von einer **Autoimmunerkrankung** ausgehen. Mitunter finden sich beim selben Patienten auch weitere Autoimmunkrankheiten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Die Krankheit beginnt zunächst schleichend mit uncharakteristischem Krankheitsgefühl. Oft wird die Erkrankung als Zufallsbefund im Rahmen der Abklärung erhöhter Cholestaseenzyme diagnostiziert. Früh findet sich ein gelegentlich **Juckreiz** wechselnder Intensität, der die Patienten zum Hautarzt führt. **Ikterus** und hypercholesterinämiebedingte **Xanthome und Xanthelasmen** sind Spätsymptome. Außer der Hellverfärbung des Stuhls stellen sich in späteren Stadien Malabsorptionssymptome und Knochenschmerzen ein (Abb. **F-1.17a**).

Klinik: Frühsymptom ist ein zunächst unerklärlicher, wechselnder **Juckreiz; Ikterus** und **Xanthelasmen** sind Spätsymptome. Malabsorptionssymptome und Knochenschmerzen stellen sich im Verlauf ein (Abb. **F-1.17a**).

Mit der PBC können eine Reihe von **Autoimmunerkrankungen** assoziiert sein wie Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Hashimoto-Thyreoiditis, Sicca-Syndrom, limitierte kutane Sklerodermie, Raynaud-Phänomen, Polymyositis, Lupus erythematodes (SLE), Vitiligo und Lichen planus.

Mit der PBC können eine Reihe von **Autoimmunerkrankungen** (z. B. Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis) assoziiert sein.

Diagnostik: Neben der klinischen Symptomatik (Juckreiz!) sind die Laborparameter wegweisend. Bei > 90 % der Patienten sind **antimitochondriale Antikörper** (AMA) nachweisbar, doch finden sich diese mitunter auch bei der CAH, bei Kollagenosen und anderen Autoimmunerkrankungen. **Anti-M_2** ist jedoch spezifisch für die PBC. Ebenfalls erhöht sind die IgM-Globuline und Cholesterin.

Diagnostik: In über 90 % finden sich **AMA**. **Anti-M_2** ist spezifisch für die PBC. Auch **IgM** ist fast immer erhöht.

▶ Merke. Unter den Laborparametern wegweisend ist eine **Erhöhung der alkalischen Phosphatase**, meist ist auch die γ-GT erhöht. Den **mitochondrialen Antikörpern** kommt unter diagnostischen Gesichtspunkten eine besondere Bedeutung zu, denn die **AMA vom Subtyp M_2 sind hoch spezifisch für die PBC**.

▶ Merke.

Die Transaminasen steigen nur geringfügig an, eine Hyperbilirubinämie findet sich erst im Spätstadium. Das Cholesterin steigt parallel zu den Cholestaseenzymen (AP, γ-GT).

Eine Hepatosplenomegalie zeigt sich meist in einem bereits fortgeschrittenen Stadium. Sonografisch lässt sich allenfalls ein diffuser Leberzellschaden nachweisen. Die Sonografie dient eher dem Ausschluss einer extrahepatisch bedingten Cholestase.

Eine Hepatosplenomegalie findet sich erst im fortgeschrittenen Stadium.

Die Diagnose kann durch eine **Leberpunktion** gesichert werden; insbesondere dann, wenn eine Mischform von PBC und Autoimmunhepatitis (Overlapsyndrom) bei zusätzlich starker Erhöhung der Transaminasen und antinukleärer Antikörper vermutet wird. Im Leberpunktat kennzeichnend sind 4 histologische Stadien (Tab. **F-1.26**, Abb. **F-1.17b**).

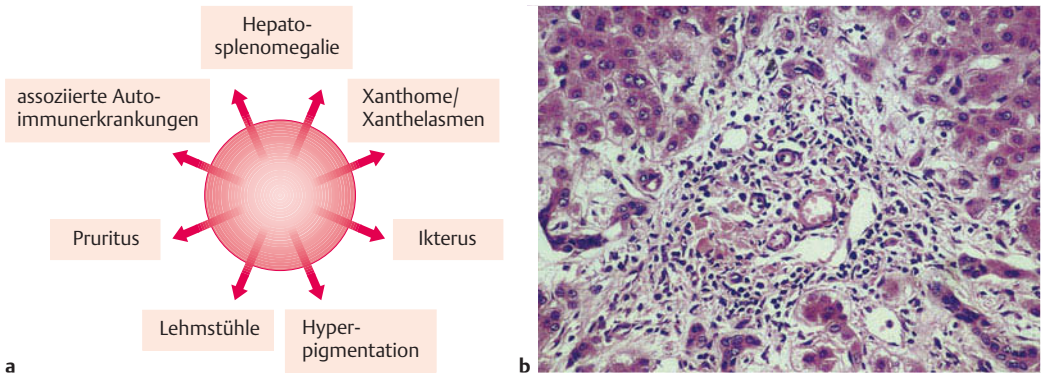
Kennzeichnend sind im **Leberpunktat** 4 histologische Stadien (Abb. **F-1.17b**).

F-1.26 Histologische Stadien der PBC

F-1.26

Stadium	Histologie
I	floride Gallengangsläsion
II	duktuläre Proliferation
III	Fibrose
IV	Zirrhose (makroskopisch dunkelgrüne Leber)

F-1.17 Leitsymptome der primär biliären Cholangitis (a) und histologischer Befund bei PBC (b)



Symptome und Histologie bei PBC.
a Charakteristische Symptome der PBC als Folge der chronischen Cholestase und assoziierter Autoimmunerkrankungen.
b Portalfeld entzündlich infiltriert mir zerstörtem Gallengang und marginaler Duktulusproliferation. (aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H. E.: Allgemeine und spezielle Pathologie.Thieme; 2004)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Mechanischer (posthepatischer) Ikterus, bakterielle und sklerosierende Cholangitis, Medikamentenikterus und chronische Hepatitis mit cholestatischem Einschlag. Zur Differenzialdiagnose des Pruritus s. Tab. **F-1.27**.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose sind in erster Linie ein mechanischer Ikterus (Sonografie), die bakterielle (Labor und klinisches Bild) und sklerosierende Cholangitis (Ausschluss mittels MRCP/ERC), ein medikamentös ausgelöster Ikterus (Anamnese) und die chronische Hepatitis mit cholestatischem Einschlag (Labor) auszuschließen. Zur Differenzialdiagnose des Pruritus s. Tab. **F-1.27**.

F-1.27 Differenzialdiagnose des Pruritus

- Medikamentenallergie
- Hauterkrankungen
- Cholestase
- PBC
- Diabetes mellitus
- maligne Lymphome
- Niereninsuffizienz
- Polycythaemia vera
- seniler Pruritus
- psychogener Pruritus

Therapie: Eine kausale Therapie gibt es nicht. Günstige Effekte sind unter **Ursodesoxycholsäure** beobachtet worden.

Therapie: Eine kausale Therapie der PBC gibt es nicht. Möglichst frühzeitig sollte jedoch **Ursodesoxycholsäure** (UDCA, 10–15 mg/kg KG/d) verabreicht werden, da sich damit eine Cholestaserückbildung und ein Sistieren der Fibrosierung erzielen lässt. Unter UDCA-Gabe verbessern sich nicht nur die Laborbefunde, sondern langfristig auch die Leberhistologie. Bei fehlender Besserung kann UDCA mit Budesonid, Fibraten oder Obeticholsäure in frühen Stadien der PBC kombiniert werden.

Symptomatisch wirksam gegen den Juckreiz sind Colestyramin- oder Naltrexon-Gaben. Bei Malabsorption müssen die fettlöslichen Vitamine parenteral gegeben werden, bei Steatorrhö sind MCT-Fette indiziert.

Symptomatisch lässt sich der Juckreiz mit Ingelan-Puder angehen, Colestyramin (Quantalan) oder Cholestabyl hemmen die Gallensäurenrückresorption. Auch Naltrexon-Gaben haben einen positiven Effekt auf den Juckreiz. Bei Malabsorptionserscheinungen müssen die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K substituiert werden. Bei Steatorrhö sind MCT-Fette (mittelkettige Triglyzeride) indiziert.

Lebertransplantation bei ansteigenden Bilirubinwerten und fortgeschrittener Zirrhose in Erwägung ziehen.

Bei Patienten mit ansteigenden Bilirubinwerten (prognostisch ungünstig!) sollte eine **Lebertransplantation** erwogen werden, die auch Ultima Ratio bei fortgeschrittener Zirrhose ist.

Prognose: Sie hängt vom histologischen Stadium und dem Verlauf des Bilirubinwertes ab.

Prognose: Eine Spontanremission ist nicht zu erwarten. Das histologische Stadium, die alkalische Phosphataseaktivität im Serum und der Bilirubinwert sind von prognostischer Bedeutung. Sind die Bilirubinwerte konstant erhöht, ist von einer Spätphase der Erkrankung auszugehen. Bei Werten > 6 mg/dl liegt die mittlere Überlebenszeit meist nur noch < 2 Jahre.

1.9.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

1.9.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

▶ Definition.

▶ Definition. Es handelt sich um eine fibrosierende Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege unklarer Ätiologie, die zu unregelmäßigen Stenosierungen und prästenostischen Aufweitungen der intrahepatischen und auch der extrahepatischen Gallengänge führt. Folgen sind bakterielle Entzündungsschübe, die neben der Cholestase die Entwicklung einer sekundär-biliären Leberzirrhose und eines cholangiolären Karzinoms fördern.

Epidemiologie: 1–5 Erkrankungen/100 000. Männer erkranken 3 × häufiger als Frauen. In 80 % der Fälle liegt eine Colitis ulcerosa vor.

Epidemiologie: Die Häufigkeit beträgt 1–5 Erkrankungen/100 000, wobei Männer 2–3 × häufiger erkranken als Frauen. In 80 % der Fälle mit PSC liegt eine Colitis ulcerosa vor. Seltener ist die PSC mit einem Morbus Crohn assoziiert.

Klinik: asymptomatische Frühphase, später Pruritus und Ikterus.

Klinik: Nach einer asymptomatischen Frühphase kommt es zu Ikterus, Pruritus und einer Neigung zu bakteriellen Cholangitisschüben. Häufig ist die Erkrankung auch ein Zufallsbefund bei erhöhten Cholestaseenzymen von Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung.

Komplikationen: Entwicklung einer sekundär-biliären Zirrhose oder eines CCC.

Komplikationen: Neben der Entwicklung einer sekundär-biliären Zirrhose tritt in 8–15 % der Fälle mit PSC ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) auf. Auch die Inzidenz kolorektaler Karzinome ist erhöht.

Diagnostik: Erhöhte Cholestaseenzyme und gelegentlich pANCA nachweisbar. Gesichert wird die Diagnose durch den Nachweis **perlschnurartiger Gangunregelmäßigkeiten** mittels ERC oder MRC.

Diagnostik: Laborchemisch sind die Cholestaseenzyme (AP, γ-GT) erhöht, pANCA sind häufiger nachweisbar. Die Diagnose wird durch den Nachweis **perlschnurartiger Gangunregelmäßigkeiten** am sensitivsten durch die ERC oder MRC gestellt. Die Histologie der Leber hilft diagnostisch nur bei etwa 30 % dieser Patienten weiter. Sie ist aber zur Einschätzung eines Übergangs der PSC in eine Leberfibrose oder Zirrhose hilfreich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die medikamentöse Therapie mit **Ursodeoxycholsäure** (**UDCA**) vermindert die Cholestase, hat aber keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten. Bakterielle Cholangitisschübe werden antibiotisch behandelt; dominante (umschriebene) Gallengangsstenosen meist endoskopisch, z. T. auch perkutan-transhepatisch dilatiert (Ballondilatation) und drainiert (Stents). Chirurgische Interventionen sollten vermieden werden. Eine fortgeschrittene sekundär-biliäre Zirrhose wird mittels Lebertransplantation behandelt.

Therapie: UDCA bessert die Cholestase. Bakterielle Cholangitisschübe werden antibiotisch behandelt, dominante Gallengangsstenosen meist endoskopisch dilatiert und drainiert.

▶ Merke. Bei PSC und Colitis ulcerosa ist neben dem Risiko für ein cholangioläres Karzinom auch das Risiko für ein Kolonkarzinom deutlich erhöht, so dass entsprechende Vorsorgekoloskopien erfolgen sollten.

▶ Merke.

1.10 Lebererkrankungen in Verbindung mit einer Schwangerschaft

1.10 Lebererkrankungen in Verbindung mit einer Schwangerschaft

Zu den wichtigsten schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen zählen die Schwangerschaftscholestase, die Schwangerschaftsfettleber und die Leberbeteiligung bei Präeklampsie/Eklampsie. Eine Übersicht gibt Tab. **F-1.28**. Details s. Lehrbücher der Gynäkologie.

Eine Übersicht gibt Tab. **F-1.28**, Details s. Lehrbücher Gynäkologie.

F-1.28 Schwangerschaftsassoziierte Lebererkrankungen

Erkrankung	Bemerkungen
▪ **Schwangerschaftscholestase**	Im 2.–3. Schwangerschaftstrimenon treten, oft bei familiärer Disposition, Juckreiz und ein Ikterus auf. Die Transaminasen und Serumgallensäuren sind erhöht. Nach Entbindung ist die Schwangerschaftscholestase innerhalb weniger Tage reversibel. Es besteht keine Gefahr für die Mutter, das Kind ist jedoch durch eine erhöhte perinatale Mortalität und erhöhte Frühgeburtenrate (20 %) gefährdet. Therapeutisch wird Ursodeoxycholsäure eingesetzt (lindert den Juckreiz, vermindert die Frühgeburtenrate).
▪ **akute Schwangerschaftsfettleber**	Bei dieser seltenen Erkrankung entwickelt sich im 3. Schwangerschaftstrimenon ein fulminantes Leberversagen, gelegentlich in Verbindung mit einer gastrointestinalen Blutung oder Pankreatitis. Meist findet sich eine Gerinnungsstörung, die nierenpflichtigen Substanzen steigen an. Therapeutisch ist, neben supportiven Maßnahmen, v. a. die möglichst rasche Entbindung anzustreben. Die mütterliche Mortalität liegt heute bei ca. 5 %, die fetale bei 8 %.
▪ **Leberbeteiligung bei Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP-Syndrom**	s. Kap. Nephrologie (S. 845). Näheres siehe Lehrbücher der Gynäkologie und Geburtshilfe.
▪ **Ikterus bei Hyperemesis gravidarum**	Unstillbares Erbrechen während der Schwangerschaft, das je nach Intensität zu einer Verfettung der Leber und einem Anstieg von Transaminasen und Bilirubin (Ikterus) führen kann. Die Prognose ist gut (sisitiert das Erbrechen → spontane Remission)

1.11 Leberzirrhose

1.11 Leberzirrhose

1.11.1 Krankheitsbild der Leberzirrhose

1.11.1 Krankheitsbild der Leberzirrhose

▶ Definition. Bei der Zirrhose als Spätstadium verschiedener Lebererkrankungen liegt ein meist irreversibler Umbau des Leberparenchyms mit diffuser Bindegewebevermehrung und Zerstörung der Läppchenstruktur vor, wobei Regeneratknoten das makroskopische Erscheinungsbild prägen. Funktionelle Folgen sind Leberinsuffizienz und portale Hypertension.

▶ Definition.

Epidemiologie: Pro Jahr sterben in der Bundesrepublik etwa 25–30 Patienten pro 100 000 Einwohner an den Folgen einer Leberzirrhose. Bei Männern findet sich eine alkoholinduzierte Zirrhose etwa doppelt so häufig wie bei Frauen.

Epidemiologie: Die Sterbefälle an Leberzirrhose liegen zwischen 25 und 30 pro 100 000 Einwohner pro Jahr.

Ätiologie: Bei ⅔ aller Zirrhosepatienten findet sich in westlichen Ländern anamnestisch ein **Alkoholabusus**, wobei eine enge Korrelation zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und dem Auftreten einer Zirrhose besteht (S. 629).
Zweithäufigste Ursache einer Leberzirrhose ist mit 15–30 % die **Virushepatitis** (besonders im Mittelmeerraum, Afrika und Asien verbreitet), wobei die Entwicklung zur Zirrhose relativ rasch im Rahmen einer akuten nekrotisierenden Hepatitis oder mehr schleichend über eine chronische Hepatitis (B, C, D, Einzelheiten s. dort) erfolgen kann.

Ätiologie: ⅔ aller Zirrhosen sind **äthyltoxischer** Natur.

In 15–30 % dürfte eine **Virushepatitis** Ursache einer Zirrhose sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-1.29 Ätiologie der Leberzirrhose

Toxine und Medikamente
- Alkohol
- Arzneimittel (z. B. Methotrexat, INH)

Infektionen
- Virushepatitis B, C und D
- Schistosomiasis

Autoimmunerkrankungen
- autoimmune chronische Hepatitis
- primär biliäre Cholangitis
- primär sklerosierende Cholangitis

Gallenwegserkrankungen
- Gallengangsatresie und -stenose

Stoffwechselerkrankungen
- Morbus Wilson, Hämochromatose
- α_1-Antitrypsinmangel
- Glykogenose
- nicht alkoholische Fettleberhepatitis

kardiovaskuläre Erkrankungen
- Budd-Chiari-Syndrom
- Pericarditis constrictiva
- chronische Rechtsherzinsuffizienz

kryptogene Zirrhose

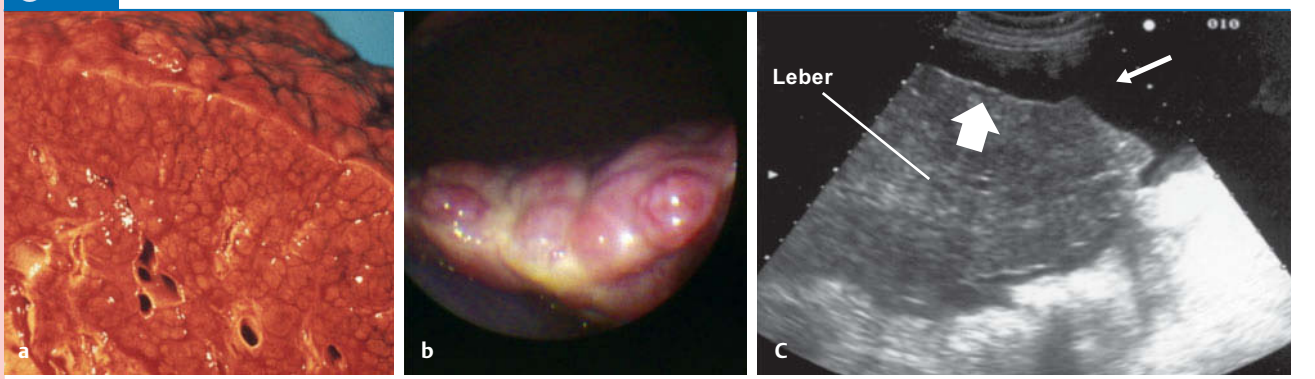
Bei 10–15 % der Zirrhosen ist die Ursache nicht feststellbar. Weitere Ursachen s. Tab. **F-1.29**.

Unter **makroskopischen Gesichtspunkten** werden eine **mikro-** (Alkohol), **makronoduläre** (Hepatitis) und **gemischtknotige Zirrhose** unterschieden (Abb. **F-1.18a**, Abb. **F-1.18b**).

Bei 10–15 % der Leberzirrhosen ist die Ursache nicht feststellbar. Sie werden als **kryptogene Leberzirrhosen** bezeichnet. Ein Großteil der kryptogenen Leberzirrhosen konnte auf eine NASH oder eine autoimmune Genese zurückgeführt werden. Weitere Ursachen sind Tab. **F-1.29** zu entnehmen.

Makroskopische Einteilung: Nach makroskopischen Gesichtspunkten wird eine **mikronoduläre** (Regeneratknoten bis 3 mm Durchmesser), eine **makronoduläre** (Durchmesser > 3 mm bis 3 cm) und eine **gemischtknotige Form** der Leberzirrhose unterschieden (Abb. **F-1.18a**, Abb. **F-1.18b**).

F-1.18 Leberzirrhose



Pathologisch-anatomisches, laparoskopisches und sonografisches Bild der Leberzirrhose.
- **a** Schnitt durch eine zirrhotisch umgebaute menschliche Leber. Massiv zerstörte Architektur mit vielen Regeneratknoten (makronodulär) und narbigen Einziehungen. (aus: Ratgeber für Patienten: Was Sie über Leberzirrhose wissen sollten. Gastro-Liga e. V.; Gießen)
- **b** Minilaparoskopie eines Patienten mit grobknotiger Leberzirrhose auf dem Boden einer Koinfektion von Hepatitis B und D.
- **c** Leberzirrhose und Aszites im sonografischen Bild: inhomogene Binnenstruktur und höckrige Oberfläche mit unterbrochenem Kapselreflex (dicker Pfeil) und das gleichzeitige Vorliegen von Aszites (dünner Pfeil) sind charakteristisch für die sonografische Diagnose.

Klinik: Eine kompensierte Leberzirrhose verläuft häufig **klinisch stumm**, allenfalls finden sich **uncharakteristische Beschwerden** mit Müdigkeit, Leistungsschwäche, Inappetenz und Gewichtsverlust.

Leberhautzeichen wie Spider naevi, Palmarerythem, Caput medusae, Geldscheinhaut, Weißnägel, Dupuytren-Kontraktur und Zungenatrophie sowie Lacklippen weisen auf eine Leberzirrhose hin (Abb. **F-1.3**).

Meist nur **geringer Ikterus**, außer bei der PBC (hier progredienter Ikterus, frühzeitig einsetzender Juckreiz, Xanthelasmen und Xanthome typisch).
Eine **Kardiomyopathie** geht auf eine Alkoholzirrhose oder eine Hämochromatose zurück.

Klinik: Der zirrhotische Umbau der Leber kann zunächst **klinisch stumm** verlaufen bzw. sich ähnlich der chronischen Hepatitis oder der Fettleber nur durch **uncharakteristische Symptome** wie leichte Ermüdbarkeit, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme bemerkbar machen. Mit zunehmender Progredienz des Parenchymumbaus finden sich jedoch Zeichen der Leberinsuffizienz und der portalen Hypertension (S. 644).
Leberhautzeichen wie Spider naevi, Palmarerythem, Caput medusae, Geldscheinhaut, Weißnägel, Dupuytren-Kontraktur und Zungenatrophie sowie Lacklippen deuten auf eine Leberzirrhose hin (s. Abb. **F-1.3**). **Hormonelle Störungen** machen sich beim Mann durch einen zunehmend femininen Behaarungstyp (Bauchglatze) und eine Gynäkomastie bemerkbar, die auf einen gestörten Östrogenabbau in der Leber zurückzuführen sind. Potenz und Libido nehmen ab, bei Frauen ist der Menstruationszyklus gestört (s. Abb. **F-1.3**).
Mit Ausnahme der primär biliären Cholangitis (PBC), bei der sich sehr früh ein Juckreiz einstellt, findet sich meist nur ein **gering- bis mäßiggradiger Ikterus**. Xanthelasmen und Xanthome sieht man praktisch nur bei der PBC.
Beim Zirrhotiker besteht eine **hyperdyname Kreislaufsituation** (Haut fühlt sich warm an). **Kardiomyopathien** mit Rhythmusstörungen finden sich vor allem bei der Alkoholzirrhose und der Hämochromatose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Dekompensation** der Leberzirrhose ist durch Zeichen des Pfortaderhochdrucks wie Ösophagusvarizen, hepatorenales Syndrom und Aszites sowie durch Störungen der Entgiftungsfunktion (hepatische Enzephalopathie) und der Syntheseleistung bzw. der Exkretionsfunktion (Bilirubin) gekennzeichnet. **Petechiale Hautblutungen** gehen sowohl auf die Thrombozytopenie (verstärkter Abbau in großer Milz, erniedrigtes Thrombopoetin) als auch auf Gerinnungsstörungen (verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren) zurück, sie werden noch provoziert durch Kratzeffekte bei **Juckreiz**.

Dekompensationszeichen im engeren Sinne sind Ikterus, Aszites, Varizenblutungen und hepatische Enzephalopathie. **Petechiale Hautblutungen** gehen auf eine Thrombozytopenie und auf Gerinnungsstörungen zurück.

Unterschenkelödeme sind häufig (meist hypoproteinämisch, selten kardial bedingt).

Wichtige **Begleiterkrankungen** einer Leberzirrhose sind das **„hepatogene Ulkus“** und eine chronische, ebenfalls **alkoholinduzierte Pankreatitis** und ein hepatogener **Diabetes mellitus**.

Wichtige **Begleiterkrankungen** sind das **„hepatogene Ulkus“**, eine **chronische Pankreatitis** und ein hepatogener **Diabetes mellitus**.

Diagnostik: Labor: Die wichtigsten biochemischen Veränderungen bei einer Leberzirrhose sind in Tab. **F-1.30** zusammengefasst, sie geben Auskunft über die Aktivität und den Schweregrad der Zirrhose (Verminderung der Synthese- (Albumin, Gerinnungsparameter) und Erhöhung der Exkretionsparameter (Bilirubin, Gallensäuren).

Diagnostik: Labor: Zahlreiche biochemische Veränderungen weisen auf die gestörte Leberfunktion hin (Tab. **F-1.30**).

F-1.30 Die wichtigsten biochemischen Veränderungen bei Leberzirrhose

- Störung der Eiweißsynthese (Albumin, Cholinesterase und Gerinnungsfaktoren erniedrigt, abfallender Quick-Wert), Hypergammaglobulinämie (Folge der gestörten Antigenclearance aus dem portalvenösen Blut)
- Störung der exkretorischen Funktion (direktes Bilirubin erhöht)
- entzündliche Aktivität (Transaminasen erhöht)
- Störung der Entgiftungsfunktion (Hyperammoniämie, Medikamente oder deren Metaboliten)

F-1.30

Die Transaminasen informieren über die Aktivität des Leberzellschadens. Hohe Bilirubinwerte beinhalten meist eine ernste Prognose. Die AP ist in erster Linie bei cholestatischen Verlaufsformen und bei der biliären Zirrhose stark erhöht. Eisen und Kupfer sind ebenfalls erhöht, das Kalium erniedrigt oder im unteren Normbereich, das Natrium eher im Sinne eines **sekundären Hyperaldosteronismus** erhöht (verminderter Abbau von Aldosteron in der Leber). Es muss jedoch betont werden, dass „normale“ Leberwerte (z. B. Bilirubin, Transaminasen) eine Zirrhose keineswegs ausschließen.

Normale Leberwerte schließen eine Zirrhose jedoch nicht aus. Hohe Bilirubinwerte beinhalten in der Regel eine schlechte Prognose. Häufig besteht ein sekundärer **Hyperaldosteronismus**.

Eine breitbasige **Erhöhung der Gammaglobuline** betrifft vorwiegend die IgM-Fraktion, die insbesondere bei der PBC stark erhöht ist, während bei der Alkoholzirrhose in erster Linie die IgA-Fraktion, bei der posthepatitischen Zirrhose die IgG-Fraktion betroffen ist.

Häufig finden sich eine **Hypergammaglobulinämie** und eine **hypochrome Anämie**.

Oft findet man eine leichte **hypochrome Anämie**, bei Alkoholikern öfter auch eine makrozytäre Anämie, desgleichen leichte Hämolysen. Eine **Thrombopenie** wird entweder durch eine alkoholtoxische Knochenmarkschädigung, eine verminderte hepatische Thrombopoetinsynthese oder den Abbau in der vergrößerten Milz verursacht. Die Thrombopenie bei Abwesenheit von Alkohol korreliert mit dem Ausmaß der Leberfibrose.

Bei hepatischer Enzephalopathie kann der Serumammoniak-Spiegel erhöht sein. Er korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad dieser Komplikation, sodass seine routinemäßige Bestimmung nicht empfohlen wird.

Bei der hepatischen Enzephalopathie können erhöhte Serumammoniak-Spiegel vorliegen.

Obwohl bei Patienten mit Leberzirrhose eine Blutungsneigung besteht, findet sich trotzdem auch eine Neigung zur Ausbildung von Thrombosen (z. B. Pfortaderthrombose). Es besteht ein **labiles Gleichgewicht zwischen erniedrigten prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren** (AT III, Protein C). Kompensatorisch sind die gerinnungsfördernden Substanzen (Von-Willebrand-Faktor, Faktor VIII) erhöht. Zusätzlich ist auch der Ablauf der Fibrinolyse bei Leberzirrhose bei Erniedrigung von pro- und antifibrinolytischen Substanzen in einem labilen Gleichgewicht. Infektionen, Nierenversagen und Endothelschäden können dieses sich auf niedrigem Niveau im Gleichgewicht befindliche Gerinnungssystem stören. **PTT** und **INR-Werte** sind nicht in der Lage, das Blutungsrisiko bei Patienten mit Leberzirrhose ausreichend vorherzusagen. Entsprechend sollte auf die routinemäßige Gabe von FFPs verzichtet werden. Stattdessen können Kryopräzipitate von Fibrinogen (Ziel > 120 mg/dl) und/oder Thrombozytenkonzentrate (Ziel: 50 000–100 000/µl) verabreicht werden.

Es besteht ein **labiles Gleichgewicht zwischen erniedrigten prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren** (AT III, Protein C). **PTT** und **INR-Werte** sind nicht in der Lage, das Blutungsrisiko bei Patienten mit Leberzirrhose ausreichend vorherzusagen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Zusatzuntersuchungen sind: Hepatitisserologie, SMA, ANA, AMA, α_1-Antitrypsin, α-Fetoprotein, Serumferritin, Transferrinsättigung und Coeruloplasmin.

- **Child-Pugh-Kriterien:** Eine gute Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose und damit der Prognose des Patienten erlaubt die Klassifikation nach Child-Pugh (Tab. **F-1.31**).

Zusatzuntersuchungen zur Ursachenklärung bei Leberzirrhose: Hepatitisserologie, Antikörper gegen glatte Muskulatur, antinukleäre und antimitochondriale Antikörper, α_1-Antitrypsin, α-Fetoprotein (Leberzellkarzinom), Eisen, Serumferritin, Transferrinsättigung (Hämochromatose) und Coeruloplasmin (Morbus Wilson).

- **Child-Pugh-Kriterien:** Eine gute Orientierung über den Schweregrad der Zirrhose erlaubt die **Klassifikation nach Child-Pugh,** bei der einige klinische Parameter und Laborbefunde Anhaltspunkte über die Prognose liefern (Tab. **F-1.31**). Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Child A beträgt nahezu 100 %, die bei Child B 85 %, bei Child C 35 %.

F-1.31 Klassifikation des Schweregrades der Leberzirrhose nach Child-Pugh

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Stadium	Punktsumme
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0	A	5–6
Albumin (g/dl)	> 3,5	3,0–3,5	< 3,0	B	7–9
Quick (%)	> 70	40–70	< 40	C	10–15
Aszites	–	leicht	schlecht zu behandeln		
Enzephalopathie (HE)	–	HE 1 und 2	HE 3 und 4		

- **Weiterführende Diagnostik:** Eine Splenomegalie, ein Kollateralkreislauf im Thorax- und Abdominalbereich sowie ein Caput medusae sind Zeichen einer **portalen Hypertension** (S. 644).

- **Weiterführende Diagnostik:** Die Leber ist meist vergrößert, von derber Konsistenz, erst im Spätstadium einer Leberschrumpfung ist die Leber nicht mehr palpabel. Eine Milzvergrößerung sowie oberflächliche Kollateralvenen im Thorax- und Abdominalbereich, insbesondere ein Caput medusae (erweiterte Periumbilikalvenen, Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom = Rekanalisation der Nabelvene) weisen auf eine **portale Hypertension** (S. 644) hin.

Die **Sonografie** (Abb. **F-1.18c**) erlaubt eine Beurteilung der Leber- und Milzgröße, der Leberoberfläche, der Bindegewebevermehrung von Aszitesbildung und der Portalvene. Mithilfe der **Duplexsonografie** können Fließgeschwindigkeit und Flussrichtung in der V. portae bestimmt werden. Das Ausmaß der Leberfibrose und das Vorliegen einer Zirrhose lassen sich nichtinvasiv mit Hilfe der transienten Elastografie einschätzen.

Die **Sonografie** erlaubt eine sehr gute Beurteilung der Umbauvorgänge der Leber (abgerundeter Leberrand und unregelmäßige Leberoberfläche, vermehrte Echogenität, Form- und Größenveränderung, rarefizierte intrahepatische Gefäße; Abb. **F-1.18c**). Zudem lassen sich Komplikationen wie Aszites (schon geringe Mengen nachweisbar) und indirekte Zeichen einer portalen Hypertension (Splenomegalie, weite Pfortader) gut darstellen. CT oder NMR sind wegen der Strahlenbelastung und/oder Kosten zur Zirrhosediagnostik nicht geeignet. Die farbcodierte **Duplexsonografie** erlaubt die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit und Flussrichtung in den portalen Gefäßen und ist eine wichtige, die Sonografie ergänzende Untersuchung.

Über die veränderte Schallreflexion der fibrotisch und zirrhotisch veränderten Leber lässt sich mittels eines sog. Fibroscans (**transiente Elastografie**) nichtinvasiv der Fibrosegrad einschätzen. Hierbei kann allerdings nur zwischen leichter und schwerer Fibrose (Zirrhose) sicher unterschieden werden.

In unklaren Fällen oder bei eingeschränkter Gerinnung ist die direkte Inspektion der Leber (**Laparoskopie**) mit Biopsie (Verfahren der Wahl) der alleinigen perkutanen Leberpunktion vorzuziehen (Abb. **F-1.18**). Letztere weist eine Fehlerquote von 20 % auf.

Da die Leberpunktion bei nodulärer Zirrhose eine Fehlerquote von 20–30 % aufweist, stellt die **laparoskopische Leberbiopsie** in unklaren Fällen oder bei Gerinnungsstörungen (ggf. Blutstillung unter Sicht möglich) mit anschließender Histologie das diagnostische Verfahren der Wahl dar. Die **makroskopische** Beurteilung liefert wichtige Hinweise über Genese und Aktivität der Zirrhose, Zeichen der portalen Hypertension sowie Hinweise auf ein Leberzellkarzinom auf dem Boden einer Zirrhose (Abb. **F-1.18**). Lymphangiektasien oder Lymphzystchen gelten als Vorstufen einer Aszitesbildung. **Gastroskopisch** müssen Ösophagus- und Fundusvarizen ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnose: Hier ist an eine Infiltration bei Systemerkrankungen, eine Schistosomiasis, eine Pfortader- und/oder Milzvenenthrombose sowie eine Stauungsleber zu denken.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose ist an eine Infiltration der Leber bei Systemerkrankungen, eine Schistosomiasis, eine Pfortaderthrombose und eine Stauungsleber zu denken. Bei der isolierten Milzvenenthrombose, meist auf dem Boden einer chronischen Pankreaserkrankung, finden sich in der Regel isolierte Magenvarizen ohne Ösophagusvarizen.

Therapie:

- **Allgemeinmaßnahmen:** hepatotoxische Substanzen meiden! Ausgewogene Diät mit 1 g Protein/kg KG/d, bei Enzephalopathie nur vorübergehende Eiweißreduktion. Kalorienzufuhr von 2000–3 000 kcal/d. Bei Ödemen und Aszites Kochsalzeinschränkung.
- **Behandlung der Grundkrankheit:** Beispiele s. Tab. **F-1.32**.

Therapie:

- **Allgemeinmaßnahmen:** Wesentlich ist es, **hepatotoxische Substanzen** zu **meiden**, also kein Alkohol, keine hepatotoxischen Arzneimittel.
  Empfohlen werden eine **ausgewogene Diät** mit 1 g Protein/kg KG/d und eine Kalorienzufuhr von 2000–3 000 kcal/d. Bei einer hepatischen Enzephalopathie darf die Eiweißzufuhr jedoch nur vorübergehend begrenzt werden. Ödeme und Aszites machen eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr (< 3 g/d) erforderlich (S. 650).
- **Behandlung der Grundkrankheit:** Tab. **F-1.32** fasst Behandlungsmöglichkeiten in Abhängigkeit von der

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.32 Spezielle Behandlungsmöglichkeiten der Leberzirrhose in Abhängigkeit von der Ätiologie

Ätiologie	Behandlung
▪ Alkohol	Alkoholabstinenz
▪ Virushepatitis (B, C und D)	antivirale Therapie (S. 614)
▪ Autoimmunhepatitis	Immunsuppressiva (S. 619)
▪ Toxine oder Medikamente (z. B. Methotrexat)	Exposition vermeiden
▪ metabolisch	
▪ Eisenüberlastung (Hämochromatose)	Aderlass
▪ Kupferüberlastung (Morbus Wilson)	Penicillamin (S. 624)
▪ NASH	Gewichtsabnahme, Diabetes-mellitus-Therapie
▪ Cholestase (biliäre)	Beseitigung des Gallenstaus

F-1.32

- **Behandlung der Komplikationen:** Zu portaler Hypertension (S. 644), zu Aszites (S. 646), zu hepatorenalem Syndrom (S. 649) und zu hepatischer Enzephalopathie (S. 650).

- **Behandlung der Komplikationen:** Aszites (S. 646) bzw. Komplikationen der Leberzirrhose (S. 644).

▶ Merke. Wesentlich ist die Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms, das einer Resektionsbehandlung zugängig sein kann. Daher sind halbjährliche sonografische Kontrollen und ggf. AFP-Bestimmungen durchzuführen.

▶ Merke.

▶ Exkurs. **Lebertransplantation:** Die Lebertransplantation stellt eine Behandlungsmöglichkeit für Endstadien von Lebererkrankungen dar, die mit anderen Methoden nicht mehr effektiv behandelbar sind.

Die **Indikationen** (Tab. **F-1.33**) werden unterteilt in **elektive –** (Allgemeinzustand stabil, Leberfunktion limitiert), **späte** – (Komplikation der Lebererkrankung) und **Notfallindikation** (akutes Leberversagen). Die Selektion der Patienten für eine Lebertransplantation richtet sich nach dem MELD-Score, der sich aus Bilirubin, INR und Kreatinin errechnen lässt und eine Prognoseeinschätzung für das kurzfristige Überleben der Patienten zulässt. Ein MELD-Score > 18 weist auf eine schlechte Prognose hin.

Die Lebertransplantation bei einem hepatozellulären Karzinom im Frühstadium (ein Herd von bis 3 cm Durchmesser oder 3 Herde bis 1 cm) ohne extrahepatische Manifestation zeigt 5-Jahres-Überlebensraten von 75 % und stellt die effektivste Therapie des HCC dar (Einschränkung durch Mangel an Spenderorganen). Rezidive der Grundkrankheit treten auf bei Virus- und Autoimmunhepatitiden, Alkoholkrankheit, Budd-Chiari-Syndrom und primär biliärer Zirrhose (in 30 %). Die wichtigsten **Kontraindikationen** der Lebertransplantation sind extrahepatische Malignomherde, septisch-entzündliche Krankheitsbilder, eine eingeschränkte Operabilität und ausgedehnte Pfortaderthrombosen. Die **Operationstechniken** können hier nur aufgezählt und nicht näher erläutert werden (s. hierzu Lehrbücher der Chirurgie). Bei der **Split-Lebertransplantation** werden die Segmente V–VIII abgetrennt und einem Empfänger implantiert. Hierzu werden hochwertige Spenderorgane benötigt. Bei der **„Reduce Size"**-Modifikation werden Teile einer Erwachsenenleber einem kindlichen Empfänger transplantiert. Die **Leberlebendspende**, die dem Spenderorganmangel entgegenwirkt, beinhaltet auch Risiken für den Spender.

Von großer Bedeutung für den dauerhaften Erfolg ist die **Immunsuppression nach der Lebertransplantation** zur Verhinderung der Organabstoßung. Hierfür werden Steroide und Immunsuppressiva kombiniert eingesetzt (z. B. Ciclosporin A, FK 506, Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil). Das Nebenwirkungsprofil ist zu beachten (v. a. bei Diabetikern und Niereninsuffizienz). Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen eine steigende Tendenz (z. B. ca. 70 % bei posthepatitischer Zirrhose, ca. 50–70 % bei akutem Leberversagen).

▶ Exkurs.

F-1.33 Erkrankungen, die für eine Lebertransplantation infrage kommen (Auswahl)

- **Zirrhose**
  - kryptogen, autoimmun, Virus B (HBV-DNA negativ) und C, alkoholisch
- **cholestatische Lebererkrankungen**
  - PBC, Gallengangsatresie, PSC, Graft-versus-Host-Disease, cholestatische Sarkoidose
- **primäre Stoffwechselkrankheiten**
  - α_1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Tyrosinämie, Glykogenspeicherkrankheit, Crigler-Najjar-Syndrom, erythropoetische Protoporphyrie
- **fulminantes Leberversagen**
- **hepatorenales Syndrom**
- **maligne primäre Lebertumoren**
  - hepatozelluläres Karzinom, Hämangioendotheliom, intrahepatisches cholangioläres Karzinom

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate der Leberzirrhose beträgt 50 %. Die beste Prognose hat die Hämochromatose, die schlechteste die kryptogene Zirrhose. Die Prognose der alkoholbedingten Zirrhose bessert sich unter **Alkoholabstinenz**, v. a. wenn sich noch keine Dekompensationszeichen finden.

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate der Leberzirrhose liegt bei 50 %. Der Verlauf wird wesentlich durch die im Folgenden aufgeführten Komplikationen bestimmt. Häufigste Todesursachen sind die Leberinsuffizienz, das Leberzellkarzinom oder ein zentrales cholangioläres Karzinom, gefolgt von der Varizenblutung. Bei alkoholbedingter Genese ist die Frage der **Alkoholabstinenz** entscheidend. Die Prognose der weiter trinkenden Patienten ist, insbesondere dann, wenn einmal Komplikationen eingetreten sind, deutlich schlechter als bei abstinenten. Die neuen antiviralen Therapien haben die Prognose von Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Virushepatitis deutlich verbessert.
Grundsätzlich kann sich eine Leberzirrhose auch zurückbilden, wenn die Ursache kausal therapiert werden kann. So wurde eine Besserung des Fibrosegrades unter erfolgreicher antiviraler Therapie bei viral ausgelösten Zirrhosen beobachtet.

1.11.2 Komplikationen der Leberzirrhose

1.11.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Portale Hypertension und Ösophagusvarizenblutung

Portale Hypertension und Ösophagusvarizenblutung

▶ Definition.

▶ Definition. Steigt der Druck im Pfortaderbereich über 12 mmHg an, spricht man von einer portalen Hypertension. Folgen des Pfortaderhochdrucks können eine Ösophagusvarizenblutung, Aszites und eine hepatische Enzephalopathie sein.

Pathogenese: Die Zerstörung der Leberarchitektur führt zu einem reduzierten Gesamtgefäßquerschnitt, wodurch sich der Gefäßwiderstand präsinusoidal, sinusoidal oder postsinusoidal und damit im Pfortadergebiet erhöht (Tab. **F-1.34**). Ein vermehrter Blutzufluss aus dem Splanchnikusgebiet zur Pfortader trägt zur Ausbildung der portalen Hypertension bei.

Pathogenese: Die Zerstörung der Leberarchitektur führt zu einem reduzierten hepatischen Gesamtgefäßquerschnitt, der präsinusoidal, sinusoidal oder postsinusoidal lokalisiert sein kann. Posthepatische Ursachen stellen Verschlüsse der Lebervenen dar. Prähepatische Ursachen für eine portale Hypertension entsprechen meist thrombotischen Verschlüssen der Pfortader (Tab. **F-1.34**). Zum Pfortaderdruck (p) trägt aber nicht nur ein erhöhter Widerstand (R) sondern auch ein vermehrter splanchnischer Blutzufluss (Q) zur Leber analog dem Ohm'schen Gesetz bei ($p = Q \times R$).

F-1.34 Erkrankungen, die mit einer portalen Hypertension einhergehen können

Lokalisation des Strömungshindernisses	häufige Erkrankungen	seltene Erkrankungen
▪ **prähepatisch**	Pfortaderthrombose	arterioportalvenöse Fisteln bei hereditären hämorrhagischen Teleangiektasien (Morbus Rendu-Osler-Weber)
▪ **intrahepatisch (75 %)**		
▪ präsinusoidal	primär biliäre Cholangitis	Schistosomiasis* Sarkoidose, Kollagenosen, Hämoblastosen, myeloproliferatives Syndrom, lymphatische Systemerkrankungen kongenitale hepatische Fibrose, idiopathische portale Hypertension
▪ sinusoidal	Leberzirrhose, alkoholbedingte Leberschädigung	noduläre Hyperplasie
▪ postsinusoidal	Leberzirrhose, akute alkoholbedingte Leberschädigung, Medikamente	sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) z. B. unter Zytostatika, Budd-Chiari-Syndrom
▪ **posthepatisch**	Rechtsherzinsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz, Pericarditis constrictiva	Budd-Chiari-Syndrom, Fehlbildung der Lebervene oder V. cava, Thrombose der Lebervene oder Vena-cava-Kompression (Tumor)

* weltweit eine der häufigsten Ursachen der portalen Hypertension, in Europa selten

Folge ist ein **Umgehungskreislauf**, der z. B. über die ösophagealen Venen, Bauchdeckengefäße (Caput medusae) oder den Plexus haemorrhoidalis erfolgen kann.

Ösophagusvarizen (Abb. **F-1.19**) finden sich bei 20–60 % aller Zirrhotiker (häufiger bei der alkoholischen als bei der posthepatitischen Zirrhose). Ursachen der **Varizenblutung** sind eine **plötzliche Druckerhöhung** im Pfortadersystem oder die Wandverletzung einer Varize.

Folge der gestörten Strömungsverhältnisse ist die Ausbildung eines **Umgehungskreislaufes**. Dieser kann über die ösophagealen Venen erfolgen, aber auch über den Plexus haemorrhoidalis, gastrophrenikorenale bzw. umbilikale Kollateralen oder über retroperitoneale Venen.
Ösophagusvarizen finden sich bei 20–60 % aller Patienten mit Leberzirrhose, häufiger bei der alkoholischen als bei der posthepatitischen Form. **Magenfundusvarizen** (Fornixvarizen) sind dickwandiger als Ösophagusvarizen, stellen aber trotzdem eine sehr relevante Blutungsquelle dar (Duodenal- und Kolonvarizen sind eher selten) und sind in 15–20 % Ursache einer endoskopisch verifizierten gastrointestinalen Blutung. Ursache der **Varizenblutung** kann eine **plötzliche Druckerhöhung** im Pfort-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

adersystem, z. B. nach einem Alkoholexzess in Verbindung mit lokalen Schäden der Venenwand (z. B. entzündliche Erosionsvorgänge) sein. Auch Varizen auf Varizen (cherry-red spots) signalisieren bei stark prominenten Varizen das Vorhandensein solcher Wandschäden und damit eine Blutungsgefahr.
Nicht jede obere gastrointestinale Blutung bei Leberzirrhose beruht aber auf einer Blutung aus Ösophagus- oder Fundusvarizen: in 25 % d. F. liegt ein Ulkus, in 25 % liegen Erosionen im Magen oder Duodenum vor.

Diagnostik: Der Druck im Pfortadersystem kann intraoperativ durch Umbilikalvenenkatherisierung, durch transjuguläre oder transhepatische Punktion, durch Lebervenen-Verschlussdruckmessung, aber auch durch direkte Punktion (z. B. von Ösophagusvarizen) gemessen werden. Die Lebervenen-Verschlussdruckmessung über einen transjugulär in eine Lebervene vorgeschobenen Ballonkatheter ist das Verfahren der ersten Wahl. Die Druckmessung wird heute nur noch selten durchgeführt.

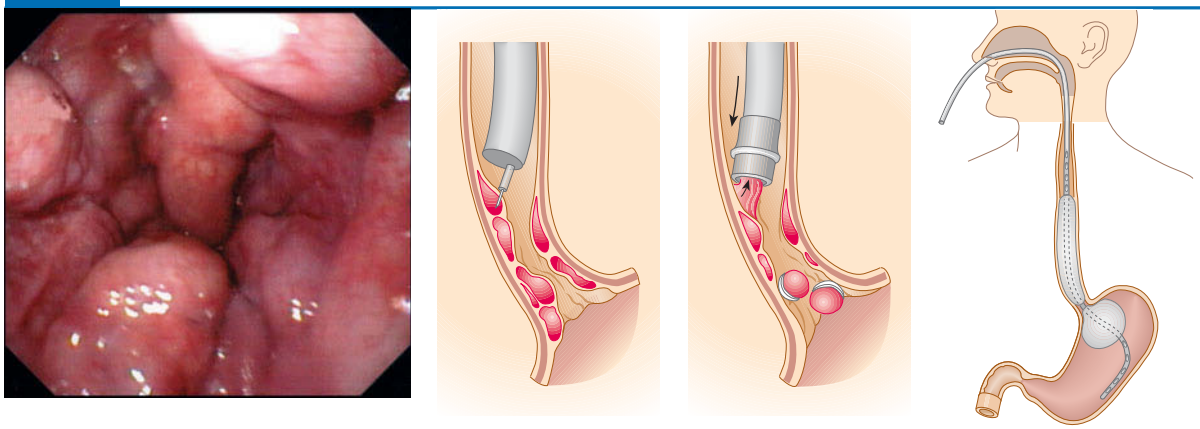
Diagnostik: Der Pfortaderdruck kann z. B. intraoperativ oder durch den Lebervenenverschlussdruck gemessen werden.

Therapie: Mittel der Wahl bei einer diagnostizierten Ösophagusvarizenblutung ist heute die **Gummibandligatur** (Erfolgsrate 90 %) bzw. die endoskopische **Sklerotherapie** (Abb. **F-1.19**) mit Polidocanol (Aethoxysklerol). Die Gummibandligatur wird bevorzugt, weil sie nebenwirkungsärmer als die Sklerotherapie ist. **Magenfundusvarizen** werden durch Injektion von Histoacryl verschlossen. Adjuvant werden über einige Tage **Vasokonstriktiva** (Vasopressin-, Somatostatinanaloga) gegeben, die den Blutfluss in den splanchnischen Arteriolen und damit den Pfortaderdruck senken. Die Gabe von Antibiotika mindert in dieser Situation die Infektionsrate und senkt somit die Mortalitätsrate. Bei Versagen der endoskopischen Behandlung kommen ein **TIPS** (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) oder eine **Ballontamponade** (Sengstaken-Blakemore-Sonde) infrage. Wegen der Gefahr von Drucknekrosen sollte die Sengstaken-Sonde max. 6 h geblockt bleiben (Abb. **F-1.19**). Weitere Komplikationen sind eine Atemwegsobstruktion im Falle eines Hochrutschens des Ösophagusballons sowie die Aspiration von Blut und Sekret mit konsekutiver Aspirationspneumonie (regelmäßiges Absaugen erforderlich).
Zusätzlich wird als adjuvante Maßnahme bei akuter Blutung eine **medikamentöse Behandlung** der portalen Hypertension mit Somatostatinanaloga (Octreotid) oder Vasopressinderivaten (z. B. Terlipressin) durchgeführt (Vasopressin wird zur Vermeidung von Nebenwirkungen mit Nitraten kombiniert).

Therapie: Mittel der Wahl einer Ösophagusvarizenblutung ist heute die **Gummibandligatur** (Erfolgsrate 90 %) oder die endoskopische **Sklerotherapie** in Kombination mit **Vasokonstriktiva** (Somatostatinanaloga). Bei Versagen dieser Therapie kommen ein **TIPS** oder eine vorübergehende **Ballontamponade** (Sengstaken-Blakemore-Sonde) infrage (Abb. **F-1.19**). **Magenfundusvarizen** werden endoskopisch durch Injektion von Histoacryl verschlossen.

Zusätzlich wird bei akuter Blutung eine adjuvante **medikamentöse Behandlung** der portalen Hypertension mit Somatostatinanaloga (Octreotid) oder Vasopressinderivaten (z. B. Terlipressin) durchgeführt.

F-1.19 Ösophagusvarizen und lokale Behandlungsoptionen der akuten Blutung



a Stark ausgeprägte Ösophagusvarizen. **b** Sklerotherapie von Ösophagusvarizen. **c** Gummibandligatur. **d** Sengstakensonde bei Ösophagusvarizenblutung.

Bei einer akuten Blutung aus den deutlich verdickten, meist distal im Ösophagus gelegenen Varizensträngen erfolgt eine **endoskopische Verödung** durch Injektion von Äthoxysklerol in die blutende Vene (b) oder bevorzugt die **Gefäßligatur mit Gummiringen** (c). Dabei wird die Varize in eine Hülse, die auf die Endoskopspitze aufgeschoben wurde, eingesaugt. Der zuvor auf der Hülse aufgebrachte Gummiring wird in diesem Moment abgeschoben, sodass die Basis der Varize zugeschnürt wird und der Blutstrom unterbrochen wird. Die **Sengstakensonde** (d) besitzt 2 Ballons, die nach korrekter Platzierung der Sonde bis zu einem bestimmten Druck aufgepumpt werden, sodass eine Gefäßkompression des blutenden Gefäßes erfolgt. Wegen der möglichen schwerwiegenden Komplikationen wird dies Verfahren nur bei Versagen endoskopischer Techniken eingesetzt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Parallel zur Behandlung der Hypovolämie geht die **Komaprophylaxe** durch endoskopisches Absaugen von Blut im Magen, die Gabe von Laktulose und ggf. nicht resorbierbarer Antibiotika.
Prognose: Die Letalität der akuten Ösophagusvarizenblutung beträgt 25–50 %, in bis zu 50 % Rezidivblutung.

Zur **Komaprophylaxe** muss das Blut aus dem Darm durch endoskopisches Absaugen oder Einläufe rasch eliminiert und die bakterielle Ammoniakproduktion durch Gabe von Laktulose und ggf. nicht resorbierbaren Antibiotika wie Rifaximin oder Paromomycin reduziert werden.

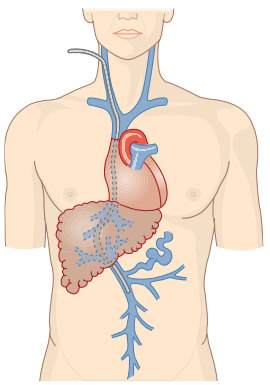
Prognose: Die Letalität der akuten Ösophagusvarizenblutung beträgt 25–50 %, über die Hälfte der Patienten verstirbt im Leberversagen. Die Letalität ist von der Blutungsintensität, dem Ausmaß der Leberschädigung (Child-C-Stadium > 70 %) und dem Auftreten von Rezidivblutungen abhängig. In bis zu 50 % ist innerhalb der ersten Woche mit einem Blutungsrezidiv zu rechnen.

Prophylaxe der Ösopagusvarizenblutung: Die endoskopische Ligatur ist nach erfolgreicher Blutstillung bis zum vollständigen Verschwinden der Varizen fortzuführen (Sekundärprophylaxe). Blutungsrezidive erfordern bei Versagen der erneuten endoskopischen Therapie die Implantation eines **TIPS** (bei **Child-C-Patienten kontraindiziert**) oder eine Lebertransplantation.

Prophylaxe der Ösopagusvarizenblutung: Die **medikamentöse Drucksenkung** durch Gabe von β-Rezeptoren-Blockern ist zur Primärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung bei großen Varizen erfolgreich. Eine prophylaktische Ligatur ohne eine erste Blutung kann bei großen Ösophagusvarizen und Medikamentenunverträglichkeit durchgeführt werden. Zur Verhütung von Blutungsrezidiven (Sekundärprophylaxe) sind nicht kardioselektive β-Rezeptoren-Blocker (z. B. Propranolol, Nadolol oder auch Carvedilol) ebenso wirksam wie die Eradikation der Varizen durch Gummibandligatur. Kommt es trotzdem zu einer Rezidivblutung, wird ein **transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt** implantiert (Abb. **F-1.20**). Dieses Verfahren, das die Shuntoperation fast ersetzt hat, ist wegen der Reduktion der portalen Perfusion bei Zirrhosen **im Stadium Child C kontraindiziert**. Die Stenosegefahr ist allerdings, längerfristig betrachtet, relativ hoch, was regelmäßige duplexsonografische Kontrollen erfordert.
Prophylaktische Shuntoperationen werden nicht mehr praktiziert. Der Notfallshunt konnte die Prognose nicht verbessern. Dagegen sollte stets eine Lebertransplantation in dieser Situation evaluiert werden.

F-1.20

F-1.20 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)



Hierbei wird nach Punktion der Halsvene unter sonografischer oder röntgenologischer Kontrolle eine lange Nadel durch die V. jugularis, die obere Hohlvene, den rechten Vorhof und die untere Hohlvene bis in eine Lebervene vorgeschoben. Von hier aus wird die Nadel durch das Lebergewebe bis in die Pfortader eingebracht. Durch die Nadel wird ein Draht gelegt, über den nach Einwechseln eines Ballonkatheters der Stichkanal in der Leber aufgedehnt wird, sodass in einem weiteren Schritt eine dauerhafte Verbindung zwischen Lebervene und Pfortader durch Implantation eines selbstexpandierbaren Maschendrahtstents geschaffen wird.

Aszites

Aszites

▶ Definition.

▶ Definition. Unter Aszites versteht man die Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Ätiologie: Ursächlich ist meist die **Leberzirrhose**. Weitere Ursachen s. Tab. **F-1.35**.

Ätiologie: Die mit Abstand häufigste Ursache für einen Aszites ist die **dekompensierte Leberzirrhose** (ca. 80 % der Fälle). Weitere mögliche Ursachen zeigt Tab. **F-1.35**.

Pathogenese: Die Entwicklung eines **portalen Aszites** (häufigste Aszitesursache) ist ein multifaktorielles Geschehen: Die Verminderung des effektiven Plasmavolumens und eine endokrin bedingte Nierenfunktionsstörung bedingen eine Salz- und Wasserretention. Eine Erhöhung des portalen und sinusoidalen Drucks sowie die Abnahme des kolloidosmotischen Drucks führen zu einer intraperitonealen Flüssigkeitsansammlung.

Pathogenese: Die Entwicklung eines **portalen Aszites**, der mit Abstand häufigsten Aszitesursache, ist ein multifaktorielles Geschehen, welches in der Regel an eine sinusoidale portale Hypertension bei Leberzirrhose gebunden ist. Der Pfortaderdruck steigt bei erhöhtem intrahepatischem Gefäßwiderstand infolge der zirrhotischen Umbauprozesse und der gesteigerten splanchnischen Durchblutung. Der kolloidosmotische Druck des Blutes sinkt wegen der reduzierten hepatischen Albuminsynthese. Eine bei Leberzirrhose vorhandene arterielle Vasodilatation führt zusätzlich zur Abnahme des effektiven Plasmavolumens mit Stimulation arterieller Barorezeptoren und kardiopulmonaler Volumenrezeptoren (Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des sympathischen Nervensystems und der ADH-Ausschüttung). Diese Mechanismen bewirken in der Summe eine ausgeprägte Natrium- und

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-1.35 Verschiedene Aszitesformen und ihre Ursachen

portaler Aszites
- Leberzirrhose
- akute alkoholische Hepatitis
- Budd-Chiari-Syndrom, Lebervenenthrombose, Pfortaderthrombose (selten)

kardialer Aszites
- schwere Rechtsherzinsuffizienz
- Pericarditis constrictiva

maligner Aszites
- Peritonealkarzinose, intraabdominale Tumoren
- hepatozelluläres Karzinom, Metastasenleber
- Mesotheliom, lymphatische Systemerkrankungen, Pseudomyxom
- Ovarialkarzinom

entzündlicher Aszites
- bakterielle Peritonitis
- Vaskulitis
- eosinophile Gastroenteritis
- Tuberkulose

pankreatogener Aszites
- akute Pankreatitis
- Pankreasfisteln

seltene Aszitesformen
- schwere Hypalbuminämie, Mesenterialvenenthrombose, Peritonealdialyse, Morbus Whipple, Hypothyreose, Amyloidose, Stärkeperitonitis
- Harnblasenruptur

Flüssigkeitsrestriktion, mit dem Ziel, den Blutdruck im großen Kreislauf anzuheben. Dies ist der Versuch einer Gegenregulation auf die vor allem im Splanchnikusgebiet bestehende arterioläre Vasodilatation mit daraus resultierender relativer Hypovolämie und Hypotonie.

Aszites als Folge einer Druckerhöhung im **portalvenösen** (Leberzirrhose) oder **venösen** (Rechtsherzinsuffizienz) System ist immer ein **Transsudat** (Proteinkonzentration < 3 g/dl).

Aszites im Rahmen einer portalvenösen oder venösen Stauung = **Transsudat**.

Bei **Tumorerkrankungen** und **Entzündungen** wird Aszites als **Exsudat** (Proteinkonzentration > 3 g/dl) gebildet. Hierfür sind komplexe Ursachen (v. a. Zellmembranschäden) verantwortlich.

Aszites im Rahmen entzündlicher oder maligner Prozesse = **Exsudat**.

Klinik und Komplikationen: Die Patienten bemerken einen Anstieg des Körpergewichtes, eine Bauchumfangszunahme, einen verstrichenen Nabel, evtl. eine Nabelhernie. Bei ausgeprägtem Aszites bestehen ggf. eine Dyspnoe, ein abdominales Spannungsgefühl oder eine Refluxösophagitis (durch Zwerchfellhochstand) (Abb. **F-1.21a**).

Etwa 10–20 % aller Patienten mit Leberzirrhose und Aszites entwickeln eine **spontan bakterielle Peritonitis (SBP)**. Diese ist meist hämatogen bedingt bzw. Folge einer lokalen Durchwanderung (es liegt keine Hohlorganperforation vor), in 60–80 % werden aerobe gramnegative Keime nachgewiesen (z. B. E. coli). Im Aszites finden sich dann > 250 neutrophile Granulozyten/µl oder > 500 Leukozyten/µl. Fieber, Bauchschmerzen, Abwehrspannung und systemische Leukozytose weisen gelegentlich auf diese Komplikation hin, die mit einer Dekompensation der Leberfunktion und einer hepatischen Enzephalopathie vergesellschaftet sein kann. Da die SBP meist asymptomatisch verläuft, ist eine diagnostische Punktion bei jedem neu aufgetretenen Aszites erforderlich.

Klinik und Komplikationen: Kennzeichnend sind Gewichts- und Bauchumfangszunahme, verstrichener Nabel, evtl. Nabelhernie.
Bei massivem Aszites bestehen Dyspnoe und ein abdominales Spannungsgefühl (Abb. **F-1.21a**).
Ca. 10–20 % der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites entwickeln eine **spontan bakterielle Peritonitis**, die mit Fieber, Bauchschmerzen und Abwehrspannung einhergehen kann. Im Aszites sind dann > 250 Ganulozyten/µl (> 500 Leukozyten/µl) nachweisbar.

F-1.21 Bauchumfangszunahme bei Aszites (a) und sonografisch geführter Aszitesnachweis (b)



a Massive Vorwölbung des Abdomens bei ausgeprägtem Aszites. Die Venenzeichnung der Bauchdecke entspricht einem Caput medusae.
b Leberzirrhose und Aszites (weißer Stern) im sonografischen Bild: inhomogene Binnenstruktur und höckrige Oberfläche der Leber mit unterbrochenem Kapselreflex (weiße Pfeile) und das gleichzeitige Vorliegen von Aszites sind charakteristisch für die sonografische Diagnose. Der Aszites führt zu einer dorsalen Schallverstärkung mit deutlicher Aufhellung des Bildes (schwarzer Stern).
c Leberzirrhose und Aszites (Stern) im computertomografischen Bild: sehr kleine, zirrhotisch umgebaute Leber. Zwerchfellhochstand rechts durch den Aszites und Hydrothorax links.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Der Aszites kann klinisch z. B. durch eine Flankendämpfung, Dämpfungswechsel bei Lageänderung und durch Perkussion in Knie-Ellenbogen-Lage verifiziert werden.
Am sensitivsten ist die **Sonografie** (Abb. **F-1.21b**). Durch **diagnostische Punktion** sollten initial die Zellzahl, nach Möglichkeit mit Zelldifferenzierung, und das Gesamteiweiß bestimmt sowie eine mikrobiologische Kultur angelegt werden (Tab. **F-1.36**).

Diagnostik: Der Aszitesnachweis kann klinisch durch Ballotement (Fluktuationswelle), Flankendämpfung und Dämpfungswechsel bei Lageänderung und durch Perkussion in Knie-Ellenbogen-Lage verifiziert werden.
Am sensitivsten (ab 50 ml) ist die **Sonografie** (Abb. **F-1.21b**). Im Rahmen einer **diagnostischen Punktion** (bei Erstdiagnose, stationären Patienten oder V. a. spontan bakterielle Peritonitis) unter sonografischer Kontrolle werden bestimmte Laboruntersuchungen durchgeführt (Tab. **F-1.36**). Initial sollten die Zellzahl, nach Möglichkeit mit Zelldifferenzierung und Zytologie (bei V. a. einen malignen Aszites), und das Gesamteiweiß bestimmt sowie eine mikrobiologische Kultur angelegt werden. Eine Beimpfung von aeroben und anaeroben Kulturflaschen sollte mit mindestens 10–20 ml Aszitesflüssigkeit unmittelbar am Patientenbett unter sterilen Bedingungen erfolgen.

F-1.36 Untersuchung der Aszitesflüssigkeit

- Eiweiß, Albumin, Lipase, Leukozyten-/Granulozytenzahl
- Zytologie, CEA, Cholesterin (bei V. a. malignen Aszites)
- Gramfärbung, ggf. Tuberkelbakterien- und Pilzkultur
- aerobe und anaerobe Kultur

Ein Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG) > 1,1 g/dl spricht für eine **portale Hypertension** als Aszitesursache.

Ein Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG = Differenz zwischen der Albuminkonzentration im Serum und Aszites) > 1,1 g/dl spricht mit einer Treffsicherheit von über 97 % für eine **portale Hypertension** als Genese des Aszites. Ein Gradient < 1,1 g/dl weist auf eine andere Ursache hin (Pankreatitis, Tuberkulose, Peritonealkarzinose, Myxödem).
Ein **kardial** bedingter Aszites zeigt in der Regel ebenfalls einen SAAG > 1,1 g/dl, wobei die Albuminkonzentration zumeist bei > 2,5 g/dl liegt (bei zirrhotischem Aszites < 2,5 g/dl). Bei einem entzündlich oder maligne bedingten Aszites findet sich eine Albuminkonzentration > 3 g/dl. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines **malignen** Aszites eignet sich insbesondere die zytologische Untersuchung, wobei eine zusätzliche Bestimmung der Cholesterin- (> 45 mg/dl) oder CEA-Spiegel (> 5 ng/ml) im Aszites empfohlen wird.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **F-1.35**.

Differenzialdiagnose: Zur Differenzialdiagnose des Aszites muss ein weites Spektrum an Erkrankungen einbezogen werden (s. Tab. **F-1.35**). Aussehen (z. B. hämorrhagisch, milchig-trüb, chylös) bzw. Ausfall der diagnostischen Parameter im Aszites und/oder noch vorhandene weitere Symptome grenzen die Diagnose ein.

Therapie: s. Tab. **F-1.37**. Zu Aszitespunktion s. Abb. **F-1.22** und Exkurs.

Therapie: Die Therapie hat sich nach der Ursache zu richten. Für den portal bedingten Aszites gilt der in Tab. **F-1.37** aufgeführte Stufenplan. Zur Durchführung einer Parazentese s. Exkurs und Abb. **F-1.22**.

F-1.37 Stufenplan der Aszitestherapie

Stufe 1 (leichter Aszites):
- Bettruhe (Besserung der renalen Perfusion, Diurese, Natriurese)
- Natriumrestriktion (≤ 5 g/d) und Wasserrestriktion (1,5 l/d, nur bei Hyponatriämie [< 125 mval/l])
- evtl. Kaliumsubstitution
- Albuminzufuhr, wenn Serumalbumin < 3 g/dl (435 µmol/l)
- Gewichtskontrolle (Ziel maximal 500 g/d, bei Ödemen bis 1000 g/d Gewichtsabnahme)
- Enzephalopathiekontrolle

Stufe 2 (mäßiger bis ausgeprägter Aszites bzw. wenn nach 4 Tagen kein Gewichtsverlust von 500 g/d):
- Spironolacton (100 mg/d) und ggf. zusätzlich Furosemid (40 mg/d) oder Torasemid (20 mg/d)
- bei Wirkungslosigkeit (d. h. Gewichtsverlust < 500 g/d) Dosiserhöhung: Spironolacton auf 400 mg/d, zusätzlich Furosemid (max. 160 mg/d) oder Torasemid (max. 20 mg/d); Elektrolyt-, Kreatinin-, Enzephalopathiekontrolle
- bei Elektrolytentgleisung, Kreatininanstieg oder Enzephalopathiezeichen Diuretika absetzen

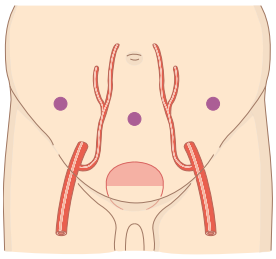
Stufe 3: wenn bei maximaler Diuretikatherapie kein Gewichtsverlust
- Ursachen der Therapieresistenz überprüfen (z. B. SBP)
- nach Beseitigung eventueller Ursachen erneut Stufe 2

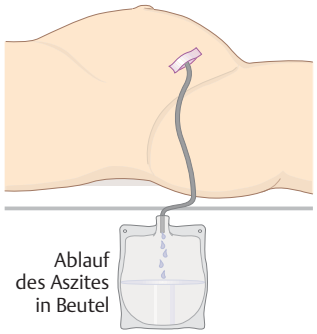
Stufe 4 (therapierefraktärer oder rezidivierender Aszites):
- Aszitespunktion mit Albuminsubstitution (6–8 g/l Aszitespunktat) (Abb. **F-1.22**)
- Evaluation einer Lebertransplantation oder eines TIPS (**t**ransjugulärer **i**ntrahepatischer **p**ortosystemischer **S**hunt eines intrahepatischen Pfortaderastes mit einer Lebervene über einen Stent, wirksame Maßnahme zur Verbesserung der Nierenfunktion)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.22 Parazentese





Unter sonografischer Kontrolle der Punktionsstelle wird die Parazentese unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Eine Venenverweilkanüle oder eine andere Punktionskanüle wird durch die Bauchdecke in den Aszites vorgeschoben und an einen Ablaufbeutel angeschlossen.

► Merke. Bei der Punktion größerer Aszitesmengen (> 5 l) muss eine Eiweißsubstitution (6–8 g Albumin/l Aszites) erfolgen, um Kreislaufreaktionen und eine Niereninsuffizienz zu vermeiden.

► Merke.

► Exkurs. **Parazentese:** Die Punktionstelle (Punktion optimalerweise im linken Unterbauch) wird am liegenden Patienten markiert, desinfiziert und ggf. lokal betäubt. Mit einer Punktionsnadel wird die Abdominaldecke unter sonografischer Kontrolle durchstochen und die Aszitesflüssigkeit durch eine aufgesetzte Spritze aspiriert (= **diagnostische Punktion**). Im Rahmen einer **Entlastungspunktion** wird die Nadel entfernt und nur das Kunststoffröhrchen in der Bauchdecke belassen, durch welches der Aszites abfließen und in einen Beutel abgeleitet werden kann. Nach Beendigung der Punktion werden Nadel bzw. Röhrchen gezogen und die Punktionsstelle verbunden.

► Exkurs.

Bei Vorliegen einer **SBP** ist eine **Breitbandantibiose** mit Cephalosporinen (Cefotaxim, Ceftriaxon) oder Gyrasehemmern (Norfloxacin, Ofloxacin) indiziert, auch dann, wenn keine klinischen Symptome bestehen, aber mehr als 500 Leukozyten/µl Aszites nachgewiesen werden können.

Bei Vorliegen einer **SBP** ist eine **Breitbandantibiose** mit Cephalosporinen oder Gyrasehemmern indiziert.

Prognose: Die Prognose ist abhängig von der Ursache des Aszites. Sie ist ernst, v. a. wenn der pH-Wert des Aszites unter pH 7,15 abfällt. Bei Zirrhosepatienten ist sie mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 50 % ungünstig.

Prognose: Nach 2 Jahren leben nur noch 50 % der Zirrhotiker mit Aszitesbildung.

Hepatorenales Syndrom (HRS)

► Definition. Funktionelles Nierenversagen bei fortgeschrittener Hepatopathie (z. B. bei Zirrhose, fulminanter Hepatitis). Es kommt zur Minderperfusion der Niere mit starker Vasokonstriktion der glomerulären Arteriolen im Rindenbereich. Pathohistologisch zeigen die Nieren typischerweise keine Veränderungen.

Hepatorenales Syndrom (HRS)

► Definition.

Auslöser sind forcierte Diurese (z. B. bei Aszites), ausgiebige Parazentese (ohne Plasmavolumenexpansion), Sepsis, spontan bakterielle Peritonitis, nephrotoxische Medikamente oder eine gastrointestinale Blutung.

Auslöser: z. B. eine forcierte Diurese, ausgiebige Parazentese (ohne Albuminsubstitution) oder eine Varizenblutung.

Klinik und Diagnostik: Es gibt 2 Formen: Bei **Typ 1** nimmt die Nierenfunktion innerhalb weniger Tage ab (ohne Lebertransplantation Letalität > 95 %). Typ 1 ist definiert als Verdopplung des Kreatinins auf über 2,5 mg/dl in weniger als 2 Wochen, **Typ 2** ist oft mit einem therapierefraktären Aszites vergesellschaftet und verschlechtert sich langsam progredient mit Serumkreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl. Zu den **diagnostischen Hauptkriterien** zählen: Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min, kein Anhalt für: Schock, bakterielle Infektionen, Flüssigkeitsverluste, Vorbehandlung mit nephrotoxischen Medikamenten. Zudem keine Besserung der Nierenfunktion nach Absetzen von Diuretika und Volumengabe, Proteinurie < 500 mg/d, nierensonografisch kein Nierenparenchymschaden, keine obstruktive Uropathie. **Nebenkriterien:** Hyponatriämie, Natriumausscheidung < 10 mmol/l, Urinosmolalität > Plasmaosmolalität.

Klinik und Diagnostik: s. Haupttext.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Mit Terlipressin kann zusammen mit Albumingaben beim HRS Typ 1 eine Zunahme des peripheren und eine Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes und dadurch eine Steigerung der Diurese erreicht werden. Günstige Ergebnisse werden nach Implantation eines TIPS berichtet (s. Abb. **F-1.20**). Ultima Ratio ist die Lebertransplantation. Die Letalität liegt bei 90 %, Spontanremissionen sind selten.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Vasopressinanaloga können beim HRS Typ 1 ggf. die renale Durchblutung verbessern. Die Letalität liegt bei 90 %. Ultima Ratio: Lebertransplantation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hepatopulmonales Syndrom (HPS)

▶ Definition.

▶ Definition. Das HPS ist durch die Trias fortgeschrittene Lebererkrankung, pulmonale Gasaustauschstörung, mit arterieller Hypoxämie (PaO_2 < 70 mmHg) und Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes – nach Ausschluss primärer kardiopulmonaler Erkrankungen – charakterisiert.

Pathogenese: Das HPS ist durch eine gestörte arterielle Oxygenierung gekennzeichnet.

Pathogenese: Das HPS ist durch eine gestörte arterielle Oxygenierung gekennzeichnet (intrapulmonale Shuntbildungen in den basalen Lungenabschnitten).

Klinik und Diagnostik: Klinisch finden sich Zeichen der **Leberinsuffizienz** und **Lungenfunktionsstörungen**. Die intrapulmonalen Gefäßshunts sind mit der kontrastverstärkten Echokardiografie, der Szintigrafie mit ^{99m}Tc-markiertem makroaggregiertem Albumin und der Pulmonalisangiografie darstellbar.

Klinik und Diagnostik: Das klinische Bild wird charakterisiert durch die Zeichen der **Leberinsuffizienz** und die **Lungenfunktionsstörung**. Typisch sind eine Dyspnoe im Stehen, die sich im Liegen bessert (Orthodeoxie), eine Zyanose und Trommelschlägelfinger. Patienten mit HPS haben eine niedrige Diffusionskapazität und eine hyperdyname Zirkulation. Die intrapulmonalen Gefäßshunts sind mit der kontrastverstärkten Echokardiografie, der Szintigrafie mit ^{99m}Tc-markiertem makroaggregiertem Albumin und der Pulmonalisangiografie darstellbar. Die Albuminpartikel erscheinen in der systemischen Zirkulation, es besteht eine arterielle Hypoxämie (PaO_2 < 70 mmHg), nach O_2-Gabe steigen die Werte nicht > 150 mmHg an.

Therapie: Es existiert keine wirksame medikamentöse Therapie. Die Anlage eines TIPS (s. Abb. **F-1.20**) kann die Hypoxämie bessern. Am effektivsten ist die Lebertransplantation.

Therapie: Es existiert keine wirksame medikamentöse Therapie. Die Anlage eines TIPS (s. Abb. **F-1.20**) kann die Hypoxämie bessern, arteriovenöse Fisteln können im Rahmen einer Pulmonalisangiografie embolisiert werden. Die Lebertransplantation führt bei > 80 % der Patienten zu einer Rückbildung des HPS und kann die Hypoxämie nachhaltig verbessern.

Hepatische Enzephalopathie und Leberversagen

▶ Definition.

▶ Definition. Die hepatische (Syn.: portosystemische) Enzephalopathie (HE) entwickelt sich aufgrund einer gestörten Entgiftungsleistung der Leber und ist durch reversible neuropsychiatrische Störungen im Gefolge einer schweren Lebererkrankung charakterisiert.

F-1.38 Definition der Schweregrade der hepatischen Enzephalopathie (West-Haven Kriterien)

Schweregrad		Klinik	Flapping Tremor (Asterixis)	EEG-Veränderungen
Minimale hepatische Enzephalopathie (MHE)	**Covert HE**	Psychometrische oder neurophysiologische Tests, die psychomotorische Geschwindigkeit/ausführende Funktionen oder neurophysiologische Funktionen ohne klinischen Hinweis auf eine mentale Störung untersuchen.	fehlend	
▪ **Stadium I**		Euphorie, gelegentlich Depression, geringe Verwirrtheit, Verlangsamung, verwaschene Sprache, Schlafstörungen, verkürzte Aufmerksamkeitsspanne	fehlend	
▪ **Stadium II**	**Overt HE**	Lethargie und Apathie, minimale zeitliche und örtliche Desorientierung, schläfrig, inadäquates Verhalten, leichte Persönlichkeitsstörung	vorhanden	vorhanden
▪ **Stadium III**		Somnolenz, Reaktion auf verbale Reize, Verwirrung und Desorientiertheit	vorhanden (falls der Patient mitarbeitet)	vorhanden
▪ **Stadium IV**		Koma, keine Reaktion auf Schmerzreize	gewöhnlich fehlend	vorhanden

Ätiologie: Auslösend sind Leber**zerfall**skoma (akutes Leberversagen) oder Leber**ausfall**skoma (Folge einer Leberzirrhose, provoziert z. B. durch Alkoholexzess, Varizenblutung, Tab. **F-1.39**).

Ätiopathogenese: Auslösende Faktoren sind ein **Leberzerfallskoma** als Folge einer massiven **Leberzellnekrose** bei akutem Leberversagen unterschiedlicher Ätiologie (Tab. **F-1.39**) oder ein **Leberausfallskoma** als Folge einer **fortgeschrittenen Leberzirrhose**. Letzteres entwickelt sich im Gegensatz zum Leberzerfallskoma langsam (daher häufiger latente Verlaufsformen) und wird häufig provoziert durch Alkoholexzess, Diätfehler, Varizenblutung und Elektrolytverschiebungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-1.39 Mögliche Ursachen des akuten Leberversagens

Virus-Hepatitis
- A, B, D, E, selten: Herpes simplex, CMV?, EBV?

Medikamente
- z. B.: Halothan, Paracetamol, INH, Rifampicin, α-Methyldopa, Valproinsäure, MAO-Hemmer, Ketoconazol, Cotrimoxazol, Disulfiram, NSAR wie Pirprofen, Phenothiazine, Phenhydan etc.

Toxine und Chemikalien
- Amantadin, Phalloidin, CCl_4, $CHCl_3$, gelber Phosphor

andere Ursachen
- akutes Kreislaufversagen, Hitzschlag, Ischämie
- Budd-Chiari-Syndrom und sinusoidales Obstruktionssyndrom

massive maligne Infiltrationen der Leber
- Metastasen
- akute Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome

kleintropfige Verfettung
- Schwangerschaftsfettleber, Reye-Syndrom (meist Kinder < 15 J., gehäuft nach respiratorischem Infekt; Klinik: starkes Erbrechen, hepatische Enzephalopathie, Fettleberhepatitis; symptomatische Therapie der Enzephalopathie und des erhöhten Hirndrucks; hohe Letalität)

Morbus Wilson

angeborene Stoffwechselanomalien im frühesten Kindesalter
- z. B. Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz

Die genauen pathophysiologischen und pathobiochemischen Vorgänge in der Pathogenese der HE werden bisher nur unzureichend verstanden. Wichtige Faktoren für die Entwicklung einer hepatogenen Enzephalopathie sind:
- **Neurotoxine** (Ammoniak, Mercaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren, Phenole),
- **Störungen der Astrozytenfunktion**,
- eine **Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke** und
- Störungen der **Aminosäurenbalance** (verzweigtkettig-aromatisch) sowie
- **falsche Neurotransmitter** (GABA – Bedeutung noch unklar).

Die metabolische Alkalose bei einer Leberzirrhose, als Folge der verminderten Bikarbonat-Elimination bei gestörtem Harnstoffzyklus, führt zur **vermehrten Aufnahme von Ammoniak ins Gehirn** und beeinflusst dort verschiedene Stoffwechselvorgänge (Zitratzyklus, Glutamin-Synthese, Malat-Aspartat-Shuttle). Das Ergebnis ist eine Dysfunktion der astroglialen neuronalen Kommunikation mit vorwiegender Dämpfung der neuronalen Aktivität.

Die hepatische Enzephalopathie ist durch einen **vermehrten Anfall ZNS-toxischer Eiweißmetaboliten** bedingt. Im ZNS greift Ammoniak in verschiedene Stoffwechselvorgänge ein. Auch Mercaptane, Fettsäuren und GABA tragen zur hepatischen Enzephalopathie bei.

Klinik und Diagnostik: Das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (HE) im Rahmen eines **akuten** oder **akut-auf-chronischen Leberversagens** weist auf einen schweren Krankheitsverlauf hin. Das akute Leberversagen ist über die Manifestation einer HE bis zu 28 Tage nach Beginn eines Ikterus definiert. Das akut-auf-chronische Leberversagen ist durch eine Dekompensation der Leberzirrhose und einer zusätzlichen Organkomplikation definiert. Die HE wird beim akuten Leberversagen als Typ A (**a**kut) bezeichnet.

Der Typ B (**b**ypass) der HE findet sich bei portosystemischem Bypass oder ohne Lebererkrankung bei seltenen Stoffwechselerkrankungen.

Der Typ C (**c**irrhosis) verläuft episodisch (eine HE-Episode in 6 Monaten), rekurrierend (mehr als 1 HE-Episode) oder persistierend (dauerhafter Nachweis von neuropsychiatrischen Zeichen) bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Bei episodischer HE findet sich in 97 % der Fälle ein Auslöser, bei der persistierenden HE in 70 %. Diese Auslöser für eine HE müssen gesucht und therapeutisch angegangen werden: Varizenblutung, zu hohe orale Proteinzufuhr, bakterielle Infektionen, chirurgische Eingriffe, Elektrolytverschiebungen, Medikamente (z. B. Benzodiazepine, Tranquilizer), toxische Substanzen (z. B. Alkohol), Elektrolytentgleisungen (z. B. Hypokaliämie) und Störungen des Säure-Basen-Haushalts.

Die **minimal hepatische Enzephalopathie (MHE)** ist nur mit psychometrischen Tests (Zahlen-Verbindungstests, Sternchentest, Linien-Nachfahrtest, Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz, EDV-unterstütze Tests, etc.) möglich, da klinische Zeichen fehlen (Tab. **F-1.38**). Die MHE und das klinisch kaum fassbare Stadium 1 in den West-Haven-Kriterien werden als „covert" (subklinische) HE im Gegensatz zur „overt" HE mit gut diagnostizierbaren klinischen Symptomen unterschieden.

Laborchemisch findet sich bei fast allen Patienten mit HE ein **erhöhte Ammoniakspiegel** (> 100 µg/ml) im Blut. Die diagnostische Bedeutung der Ammoniakmessung ist jedoch kritisch zu sehen, da nur arteriell abgenommenes Blut, das sofort gekühlt und ins Labor gebracht wird, einigermaßen verwertbar ist. Die Korrelation der Ammoniakwerte mit dem Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie ist zudem enttäuschend. Die Bestimmung des Serum-Ammoniaks wird daher in der Routine nicht empfohlen.

Klinik und Diagnostik: Der Schweregrad der Enzephalopathie korreliert mit dem **Ausmaß der neuropsychiatrischen Symptome** und dem Ergebnis psychometrischer Tests (Tab. **F-1.38**). Bei Diagnose einer HE muss immer nach einem therapierbaren Auslöser gesucht werden.

Laborchemisch findet sich bei Patienten mit HE häufig ein **erhöhtes Serumammoniak** (> 100 µg/ml). Ein Transaminasensturz im Rahmen eines akuten Leberversagens weist darauf hin, dass ein großer Teil der Leber zerstört ist. Der Abfall der Gerinnungsparameter ist prognostisch ungünstig (Quick < 20 %).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die Höhe der Transaminasen im Rahmen eines **akuten Leberversagens** korreliert mit der Zahl der Zellnekrosen, ein Transaminasensturz weist darauf hin, dass ein großer Teil der Leber zerstört ist. Ein Abfall der Gerinnungsparameter, zunächst Faktor VII, dann V, ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen (Quick < 20 %). In 70 % der Fälle von akutem Leberversagen ist ein Hirnödem nachweisbar, das über eine Einklemmung des Hirnstammes zum Tode führen kann.
Häufig findet sich eine **Hyperventilation**, die zu einer respiratorischen Alkalose führen kann. Die verminderte Kapazität der Harnstoffsynthese führt darüber hinaus zur metabolischen Alkalose (verminderter Verbrauch von Bikarbonat).

Therapie: s. Tab. **F-1.40**.
Darmreinigung, Laktulose allein oder bei nicht ausreichender Wirkung in Kombination mit nicht resorbierbaren Antibiotika (z. B. Rifaximin) dienen der Darmdekontamination von ammoniakbildenden Bakterien.

Therapie: Die Patienten mit HE-Stadium 3–4 bei einem akuten oder akut-auf-chronischen Leberversagen müssen intensivmedizinisch betreut werden (Tab. **F-1.40**). Bei der Aufnahme toxischer Substanzen sind Entgiftungsmaßnahmen erforderlich, eventuell Antidotgabe (z. B. Acetylcystein bei Paracetamolintoxikation). Ein Auslöser für die HE muss gesucht und therapiert werden. Eine Darmreinigung und die Gabe von Laktulose (3 × 30 ml) sind Therapiemaßnahmen der ersten Wahl bei HE. Nur bei nicht ausreichender Wirkung oder Unverträglichkeit von Laktulose können Paromomycin oder Rifaximin verabreicht werden, die ammoniakbildende Bakterien im Darm reduzieren. Laktulose ist das Medikament der ersten Wahl. Es beschleunigt die Darmpassage von Blut nach einer Varizenblutung, fördert die Vermehrung von Ammoniak verstoffwechselnden Darmbakterien und sorgt für ein saures Milieu mit Bildung von schlecht resorbierbaren Ammoniumionen. L-Ornithin-L-Aspartat führt zur Bindung von Ammoniak über den Harnstoffzyklus und ist nur in intravenöser Form wirksam (Zweitlinientherapie). Für die intravenöse Gabe von verzweigtkettigen Aminosäurelösungen sind ebenfalls geringe Effekte bei HE nachgewiesen. Eine Eiweißrestriktion wird heute in der Regel nicht oder in Einzelfällen nur kurzfristig empfohlen.

Die Proteinzufuhr ist allenfalls bis zu 5 Tage auf 0,5 g/kg KG/d zu reduzieren.

Die Proteinzufuhr ist allenfalls bis zu 5 Tage auf 0,5 g/kg KG/d zu reduzieren. Eine eiweißarme Kost bei HE wird ansonsten heute nicht mehr empfohlen.

Die Indikation zur **Lebertransplantation** ist zu prüfen.

Die **Lebertransplantation** bei akutem Leberversagen ergibt eine Überlebensrate von 70 %; allerdings versterben 12–25 % in der Vorbereitungsphase auf die Transplantation.

Prognose: Letalität der fulminanten Hepatitis: 80 %, der schweren alkoholischen Hepatitis: 50 %.

Prognose: Die Letalität der fulminanten Hepatitis beträgt 80 %, die der schweren alkoholischen Hepatitis 50 %.

F-1.40 Therapeutische Maßnahmen bei akutem oder akut-auf-chronischem Leberversagen

allgemeine Intensivpflege
- Infektionsprophylaxe
- Überwachung von Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Temperatur (Dokumentation!)
- Gewichtskontrolle (Bettwaage) und Flüssigkeitsbilanz
- ZVK, nasogastrale Sonde, suprapubischer Blasenkatheter
- kalorisch adäquate Ernährung, parenteral oder über Sonde; verzweigtkettige Aminosäuren

Pharmakotherapie
- bei HE Therapie primär mit Laktulose (bei fehlender Wirkung zusätzliche Gabe von schwer resorbierbaren Antibiotika)
- PPI zur Prophylaxe gegen obere gastrointestinale Blutungen
- keine Sedierung mit Benzodiazepinen, keine hepatotoxischen Medikamente
- bei Infektion gezielte Antibiotika (Blutkultur)

Atmung
- Intubation (prophylaktisch bei Notfallendoskopie)
- O_2-Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz

Elektrolytentgleisung, Azidose, Alkalose, Hypoglykämie
- Ausgleich einer Hypokaliämie (K^+ per Infusion)
- Ausgleich einer Hyperkaliämie (Resonium, Hämodialyse)
- Ausgleich einer Hyponatriämie (Flüssigkeitsrestriktion, keine NaCl-Lösung, da Verdünnungshyponatriämie!)
- Ausgleich einer Azidose oder Alkalose
- wiederholte Glukosemessung

Niereninsuffizienz
- bei Hypalbuminämie Albuminlösung
- Hämodialyse und Hämofiltration bei akutem Nierenversagen

Blutung
- endoskopische Blutstillung (Ligatur, Sklerosierung, nur bei Misserfolg Sengstaken-Blakemore-Sonde)
- ggf. Kryopräzipitate von Fibrinogen
- ggf. Erythrozyten- (nur bei Hb < 8–9 g/dl) oder Thrombozytenkonzentrat (bei Blutungsneigung)

Hirnödem
- Mannitol 20 %ig, i. v. Infusion
- Oberkörper (30°) hoch lagern

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.12 Lebertumoren

1.12.1 Benigne Lebertumoren

Eine Übersicht gibt Tab. **F-1.41**.

1.12 Lebertumoren

1.12.1 Benigne Lebertumoren

Siehe Tab. **F-1.41**.

F-1.41 Benigne Lebertumoren

Tumor	Klinik und Diagnostik	Therapie und Bemerkungen
epithelial		
▪ Leberzelladenom	Patienten meist beschwerdefrei, Zufallsbefund Diagnostik: Power-Doppler, Kontrastmittel-(KM)Sonografie, MR-Angiografie, Histologie	Komplikation: Ruptur mit Blutung operative Therapie: bei Auftreten von Komplikationen oder Herden über 6 cm und Versagen eines Hormonauslassversuches; ggf. Genotypisierung zur prognostischen Einschätzung des Risikos für einen Übergang in ein Leberzellkarzinom
▪ fokale noduläre Hyperplasie	meist bei Frauen, die Patienten sind beschwerdefrei Diagnostik: KM-Sonografie, Histologie	keine Präkanzerose, kein gesicherter Zusammenhang mit der Einnahme von Östrogenen
▪ nodulär regeneratorische Hyperplasie	Patienten sind meist beschwerdefrei, Zufallsbefund im Ultraschall	Komplikation: portale Hypertension Therapie: nur bei Auftreten von Komplikationen: stets sofortiges Absetzen von z. B. Azathioprin als einer der Auslöser der Krankheit
mesenchymal		
▪ Hämangiom (häufigster benigner Tumor)	Patienten sind meist beschwerdefrei. Erhöhtes Blutungsrisiko bei großen und oberflächennahen Tumoren Diagnostik: KM-Sonografie, ggf. CT, MRT	Therapie: nur bei Auftreten von Komplikationen, bei Blutung Embolisation oder operative Resektion
▪ Lymphangiom ▪ Lipom	Zufallsbefunde ohne Krankheitswert	Operation nur bei sehr großen Tumoren mit Abdominalbeschwerden

1.12.2 Maligne Lebertumoren

1.12.2 Maligne Lebertumoren

Die häufigsten malignen Lebertumoren sind Metastasen (z. B. bei Bronchial- oder Mammakarzinom). Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre maligne Lebertumor (s. u.). Zu den selteneren malignen Lebertumoren gehören das Cholangiokarzinom, das Hämangiosarkom und das Hepatoblastom.

Primäres Leberzellkarzinom (HCC)

Primäres Leberzellkarzinom (HCC)

Epidemiologie: Die Inzidenz des primären Leberzellkarzinoms (HCC) liegt bei 1–7 pro 100 000 Einwohner bei steigender Tendenz. In einem Jahr erkranken und versterben 1 Millionen Menschen weltweit an diesem Tumor. Männer erkranken 4-mal häufiger als Frauen, Hauptmanifestationsalter ist das 5.–6. Lebensjahrzehnt. Es bestehen ausgeprägte geografische Unterschiede zwischen Europa (3/100 000 pro Jahr), Asien (17/100 000 pro Jahr) bzw. Mosambik (98/100 000 pro Jahr).

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 1–7 pro 100 000 Einwohner. Männer erkranken 4-mal häufiger als Frauen.

Ätiologie: Am häufigsten findet sich das HCC bei uns auf dem Boden einer **alkoholischen Leberzirrhose** (80 %). In Europa entstehen 75 % der hepatozellulären Karzinome in einer vorbestehenden Leberzirrhose. Insbesondere das HCC bei NASH kann sich aber in bis zu einem Drittel der Fälle ohne Leberzirrhose entwickeln. HB_s-Ag-Träger und HCV-Infizierte haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken. Dies gilt auch für Patienten mit einer Hämochromatose unabhängig davon, ob eine erfolgreiche Eisenentfernung aus der Leber erzielt wurde.

Ätiopathogenese: Bei uns werden die meisten Leberzellkarzinome auf dem Boden einer **Alkoholzirrhose** gesehen. HB_s-Ag-Träger haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken.

Aflatoxine gelten beim HCC als Cokarzinogene, ebenso Nitrosamine und Pyrrolizidin-Derivate. Vereinzelt wurde über die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms nach oralen Kontrazeptiva, hochdosierten Androgenen und Thorotrast (früher verwendetes Röntgenkontrastmittel) berichtet, ferner bei α_1-Antitrypsinmangel. Clonorchis sinensis (Leberegel) und Schistosomiasis prädisponieren zum cholangiolären Karzinom (CCC).

Als Cokarzinogene gelten Aflatoxine und Nitrosamine und Pyrrolizidin-Derivate.

Histologie und Wachstumstypen: Das hepatozelluläre Karzinom entsteht häufig multizentrisch. Feingeweblich werden gut differenzierte, mäßig differenzierte und anaplastische Formen unterschieden, ferner eine trabekuläre Form und eine pseudoglanduläre Form. Das hoch differenzierte HCC wächst trabekulär-sinusoidal, azinär-tubulär oder fibrolamellär (Letzteres entsteht in der Regel in einer nicht zir-

Histologie und Wachstumstypen: Feingeweblich sind das gut differenzierte, das mäßig differenzierte und das anaplastische Karzinom zu trennen. Vom Wachstumstyp werden ferner ein trabekuläres und ein pseudoglanduläres Karzinom differenziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

rhotischen Leber bei jungen Patienten, ist nicht virusassoziiert und in 50–80 % resezierbar und somit prognostisch günstiger als die anderen Formen).

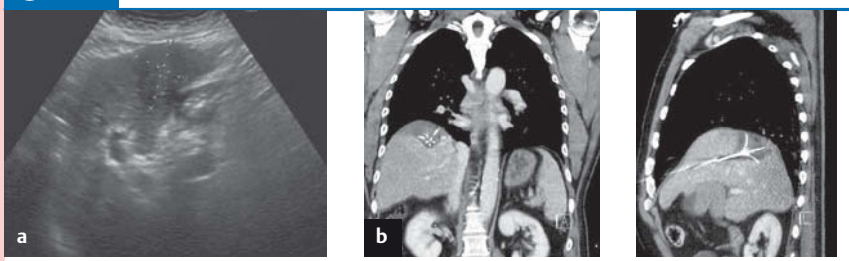
Klinik: Neben **unspezifischen Symptomen** weisen ein therapieresistenter Aszites, eine Varizenblutung infolge einer Pfortaderthrombose oder ein Hämoperitoneum auf das HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose hin.

Klinik: Druck im rechten Oberbauch, subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und Inappetenz sind **unspezifische Symptome**, Ikterus ein Spätsymptom. Die Symptome sind zumeist von der oft zugrunde liegenden Leberzirrhose überlagert. Nicht selten weist erst ein therapieresistenter Aszites oder eine Ösophagusvarizenblutung bzw. ein Hämoperitoneum auf das HCC hin.

Diagnostik: Ein **Alpha-1-Fetoproteinspiegel** von 200–300 ng/ml gilt als diagnostisch wegweisend. Sonografie mit Feinnadelpunktion und Kontrastmittelsonografie und in zweiter Linie Angio-CT, MRT oder Laparoskopie sichern die Diagnose (Abb. **F-1.23**).

Diagnostik: Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis des onkofetalen Antigens **Alpha-1-Fetoprotein**, das allerdings auch bei Embryonalzelltumoren (Hodentumoren), der akuten und chronischen Hepatitis sowie der Leberzirrhose erhöht sein kann. Werte über 200–300 ng/ml gelten als weitgehend beweisend und können ohne histologische Sicherung operativ angegangen werden. Der Tumor lässt sich sonografisch (mit Feinnadelpunktion) und mittels kontrastmittelgestützter Sonografie sichern. Nur bei nicht eindeutigem KM-Sono erfolgt ein Angio-CT oder MRT oder bei kleinen Oberflächenherden eine laparoskopisch-bioptische Abkärung (Abb. **F-1.23**).

F-1.23 Leberzellkarzinom (HCC)



Sonografischer und MRT-Befund bei HCC.
a Sonografischer Befund eines Leberzellkarzinoms (HCC) im linken Leberlappen (polyzyklischer echoarmer Rundherd).
b Computertomografisch gesteuerte Radiofrequenzablation eines subphrenisch gelegenen HCC. Der Herd wird punktiert und anschließend werden mehrere Nadeln schirmförmig ausgefahren. Anschließend erfolgt die Koagulation des Herdes.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **F-1.41** und Tab. **F-1.42**.

Differenzialdiagnose: Die Differenzialdiagnose umfasst neben Lebermetastasen eine Reihe von gutartigen (Tab. **F-1.41**) und malignen Tumoren sowie zystische Leberveränderungen, die in Tab. **F-1.42** aufgelistet sind.

F-1.42 Differenzialdiagnose der Lebertumoren

maligne Lebertumoren	zystische Leberveränderungen	weitere Leberveränderungen
▪ primäres hepatozelluläres Karzinom (HCC)	▪ biliäres Zystadenom	▪ Leberabszess
▪ cholangiozelluläres Karzinom	▪ multiple dysontogenetische Zysten	▪ Hämatom
▪ embryonales Hepatoblastom	▪ solitäre Leberzysten	
▪ Angiosarkom	▪ zystische Echinokokkose	
▪ Lebermetastasen		

Therapie: Leberteilresektion und -transplantation können nur **selten kurativ** eingesetzt werden. Als **Palliativmaßnahmen** gelten die Tumor-Chemoembolisation, eine Mikrowellenablation oder die Radiofrequenzablation.

Therapie: Die Art der Therapie wird vom Zustand des Patienten, der Leberfunktion und dem Ausmaß der Tumorerkrankung (Größe und Zahl der Herde, extrahepatische Manifestationen) abhängig gemacht (Barcelona Clinic Liver Cancer Staging). Eine **kurative** Therapie ist **selten** möglich; Leberteilresektion (bei solitären bzw. wenigen resektablen Herden und entsprechender Leberfunktion) und Lebertransplantation sind diesbezüglich neben lokalen ablativen Verfahren (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation) eines bis 2 cm großen Herdes die einzigen therapeutischen Alternativen. Die Lebertransplantation ist bei einem Herd (bis 3 cm Durchmesser) oder bei Vorliegen von bis zu 3 Herden (jeweils bis zu 1 cm Durchmesser) und fehlenden extrahepatischen Manifestationen indiziert.
Palliativ können eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine Radiofrequenzablation/Mikrowellenablation durchgeführt werden. Eine systemische Chemotherapie des HCC kann im metastasierten Stadium mit dem Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib in Einzelfällen zu einer geringen Lebensverlängerung führen.

Prognose: Tumorkachexie, Leberkoma und Blutung terminieren das Leben in wenigen Wochen bis Monaten.

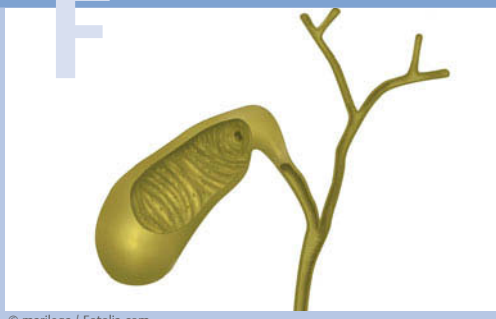
Prognose: Die meisten Patienten mit HCC versterben rasch an einer Tumorkachexie, einem Leberausfallskoma oder einer Varizenblutung. Die Überlebenszeit beträgt wenige Wochen bis Monate. In 80 % der Fälle ist der Tumor bei Diagnosestellung inoperabel. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unbehandelt bei < 5 %.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Gallenwege und Gallenblase

2.1 Anatomie 655
2.2 Physiologie 655
2.3 Diagnostische Methoden 656
2.4 Cholestase 659
2.5 Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege 660

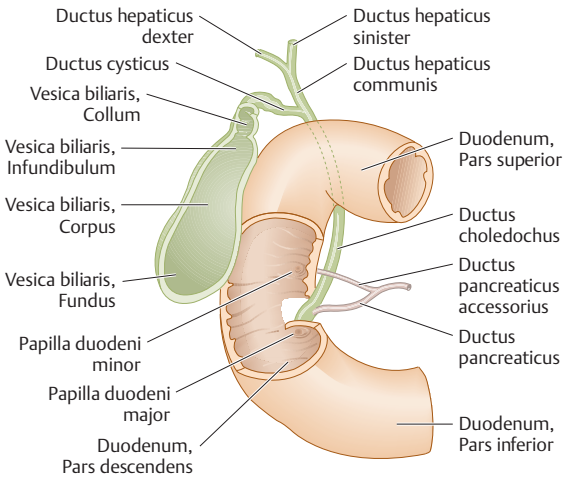


© marilega / Fotolia.com

2.1 Anatomie

Gallenblase: Die birnenförmige Gallenblase ist ca. 8–10 cm lang, liegt an der Unterseite der Leber (s. auch Abb. **F-3.1**) und überragt bei praller Füllung deren ventralen Rand. Die Gallenblase wird in Collum (nicht mit der Leber verwachsen), Corpus (breitflächig mit der Leber verwachsen) und Fundus (mit Peritoneum überzogen) unterteilt (Abb. **F-2.1**). Sie besitzt eine faltenbildende Schleimhaut zur Oberflächenvergrößerung mit Mikrovilli und Becherzellen; das gebildete Sekret dient dem Schutz der Schleimhaut vor Mazeration durch Gallenbestandteile. Eine Muskelschicht aus scherengitterartig angeordneten Muskelspiralen ermöglicht die Kontraktion der Gallenblase.

F-2.1 Anatomie der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege



Einteilung der Gallenblase und der Gallenwege.

Extrahepatische Gallenwege: Die beiden Ductus hepatici der Leber verlassen diese über die Leberpforte und vereinigen sich zum Ductus hepaticus communis, der nach Einmündung des Ductus cysticus aus der Gallenblase in den Ductus choledochus übergeht. Der Ductus choledochus verläuft hinter der Pars superior duodeni und dem Pankreaskopf weiter und mündet nach 6–8 cm, in ca. 80 % der Fälle gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus, in der Hinterwand der Pars descendens des Duodenums in der Papilla duodeni major (Papilla Vateri).
Die Wand des Gallengangs besteht aus glatter Muskulatur und ist mit einem hoch prismatischen Epithel mit Becherzellen ausgekleidet. Die Entleerung der Galle in das Duodenum wird durch den M. sphincter Oddi gesteuert, der sich an der Mündung in das Duodenum aus der glatten Muskulatur, die den Gallengang umgibt, bildet.

2.2 Physiologie

Galle besteht aus Gallensäuren, Phospholipiden, Gallenfarbstoff (Bilirubin) und Cholesterin, daneben enthält sie Elektrolyte, Schleim und Wasser.
Täglich werden ca. 600–700 ml **Lebergalle** sezerniert (80 % aus den Hepatozyten, 20 % aus Gallengangsepithelien). Viele aktive spezifische Transporter (z. B. Gallensäureexportpumpe BSEP [ABCB11: ATP binding cassette subfamily B 11], Pumpen zur Exkretion von konjugiertem Bilirubin [MRP2: ABCC 2], Cholesterin [ABCG 5/8] oder Phospholipiden [MDR3: ABCB11]) sitzen in der kanalikulären

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.1 Anatomie

Gallenblase: Die ca. 9 cm lange Gallenblase wird in Collum (nicht mit der Leber verwachsen), Corpus (breitflächig mit der Leber verwachsen) und Fundus (mit Peritoneum überzogen) unterteilt (Abb. **F-2.1**). Sie besitzt eine faltenbildende Schleimhaut zur Oberflächenvergrößerung.

F-2.1

Die **extrahepatischen Gallenwege** bestehen aus den D. hepatici, dem D. hepaticus communis, dem D. cysticus, der Gallenblase und dem D. choledochus, der in der Regel mit dem Pankreasgang in die Pars descendens duodeni in die Papilla duodeni major mündet.

Die Entleerung in das Duodenum wird durch den Sphincter Oddi gesteuert.

2.2 Physiologie

Täglich werden ca. 600 ml **Lebergalle** sezerniert. Während der Mahlzeiten fließt die Galle direkt in das Duodenum ab, in den interdigestiven Phasen fließt sie über den Ductus cysticus in die Gallenblase.

ne der Hepatozyten, die die Gallenkapillaren zwischen zwei Leberzellen bilden und durch die kontinuierliche Sekretion gallepflichtiger Substanzen den Gallefluss bewirken. Die Lebergalle gelangt über die Ductuli interlobularis in die Ductus hepatici. Während der Nahrungsaufnahme fließt die Lebergalle direkt in das Duodenum ab. In den interdigestiven Phasen ist der M. sphincter Oddi geschlossen, die Lebergalle fließt über den Ductus cysticus in die Gallenblase.

Blasengalle: Über eine Na^+-K^+-ATPase wird aktiv Na^+ aus der Blasengalle resorbiert, wodurch Wasser „nachgezogen" und die Galle eingedickt wird. In der Verdauungsphase wird die Blasengalle durch Gallenblasenkontraktion und unter Erschlaffung des Sphincter Oddi (durch Cholezystokinin und Vagusreiz) in das Duodenum entleert.

Blasengalle: Die Gallenblase hat ein Fassungsvermögen von ca. 50–60 ml. Sie besitzt eine hohe Resorptionskapazität für Wasser, die primär auf einen aktiven Na-Transport mittels Na^+-K^+-ATPase zurückzuführen ist. Durch diesen Mechanismus kann die Galle bis auf das 10-Fache konzentriert werden. Die eingedickte Blasengalle wird während der Mahlzeiten durch Cholezystokinin, das die Erschlaffung des Sphincter Oddi und die Kontraktion der Gallenblase bewirkt, entleert. Der N. vagus steigert zusätzlich die Aktivität der Gallenblase.

► Merke.

► Merke. Galle emulgiert Nahrungsfette, die dadurch für fettspaltende Enzyme besser zugänglich werden. Störungen der Galleproduktion oder des Galleflusses können, da Nahrungsfette nicht mehr ausreichend verdaut werden, daher zu Fettstühlen, sog. Steatorrhö (S. 679), führen.

► Exkurs.

► Exkurs. **Gallensäuren:** Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin gebildet. Zu den primären, d. h. direkt in der Leber synthetisierten, Gallensäuren zählen **Cholsäure** und **Chenodesoxycholsäure**. Sie werden in der Leber mit Glycin oder Taurin konjugiert und sind damit wasserlöslicher als unkonjugierte Gallensäuren. Mit entsprechenden Kationen bilden sie Gallensalze. Nach aktiver Sekretion in die Galle über den Gallensäuretransporter in der kanalikulären Membrandomäne der Hepatozyten gelangen sie in das Duodenum. Ein Teil der Gallensäuren wird im distalen Ileum bakteriell dehydroxyliert und in die sog. sekundären Gallensäuren Lithocholsäure und Desoxycholsäure umgewandelt.

Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren: Ein Großteil der Gallensäuren durchläuft bis zu 10-mal täglich den enterohepatischen Kreislauf, indem die sekundären Gallensäuren im terminalen Ileum beinahe vollständig resorbiert und via Pfortader wieder der Leber zugeführt werden. Über den Stuhl werden nur ca. 0,5 g Gallensäuren (des insgesamt 2–5 g umfassenden Gallensäurepools) ausgeschieden; diese müssen neu synthetisiert werden (s. o.).

2.3 Diagnostische Methoden

2.3.1 Sonografie/Endosonografie

2.3 Diagnostische Methoden

2.3.1 Sonografie/Endosonografie

Prinzip: Untersuchung am nüchternen Patienten. Füllung, Inhalt und Wandbeschaffenheit der Gallenblase können beurteilt werden. Die Dicke der Gallenblasenwand sollte < 4 mm, der Durchmesser des Ductus choledochus < 7 mm betragen.

Prinzip: Diese Untersuchungen sollten immer am nüchternen Patienten erfolgen, da die Gallenblase dann gefüllt und entfaltet ist. Die Schallwellen werden an den anatomischen Grenzflächen der Gallenblase und der Gallenwege reflektiert. Dadurch ist eine sonografische Beurteilung der Füllung, des Inhalts und der Wandbeschaffenheit der Gallenblase möglich. Die Beurteilung der Gallenwege, die bei Abflussbehinderungen gestaut und erweitert sind, ist intrahepatisch problemlos möglich, aber extrahepatisch oft durch Luftüberlagerungen eingeschränkt. Die Dicke der Gallenblasenwand sollte < 4 mm, der Durchmesser des Ductus choledochus < 7 mm (nach Cholezystektomie < 9 mm) betragen.

Bei der Endosonografie wird ein spezielles Endoskop mit einem an der Spitze des Gerätes eingebauten Ultraschallkopf bis ins Duodenum vorgeschoben. Insbesondere bei einer Choledocholithiasis oder bei Gallengangstumoren erlaubt die Endosonografie eine Diagnostik mit hoher Sensitivität.

Bei der Endosonografie wird ein spezielles Endoskop mit einem an der Spitze des Gerätes eingebauten Ultraschallkopf bis ins Duodenum vorgeschoben. Es stehen Radiärscanner mit 360°-rundum-Bild oder Sektorscanner zur Verfügung, die bei therapeutischen Eingriffen oder gezielten Punktionen zum Einsatz kommen, da hierbei der Weg der Punktionsnadel verfolgt werden kann. Insbesondere bei einer Choledocholithiasis oder bei Gallengangstumoren erlaubt die Endosonografie eine Diagnostik mit hoher Sensitivität.

Indikationen: Nachweis von Galleabflussbehinderungen (z. B. durch Tumoren) oder Entzündungen bei Vorliegen klinischer oder laborchemischer Zeichen. Die Endosonografie eignet sich besonders zur Beurteilung des Ductus choledochus.

Indikationen: Die Sonografie folgt als nichtinvasives Verfahren der klinischen Untersuchung zum Nachweis von Galleabflussbehinderungen (z. B. durch Gallengangssteine, Tumoren) oder Entzündungen (z. B. Cholezystitis), wenn klinische (Ikterus, Koliken) oder laborchemische Zeichen einer Galleabflussbehinderung vorliegen. Die Endosonografie eignet sich besonders zur Beurteilung des Pankreas, des Ductus choledochus und der Papillenregion (Konkremente, Stenosen, Tumoren).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.3.2 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP)

Prinzip: Mit einem oral eingeführten Seitblickduodenoskop wird die Papillenregion aufgesucht und die Papilla duodeni major (Papilla Vateri) mit einem Plastikkatheter sondiert. Röntgen-Kontrastmittel wird retrograd in den Pankreasgang und den Gallengang injiziert. Dies ermöglicht eine Röntgen-Kontrastdarstellung des Pankreasganges und des Gallengangsystems. Weniger invasiv und ohne Strahlenbelastung ist die Darstellung der Gallenwege und der Pankreasgänge durch die MRCP.

Indikationen: Die **ERPC** wird heute weniger zur Diagnostik und mehr zur **Therapie** von Gallengangs- und Pankreaserkrankungen eingesetzt. Sie dient somit seltener der Differenzialdiagnostik und fast immer der Therapie des Verschlussikterus, da es sich um ein invasives und gelegentlich mit Komplikationen behaftetes Verfahren handelt. Indikationen ergeben sich bei V. a. Gallengangsstein in der Abdomensonografie, Endosonografie oder MRCP, bei V. a. biliäre Pankreatitis, bei Cholangitis, zur Diagnostik der primär sklerosierenden Cholangitis bei nicht eindeutiger MRCP, bei erweitertem Gallengang in der Abdomensonografie und nach operativen Eingriffen an den Gallenwegen (Galleleckage, Gangerweiterung). Bei Vorliegen von Konkrementen wird die Papillenöffnung durch Papillotomie erweitert, um diese – wenn notwendig – nach Lithotripsie extrahieren zu können (Abb. **F-2.2**). Bei malignen oder benignen Stenosen kann ein Stent zur Dränage eingelegt werden.
Die **ERP** wird zunehmend seltener eingesetzt. Sie ist indiziert bei Pankreasgangfisteln, rezidivierenden Pankreatitisschüben unklarer Ursache, Unsicherheiten bei der nichtinvasiven Diagnostik der chronischen Pankreatitis, zur präoperativen Diagnostik, wenn die bildgebende Diagnostik mittels MRCP nicht aussagekräftig ist. Zur endoskopischen Therapie von Pankreasgangstenosen, -steinen oder -pseudozysten (S. 682) ist sie weiterhin unverzichtbar.

Komplikationen: Cholangitis und akute Pankreatitis stellen die Hauptkomplikationen der ERCP dar. Liegen gleichzeitig Pankreaspseudozysten oder Gangstenosen vor, können septische Komplikationen mit Abszessbildung entstehen, die durch eine Antibiotikaprophylaxe verhindert werden können. Die Häufigkeit einer Post-ERCP-Pankreatitis beträgt 1 %, in prospektiven Studien ca. 5 %. Die Gesamtkomplikationsrate liegt bei ca. 2,4 %, die Letalität bei < 0,1 %.

2.3.2 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP)

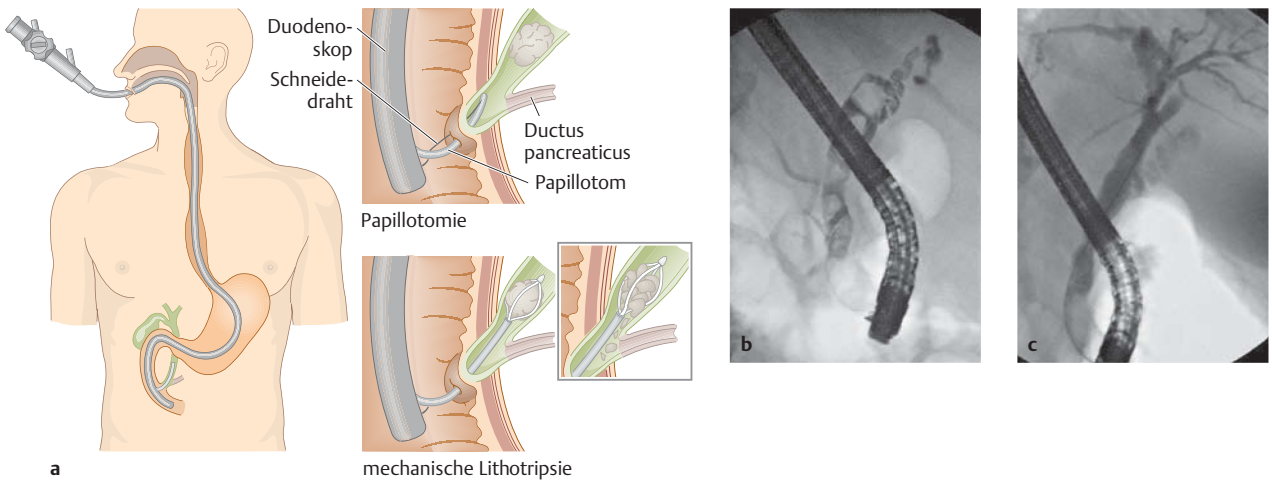
Prinzip: Mit einem Seitblickduodenoskop (ERCP) wird die Papilla Vateri eingestellt und mit einem Plastikkatheter sondiert, über den Kontrastmittel retrograd in den Pankreas- und/oder Gallengang injiziert wird. Unter Röntgendurchleuchtung wird die Füllung der Gänge verfolgt.

Indikationen: Die **ERCP** wird heute weniger zur Diagnostik und mehr zur **Therapie** von Gallengangs- und Pankreaserkrankungen eingesetzt: z. B. Dränage von Stenosen oder Entfernung von Gallengangssteinen (Abb. **F-2.2**). Die diagnostische ERCP ist weitgehend von der MRCP und Endosonografie ersetzt worden.

Die **ERP** ist insbesondere zur endoskopischen Therapie von Pankreasstenosen oder -steinen indiziert.

Komplikationen: Cholangitis und akute Pankreatitis stellen die Hauptkomplikationen der ERCP dar.

F-2.2 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP)



Therapeutische ERCP bei Choledocholithiasis.
a Schematische Darstellung der endoskopischen Untersuchung der Gallengänge, der endoskopischen Papillotomie und Steinextraktion mittels „Dormia-Körbchen" nach mechanischer Lithotripsie.
b Als Ursache der bei diesem Patienten vorliegenden akuten bakteriellen Cholangitis zeigt sich in der ERCP eine Choledocholithiasis.
c Die zahlreichen Steine konnten direkt durch eine endoskopisch durchgeführte Sphinkterotomie extrahiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Typische Befunde: Pankreas- oder Gallengangsteine zeigen sich als Kontrastmittelaussparung. Gangstrikturen und Gangsteine finden sich z. B. bei chron. Pankreatitis, Gangstenosen z. B. bei Tumoren und Pseudozysten.

Typische Befunde: Bei einer akuten biliären Pankreatitis findet sich ein biliäres Abflusshindernis (Steine, Gangstenosen). Bei einer chronischen Pankreatitis kommen Pankreasgangsteine und Strikturen zur Darstellung. Pankreaspseudozysten können eine Gangstenose verursachen. Weiterhin kommen Gallengangsstenosen z. B. bedingt durch Tumoren oder vernarbende Entzündungen (z. B. PSC) und Konkremente (Kontrastmittelaussparung) zur Darstellung.

2.3.3 Perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC)

2.3.3 Perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC)

Prinzip: In der rechten Axillarlinie wird die Leber in Lokalanästhesie subphrenisch punktiert, ein Gallengang in Seldinger-Technik sondiert und abschließend das Gallengangsystem kontrastiert, um Galleabflusshindernisse (Steine, Stenosen, Tumoren) zu lokalisieren.

Prinzip: In der rechten Axillarlinie wird die Leber in Lokalanästhesie subphrenisch punktiert und ein zur Sondierung geeigneter Gallengang aufgesucht. Der Gallengang wird in Seldinger-Technik sondiert und das Gallengangsystem durch langsame Injektion von Röntgen-Kontrastmittel in der Durchleuchtung dargestellt, um Galleabflusshindernisse (Steine, Stenosen, Tumoren) zu lokalisieren. Ist hierbei eine Passage des Hindernisses möglich, kann eine innere Galledränage (Stent, Yamakawa-Katheter) erfolgen. Bei nicht passierbaren Hindernissen muss die Galle nach außen abgeleitet werden (PTCD).

Indikationen: Diagnostik und Behandlung von Galleabflussstörungen.

Indikationen: Die PTC wird zur Diagnostik und Behandlung von Galleabflussstörungen eingesetzt, wenn eine ERCP nicht möglich ist. Alternativ zum perkutanen Zugang kann auch eine Dränage unter Einsatz der Endosonografie erfolgen, bei der ein biliärer Zugang transgastrisch oder transduodenal hergestellt wird.

Komplikationen: selten; z. B. biliäre und intraperitoneale Blutungen.

Komplikationen: Biliäre und intraperitoneale Blutungen, biliäre Peritonitis und Fistelbildungen zwischen Gefäßen und Gallengängen sind zu nennen, die aber nur selten auftreten.

2.3.4 Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP)

2.3.4 Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP)

Prinzip: Flüssigkeit in den Gallenwegen und im Pankreasgang wird signalreich abgebildet. Die übrigen Gewebe erreichen nur eine geringe Signalgebung. Daher sind i. v. Kontrastmittel für eine MRCP nicht erforderlich.

Prinzip: Die MR-Cholangiopankreatikografie (MRCP) bildet Flüssigkeit in den Gallenwegen und im Pankreasgang signalreich ab. Sie stellt Abflusshindernisse in den Gängen mit hoher Präzision dar, auch Ganganteile proximal von Verschlüssen. Die übrigen Gewebe erreichen nur eine geringe Signalgebung. Daher sind intravenöse Kontrastmittel für eine MRCP nicht erforderlich. Es können 2- und 3-dimensionale Bilder der Gangsysteme erzeugt werden, die fast die Auflösung der ERCP erreichen.

Indikation: Bei klinischem bzw. sonografischem V. a. Abflusshindernis in den Gallenwegen oder dem Pankreasgang, sofern eine ERCP mit therapeutischer Indikation nicht primär infrage kommt.

Indikation: Wenn klinisch und sonografisch Abflusshindernisse in den Gallenwegen oder dem Pankreasgang anzunehmen sind (Steine, Stenosen, Tumoren) und nicht primär eine ERCP mit therapeutischer Absicht infrage kommt, kann die MRCP als nichtinvasives Verfahren ohne Strahlenbelastung zum Einsatz kommen. Alternativ kann zur Klärung einer Choledocholithiasis primär eine Endosonografie und bei positivem Befund im Anschluss die ERC mit Steinentfernung erfolgen.
Aszites oder viele Zysten beeinträchtigen die Aussagekraft der MRCP. Sensitivität und Spezifität der MRCP wird wesentlich von der Magnetfeldstärke und der Einstellung der Untersuchungsparameter bestimmt.

Kontraindikationen: Ferromagnetische Implantate.

Kontraindikationen: Ferromagnetische Implantate (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Kochleaimplantate, Gelenkendoprothesen).

Typische Befunde: Darstellung von Veränderungen des Lumens des Pankreasganges und Gallengangsystems. Die Ursache einer Gangstenose (Tumor, Entzündung) kann differenzialdiagnostisch geklärt werden.

Typische Befunde: Veränderungen des Lumens des Pankreasganges und Gallengangsystems kommen exakt zur Darstellung, z. B. Stenosen durch narbige Strikturen bei chronischer Pankreatitis, tumorbedingte Gangstenosen, Erweiterung der Gallenwege bei Steinen oder tumorbedingten Stenosen, Erweiterung des Pankreasganges bei Pankreaskopftumoren oder chronischer Pankreatitis, durch Steine bedingte Aussparungen in beiden Gangsystemen. Die Ursache einer Gangstenose (Tumor, Entzündung) kann differenzialdiagnostisch geklärt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.4 Cholestase

► Definition. Retention von Gallenbestandteilen durch zu geringen oder fehlenden Abfluss von Galle in den Darm.

Formen:
- **Intrahepatische Cholestase:** Hepatozelluläre Exkretionsstörung mit Störung der Bilirubinausscheidung (und weiterer gallepflichtiger Stoffe) innerhalb der Leber.
- **Extrahepatische Cholestase:** Störung des Galleabflusses in den großen Gallengängen.

Ätiologie: s. Tab. **F-2.1**.

F-2.1 Ursachen der intra- und extrahepatischen Cholestase

intrahepatische Cholestase	
obstruktiv bedingt	▪ intrahepatische Tumoren oder Metastasen ▪ intrahepatische Gallensteine (Hepatikolithiasis) **selten:** ▪ Entzündung und Fibrose im Bereich der Portalfelder
nicht obstruktiv bedingt	▪ Fremdstoffe (Alkohol, Medikamente, Pilzgifte u. v. a.) ▪ kanalikuläre Transporterdefekte (angeboren oder erworben): – idiopathische Schwangerschaftscholestase – benigne oder progressive familiäre intrahepatische Cholestasen (PFIC Typ 1 und 2) – medikamentös oder hormonell (Östrogen) bedingte kanalikuläre Transporterhemmung ▪ Virushepatitis ▪ primär biliäre Cholangitis ▪ primär sklerosierende Cholangitis
extrahepatische Cholestase	
obstruktiv bedingt	▪ Cholelithiasis ▪ Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom ▪ Kompression der Gallenwege (Lymphknoten, Pankreastumor, Pankreaspseudozyste) ▪ Cholangitis, Pericholangitis ▪ Pankreatitis ▪ Parasiteninfektionen (z. B. Askaridiasis), Choledochuszyste, Duodenaldivertikel, Gallengangsatresie, Mirizzi-Syndrom, portale Cholangiopathie
nicht obstruktiv bedingt	▪ ischämisch (hereditäre hämorrhagische Teleangiektasien, traumatisch, postoperativ, protrahierte Schockzustände)

Klinik: Die führenden klinischen Symptome der Cholestase sind: **Ikterus, Pruritus, dunkler Urin** und **heller Stuhl**. Der (cholestatische) Ikterus ist auf einen Anstieg des (konjugierten) Bilirubins, der Pruritus auf einen Rückstau von Gallensäuren im Blut und deren Ablagerung in der Haut zurückzuführen. Der dunkle Urin resultiert aus dem vermehrten Übertritt von konjugiertem Bilirubin aus den Hepatozyten ins Blut, das es der renalen Ausscheidung zuführt. Die fehlende biliäre Ausscheidung der Gallebestandteile Urobilin und Sterkobilin, die normalerweise für die typische Stuhlfärbung verantwortlich sind, führt zu dem hellen Stuhl und weist auf ein extrahepatisches Galleabflusshindernis hin.

► Merke. Eine intrahepatisch bedingte Cholestase kann ohne Juckreiz und Stuhlentfärbung einhergehen, da die biliäre Ausscheidung von Gallensäuren bzw. Gallebestandteilen noch teilweise erhalten ist.

Diagnostik: Laborchemisch findet sich bei Vorliegen einer Cholestase klassischerweise eine **Erhöhung des direkten Bilirubins** und der sog. „Cholestaseenzyme" **alkalische Phosphatase** (AP) und **γ-GT**.
Ist die Cholestase obstruktiv bedingt, kann die Diagnose häufig bereits sonografisch gestellt werden. Die Ursache der posthepatischen Cholestase wird durch Endosonografie, ERCP oder MRCP ermittelt.

2.4 Cholestase

► Definition.

Formen:
- intrahepatische Cholestase,
- extrahepatische Cholestase.

Ätiologie: s. Tab. F-2.1.

Klinik: Führende Symptome der Cholestase sind: **Ikterus, Pruritus, dunkler Urin** und **heller Stuhl**.

► Merke.

Diagnostik: Im Labor sind **direktes Bilirubin, AP** und **γ-GT erhöht**. Meist kann eine Obstruktion bereits sonografisch nachgewiesen werden. Die Ursache der posthepatischen Cholestase wird mittels ERCP/MRCP/Endosonografie ermittelt, falls diese nach einer Abdomensonografie unklar bleibt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei obstruktiv bedingter Cholestase: Beseitigung des Abflusshindernisses. Bei nicht obstruktiv bedingter Cholestase: je nach Grunderkrankung.

Therapie: Bei der obstruktiv bedingten Cholestase sollte das Abflusshindernis möglichst endoskopisch oder chirurgisch beseitigt werden. Ein Ikterus durch Gallengangsteine wird endoskopisch (ERC) behandelt, nur bei Unmöglichkeit oder Misserfolg der endoskopischen Streinextraktion ist sehr selten eine operative Gallengangsrevision erforderlich. Die Therapie der nicht obstruktiv bedingten Cholestase richtet sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

2.5 Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege

2.5.1 Cholezystitis

► Definition.

► Definition. Akute oder chronische Entzündung der Gallenblasenwand, die in über 90 % der Fälle Folge eines Steinleidens ist.

Epidemiologie: Bei 5 % aller Cholezystektomien findet sich eine akute Cholezystitis, bei über 90 % aller Cholezystektomien finden sich Gallensteine. In 20 % handelt es sich um Solitärsteine.

Ätiopathogenese: Die **akute Cholezystitis** entsteht meist infolge einer Steineinklemmung; erst sekundär finden sich bei 50–70 % Darmkeime im Lumen. In 20 % der Fälle finden sich Anaerobier, sodass das seltene Bild der **Cholecystitis emphysematosa** entstehen kann.
Eine **steinfreie (akalkulöse) Cholezystitis** ist in der Regel Folge einer Durchblutungsstörung (z. B. durch Fasten, Immobilität, bei Intensivpatienten). Ihre Pathogenese ist noch nicht geklärt.

Bei der **chronischen Cholezystitis** ist die Gallenblasenwand durch rezidivierende Entzündungen verdickt; (bei Kalkeinlagerungen sog. **Porzellangallenblase**, Abb. **F-2.3c**).

Ätiopathogenese: Der **akuten Cholezystitis** liegt in der Regel eine Steineinklemmung mit Ausbildung eines Hydrops und lokaler Störung der Mikrozirkulation durch Wandüberdehnung zugrunde. Erst sekundär kommt es zur Keimbesiedlung (in 50–70 % sind zum Zeitpunkt der Operation Keime nachweisbar). Eine Sonderform stellt die seltene **Cholecystitis emphysematosa** bei Infektion durch Anaerobier dar. Eine **steinfreie (akalkulöse) Cholezystitis** ist in der Regel Folge einer Durchblutungsstörung. Diese tritt im Alter, durch Fasten, bei Immobilität, durch vaskuläre Veränderungen, bei Intensivpatienten (z. B. nach Verbrennungen oder Polytrauma) oder nach parenteraler Ernährung (Hyperalimentation) auf. Weitere begünstigende Faktoren sind Salmonellose und Immunsuppression. Die Pathogenese der steinfreien Cholezystitis ist noch nicht geklärt.
Die **chronische Cholezystitis**ist meist Folge rezidivierender Entzündungsschübe; sie ist gekennzeichnet durch eine deutliche Wandverdickung mit bindegewebigem Umbau der Muskulatur. Folge ist eine funktionslose Schrumpfgallenblase, in die Kalk eingelagert werden kann **(Porzellangallenblase**,Abb. **F-2.3c**).

Klinik: Typisch für eine **akute Cholezystitis** ist ein deutlicher Druckschmerz im rechten Oberbauch. Die Patienten klagen weiterhin über Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Kennzeichnend ist das **Murphy-Zeichen.**

Klinik: Für die **akute Cholezystitis** sind ein ausgeprägter Spontanschmerz, der länger als 6 Stunden bestehen bleibt, zusammen mit einem Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen als Ausdruck einer umschriebenen Peritonitis typisch (**Murphy-Zeichen**: Bei tiefer Inspiration stößt die entzündlich vergrößerte Gallenblase an die Finger der palpierenden Hand. Der dadurch ausgelöste Schmerz lässt den Patienten sofort die Inspiration beenden). Häufig kommt es begleitend zu Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Ikterus.
Die klinische Symptomatik der **chronischen Cholezystitis** ist schwächer ausgeprägt.

Komplikationen: Perforation, Gallensteinileus, Gallenblasenempyem und -gangrän.

Komplikationen: Zu den Komplikationen zählen die gedeckte oder freie Perforation, der Gallensteinileus, das Gallenblasenempyem, der Gallenblasenhydrops und die Gallenblasengangrän (s. auch Tab. **F-2.2**).

Diagnostik: Bei der **akuten Cholezystitis** imponiert **sonografisch** neben dem Steinleiden eine ödematöse Verdickung und Auflockerung der Wand (Wandschichtung, Abb. **F-2.3a**). Es besteht eine Leukozytose, ein CRP-Anstieg, eine BSG-Erhöhung und eine geringe Transaminasenaktivität.

Diagnostik: Besteht der klinische V. a. eine **akute Cholezystitis**, ist die **Sonografie** des Abdomens diagnostische Methode der Wahl. Neben den in der Regel nachweisbaren Gallenblasensteinen findet sich eine ödematöse Verdickung und Auflockerung der Gallenblasenwand (Wandschichtung) und ein perivaskuläres Begleitödem (Abb. **F-2.3a**). Steine stellen sich echogen (hell) dar mit Schallauslöschung hinter dem Stein (Schallschatten, Abb. **F-2.3b**). Das Labor zeigt eine Leukozytose, einen CRP-Anstieg und eine Senkungsbeschleunigung (BSG-Erhöhung), eine Zunahme der α_2- und β-Globuline und eine geringe Transaminasenaktivität. Bilirubin und Cholestaseenzyme können gelegentlich erhöht sein.

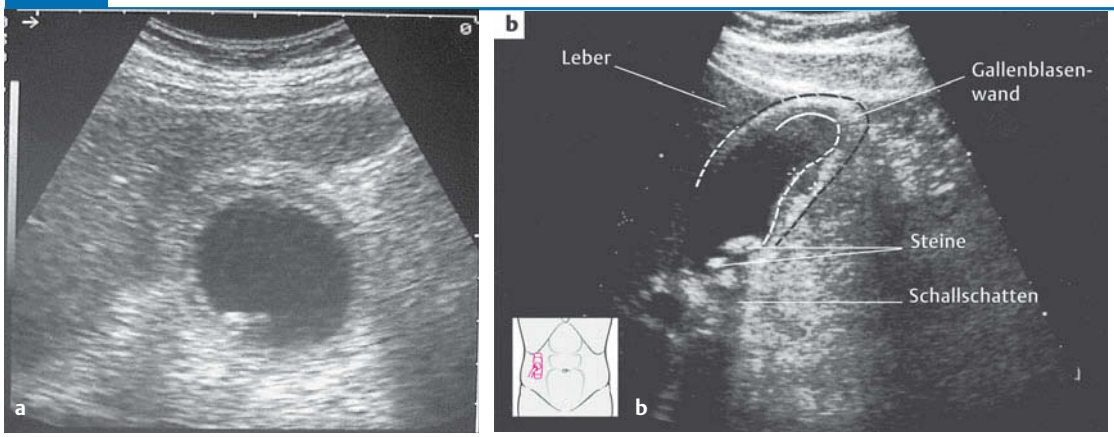
Bei der **chronischen Cholezystitis** findet sich sonografisch eine Wandverdickung (Abb. **F-2.3b**) oder Schrumpf- bzw. Porzellangallenblase (Abb. **F-2.3c**).

Bei der **chronischen Cholezystitis** zeigt sich sonografisch eine deutlich fibrös verdickte Gallenblasenwand (Abb. **F-2.3b**) oder eine narbig geschrumpfte Gallenblase bzw. eine Porzellangallenblase (Abb. **F-2.3c**). Die laborchemischen Entzündungszeichen fehlen in der Regel.
Eine ERCP ist bei V. a. eine zusätzlich bestehende Choledocholithiasis indiziert, eine CT nur bei unklarem Sonografiebefund oder Tumorverdacht weiterführend.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-2.3 Akute und chronische Cholezystitis





Sonografische Befunde bei akuter Cholezystitis und Cholezystolithiasis und makroskopisches OP-Präparat einer chronisch-entzündlich veränderten Gallenblase bei Steinen.

a Akute Cholezystitis mit sonografisch gut sichtbarem Ödem der Gallenblasenwand (charakteristische Dreischichtung im Sonogramm) und kleinen Steinen ohne sichtbaren Schallschatten.

b Chronische Cholezystitis mit Wandverdickung bei Cholezystolithiasis. (aus: Delorme S., Debus J.: Duale Reihe Sonographie, Thieme; Stuttgart 2005)

c Porzellangallenblase: aufgeschnittenes Operationspräparat. Stark vernarbte und verkalkte Wandung mit zahlreichen Konkrementen. (aus: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)

Differenzialdiagnose: Hier ist an Gallenkoliken bei Cholelithiasis, eine akute Appendizitis, ein Ulkusleiden, eine Pankreatitis, eine akute Porphyrie und eine rechtsseitige Pyelonephritis bzw. Nephrolithiasis zu denken.

Therapie: Unter oraler Nahrungskarenz und parenteraler Ernährung, der Gabe von Spasmolytika, Analgetika und einer systemischen Antibiose, klingt die **akute Cholezystitis** in der Regel rasch ab. Da fast immer ein Steinleiden besteht, wird die Cholezystektomie bereits innerhalb den ersten 72 Stunden nach Diagnosestellung angestrebt. Die **chronische Cholezystitis** stellt eine Indikation zur Elektiv-Cholezystektomie dar.

Prognose: Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass die Letalität der Frühoperation nur unwesentlich über der eines Elektiveingriffes liegt. Gangrän und Perforation mit galliger Peritonitis erhöhen das Operationsrisiko jedoch deutlich, besonders hoch ist es bei der akalkulösen Cholezystitis ischämischer Genese.

► Merke. Chronische Cholezystitis und Porzellangallenblase sind Risikokonditionen für die Entstehung eines Gallenblasenkarzinoms. Insbesondere die Porzellangallenblase rechtfertigt eine prophylaktische Cholezystektomie.

Zum Postcholezystektomie-Syndrom (S. 665).

Differenzialdiagnose: Gallenkoliken bei Cholelithiasis, akute Appendizitis, Ulkusleiden, Pankreatitis, Porphyrie, rechtsseitiges Nierenleiden.

Therapie: akuten Cholezystitis: orale Nahrungskarenz, parenterale Ernährung, Gabe von Spasmolytika, Analgetika und Antibiotika; gefolgt von einer Frühoperation. Die **chronische Cholezystitis** wird elektiv operiert.

Prognose: Die Letalität der Frühoperation liegt nur unwesentlich über der eines Elektiveingriffes. Gangrän und Perforation mit galliger Peritonitis verschlechtern die Prognose deutlich.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.5.2 Cholelithiasis

▶ Definition.

▶ Definition. Bildung von Cholesterin- oder Pigmentsteinen in Gallenblase (Cholezystolithiasis), Gallengang (Choledocholithiasis) oder intrahepatischen Gallenwegen (Hepatolithiasis).

Epidemiologie: 50 % der Frauen und 35 % der Männer weisen autoptisch Gallensteine auf; in 90 % liegen Cholesterinsteine, in 10 % Pigmentsteine vor.

Epidemiologie: Etwa 50 % der Frauen und 35 % der Männer weisen laut Sektionsstatistiken zum Zeitpunkt des Todes eine Cholelithiasis auf. In 90 % handelt es sich dabei um Cholesterin-, in 10 % um Pigmentsteine (= Bilirubinsteine), zum Teil um sekundär verkalkte Mischsteine.

Ätiopathogenese: Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, genetische Faktoren, Übergewicht, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Erkrankungen des terminalen Ileums, Gravidität, Hämolyse und Östrogentherapie.

Ätiopathogenese: Prädisponierende Faktoren für die Ausbildung von Cholesterin- oder Mischsteinen sind höheres Lebensalter, Ernährung, weibliches Geschlecht, Adipositas, genetische Faktoren, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Erkrankungen des terminalen Ileums (z. B. Morbus Crohn), Gravidität und die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder clofibrathaltiger Medikamente. Hämolytische Anämien und eine Leberzirrhose begünstigen die Bildung von Pigmentsteinen.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Cholesterin– und Pigmentsteine** (Abb. **F-2.4c**, Abb. **F-2.4d**). **Cholesteringallensteine:** Nicht wasserlösliche Bestandteile der Galleflüssigkeit (z. B. Cholesterin) werden durch Bildung gemischter Mizellen mit Gallensäuren und Phospholipiden in Lösung gehalten. Eine Störung dieses Gleichgewichts führt zu einer Erhöhung des lithogenen Index und zur Auskristallisation von Cholesterin um einen Nidationspunkt (z. B. Bakterien oder Schleimflocken). Neben der Cholesterinübersättigung der Galle, der eine gesteigerte Cholesterinsynthese in der Leber zugrunde liegt, spielen eine Hypomotilität der Gallenblase mit verlängerter Verweildauer der Galle (z. B. während der Schwangerschaft, bei längerer parenteraler Ernährung oder „Abmagerungskuren") und eine Verminderung des Gallensäurepools durch verminderte Synthese (bei Leberzirrhose) oder ein erhöhter Gallensäureverlust (Störung des enterohepatischen Kreislaufs bei Ileitis terminalis) eine Rolle bei der Steinentstehung.
Pigmentsteine: Bilirubin als Abbauprodukt des Häms wird an Albumin gebunden zur Leber transportiert, in den Hepatozyten glukuronidiert und als wasserlösliches Diglukuronid in die Gallenkanälchen sezerniert. Bei z. B. chronischer Hämolyse fällt vermehrt Bilirubin an, dies kann zur Ausbildung sog. schwarzer Pigmentsteine führen. Die Dekonjugation von Bilirubin durch bakterielle Enzyme bei Gallenwegsinfektionen führt zur Ausfällung und Bildung von braunen Pigmentgallensteinen. Braune Pigmentsteine entstehen häufiger bei Galleabflussbehinderung und Infektion der Gallenwege (z. B. Caroli-Syndrom, Gallengangsstenosen, PSC).

Klinik: 50 % aller Gallensteine sind symptomlos und werden zufällig entdeckt. Gelegentlich finden sich uncharakteristische rechtsseitige, postprandiale Oberbauchbeschwerden.

Koliken entstehen bei Steineinklemmung im Zystikus- oder Papillenbereich, der rechtsseitige Oberbauchschmerz strahlt dann in die rechte Schulter und Halsseite aus.

Klinik: Über 50 % aller Gallensteinträger verspüren keine Symptome. Der „stumme" Gallenstein wird zufällig anlässlich einer Ultraschall- oder Röntgenuntersuchung (verkalkte Steine) entdeckt. Manche Patienten klagen über leichte postprandiale Oberbauchbeschwerden mit Völlegefühl, Aufstoßen, Meteorismus und Fettintoleranz.
Eine Steineinklemmung im Ductus cysticus oder im Bereich der Papilla Vateri führt zu Koliken mit Schmerzen im rechten Oberbauch und Epigastrium mit Ausstrahlung in den Rücken oder in die rechte Schulter und Halsseite (Headsche Zone). Es handelt sich um gut erinnerliche Schmerzattacken von mehr als 15 Minuten Dauer. Die Koliken können mit Übelkeit und Brechreiz einhergehen.

Komplikationen: s. Tab. **F-2.2**.

Komplikationen: Mögliche Komplikationen zeigt Tab. **F-2.2**.

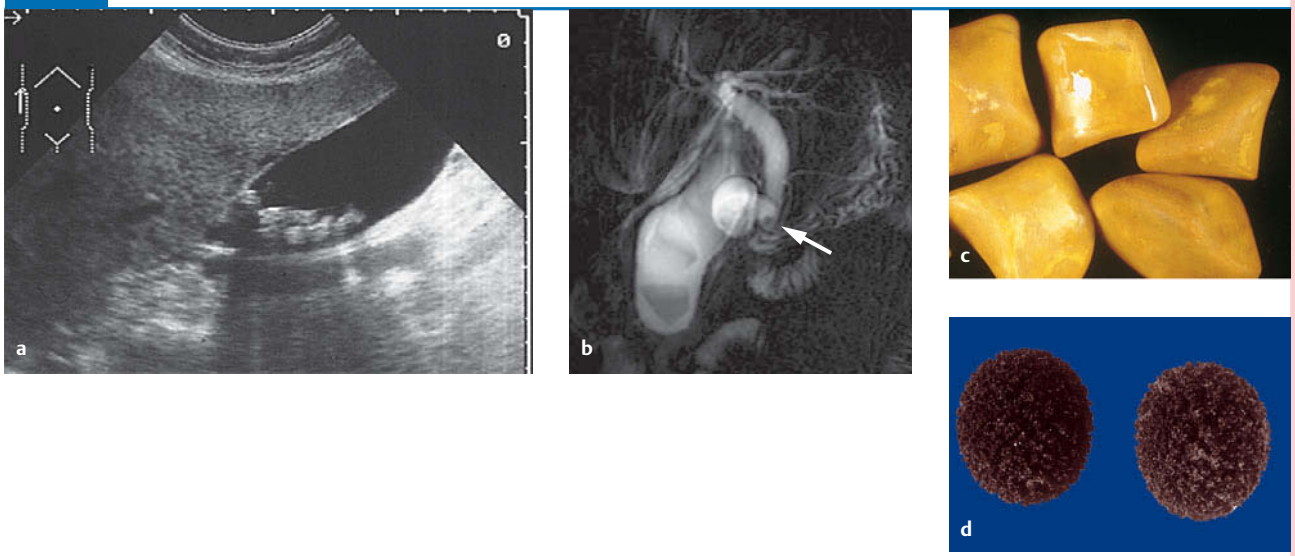
F-2.2 Mögliche Komplikationen der Cholelithiasis

mögliche Komplikation	ausgelöst durch	wegweisende Untersuchung
▪ akute Cholezystitis	meist Steineinklemmung	Sonografie und Labor
▪ chronische Cholezystitis	rez. Entzündungsschübe	Sonografie
▪ Gallenblasenhydrops	Verschluss des Ductus cysticus	Sonografie
▪ Gallenblasenempyem	akute bakterielle Cholezystitis	Sonografie, Labor (Entzündungszeichen)
▪ biliäre Pankreatitis	Galleabflussbehinderung im Ductus choledochus	Sonografie, Labor (Entzündungszeichen), CT
▪ freie Steinperforation	Steinperforation in die freie Bauchhöhle	Röntgen-Abdomen: Aerobilie
▪ Gallensteinileus	Steinperforation in den Darm mit/ohne Ileus; Einklemmung des Steins im Duodenum (Bouveret-Syndrom)	Röntgen-Abdomen: Spiegelbildungen
▪ Mirizzi-Syndrom	Druck der steingefüllten Gallenblase auf den Ductus choledochus, insbesondere nach gedeckter Perforation	ERCP

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-2.4 Gallenblasensteine



a Gallenblasensteine (Cholezystolithiasis) mit Schallschatten im Sonogramm.
b MRCP bei Cholezystolithiasis (mindestens 3 große Steine) und ein kleines präpapilläres Konkrement (Pfeil) im Ductus choledochus.
c Cholesterinsteine.
d Schwarze Pigmentsteine.

(c, d aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H. E.: Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

Diagnostik: Die unkomplizierte **Cholezystolithiasis** geht in der Regel ohne pathologische Laborbefunde einher. Verfahren der Wahl zum Nachweis von Gallenblasensteinen ist die **Sonografie**, mit der sich Gallensteine in über 95 % nachweisen lassen, wobei immer auch die Gallenblasenwand auf chronisch-entzündliche Veränderungen (Wandverdickung) hin untersucht werden sollte.

Diagnostik: Verfahren der Wahl zum Nachweis von **Gallenblasensteinen** ist die **Sonografie**.

Werden sonografisch Steine anlässlich eines abdominalen Screenings gefunden, muss zunächst geklärt werden, ob es sich um asymptomatische (stumme) oder symptomatische Steine handelt (Abb. **F-2.5**).

Werden sonografisch Steine gefunden, muss geklärt werden, ob diese symptomatisch sind (Abb. **F-2.5**).

Die **ERC** ist zum Nachweis einer **Cholezystolithiasis** nur bedingt verwertbar, da häufig nur unzureichend Kontrastmittel in die Gallenblase fließt. **ERC** und ggf. **PTC** (S. 657) haben ihre Indikation in erster Linie zur Therapie einer mit anderen diagnostischen Verfahren gesicherten **Choledocholithiasis**. Hierfür sind Endosonografie oder MRCP besonders geeeignet. Bei sonografisch (transabdominaler Ultraschall) bereits nachgewiesener Gallengangserweiterung und hoher Wahrscheinlichkeit für einen Gallengangstein kann die ERCP auch sofort zum Einsatz kommen. Versagt die ERCP bei fehlender Erreichbarkeit oder Sondierbarkeit der Papille, wird die PTC eingesetzt.

ERC und PTC (S. 657) haben ihre Indikation in erster Linie zur Therapie und nicht zum Nachweis einer **Choledocholithiasis**. Zur Diagnostik sind weniger invasive Verfahren wie Endosonografie oder MRCP besser geeignet.

Möglichkeiten der Gallensteindifferenzierung: Eine Differenzierung der chemischen Steinzusammensetzung ist **sonografisch nur bedingt** möglich. Die **CT** erlaubt eine Unterscheidung: Pigmentsteine sedimentieren am Boden der Gallenblase, während kleine Cholesterinsteine in der Galle schweben (Aufnahme im Stehen) (Abb. **F-2.4**). Die CT kommt bei dieser Indikation selten und nur bei unklaren Sonografiebefunden zum Einsatz.

Möglichkeiten der Gallensteindifferenzierung: In der **CT** schweben kleine Cholesterinsteine in der Galle, während Pigmentsteine am Gallenblasenboden sedimentieren (Abb. **F-2.4**).

Die **Röntgendarstellung** (Abdomenübersicht) kann röntgendichte, kalkhaltige Pigmentsteine nachweisen sowie eine Aerobilie (bei Steinperforation) aufdecken. Eine intravenöse oder orale Kontrastmittelgabe zur Gallenblasendarstellung wird heute durch den Ultraschall ersetzt.

Die **Röntgenuntersuchung** kann röntgendichte kalkhaltige Pigmentsteine sowie eine Aerobilie nachweisen.

Differenzialdiagnose: Rechtsseitige Oberbauchbeschwerden können auch durch ein Nierensteinleiden, eine Lebererkrankung, einen Hinterwandinfarkt, ein Pankreaskarzinom, eine chronische Pankreatitis, eine sklerosierende Cholangitis, ein Ulkusleiden oder eine entzündliche, tumoröse oder funktionelle Darmerkrankung hervorgerufen werden. Vor einer Cholezystektomie sollte daher bei nicht eindeutiger Befundlage eine Gastroskopie zum Ausschluss eines Ulkusleidens durchgeführt werden.

Differenzialdiagnose: Zu denken ist an ein Ulkusleiden, eine Pankreatitis, eine Lebererkrankung, ein Nierensteinleiden, einen Dickdarmprozess und einen Hinterwandinfarkt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Der klinisch **stumme Gallenblasenstein** bedarf keiner Therapie. Stumme **Gallengangsteine** müssen endoskopisch entfernt werden.

Therapie: Der klinisch **stumme Gallenblasenstein** bedarf in der Regel keiner Behandlung, da er nur in 20 % der Fälle im Laufe von 10–15 Jahren symptomatisch wird. Eine Cholezystektomie bei asymptomatischen Steinen ist nur in Ausnahmefällen (bei Porzellangallenblase, evtl. bei sehr großen Steinen > 3 cm, gleichzeitig vorhandenen Adenomen > 1 cm Größe oder im Rahmen von großen abdominellen Eingriffen) indiziert. **Gallengangsteine** müssen dagegen immer entfernt werden (ERC, EPT). Bei **symptomatischen Gallenblasensteinen** besteht Handlungsbedarf, da es häufig zu rezidivierenden Beschwerden kommt oder Komplikationen auftreten. Zu Beginn der Therapie sollte über mindestens 24 h Nahrungskarenz eingehalten werden. **Leichte Gallenkoliken** lassen sich durch Spasmolytika (z. B. Buscopan) kupieren; auch Nitropräparate wirken spasmolytisch (z. B. Nitrolingual). Peripher wirkende Analgetika wie z. B. Diclofenac helfen gegen leichtere Schmerzen. Bei **schweren Koliken** kann der Einsatz von Pethidin (z. B. Dolantin) plus Butylscopolamin erforderlich werden. Finden sich Entzündungszeichen, ist die Gabe von Antibiotika erforderlich (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure).

Gallenkoliken erfordern den Einsatz von i. v. Spasmolytika und/oder Analgetika, bei Entzündungszeichen die Gabe von Antibiotika.

► Merke.

► Merke. Mit Ausnahme des Pethidin können Morphinderivate einen Spasmus des Sphincter Oddi auslösen.

▪ **chirurgische Maßnahmen der Steinentfernung:**
Sobald die Akutsymptomatik abgeklungen ist, sollten die Gallenblasensteine entfernt werden (Abb. **F-2.5**).

▪ **chirurgische Maßnahmen der Steinentfernung:**
Sobald die Akutsymptomatik abgeklungen ist, sollten die Gallenblasensteine entfernt werden (Abb. **F-2.5**). Methode der 1. Wahl ist die **laparoskopische Cholezystektomie**. Eine konventionelle Cholezystektomie wird durchgeführt, wenn eine laparoskopische Operation technisch nicht möglich ist.

► Merke.

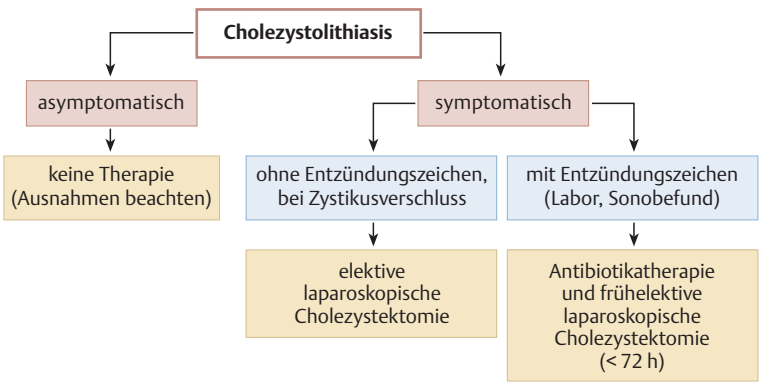
► Merke. Symptomatische Gallenblasensteine werden in der Regel durch eine laparoskopische Cholezystektomie, Gallengangsteine werden endoskopisch entfernt, s. ERC und EPT (S. 657).

► Merke.

► Merke. Vor Durchführung einer Cholezystektomie sollte bei V. a. einen Gallengangstein eine ERC zur Entfernung von Gallengangskonkrementen erfolgen (therapeutisches Splitting). Zudem sollte präoperativ eine ÖGD veranlasst werden, um ein Ulkusleiden auszuschließen, das eigentliche Ursache der Beschwerden sein kann.

⊙ F-2.5

⊙ F-2.5 **Therapeutisches Vorgehen bei Cholezystolithiasis**



Algorithmus zur Therapie bei Cholezystolithiasis.

▪ **konventionelle Methoden der Steinentfernung:**

▪ **konventionelle Methoden der Steinentfernung:**

► Merke.

► Merke. Voraussetzung aller konservativen Maßnahmen zur Beseitigung von Gallensteinen ist eine funktionsfähige Gallenblase.

Orale Cholelitholyse: Sie ist bei Ablehnung oder Kontraindikationen einer endoskopischen oder operativen Behandlung indiziert.

Orale Cholelitholyse: Wegen der geringen Patientenbelastung laparoskopischer Operationen und der technischen Weiterentwicklung der endoskopischen Gallensteinentfernung wird eine Litholyse aufgrund der langen Behandlungsdauer und bei hohen Rezidivraten nur noch selten durchgeführt. Eine **Indikation** ist bei Ablehnung oder Kontraindikation einer endoskopischen oder operativen Behandlung bzw. bei hohem Operationsrisiko gegeben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Röntgennegative Cholesterinsteine ≤ 0,5 cm Durchmesser, die zwar leichte Symptome, aber noch keine Komplikationen verursachen, können durch **orale Zufuhr von Gallensäuren** mit Ursodesoxycholsäure (z. B. Ursofalk) aufgelöst werden.
Kontraindikationen sind Cholezystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, Lebererkrankungen, entzündliche ulzeröse Magen-Darm-Erkrankungen, V. a. Gallenblasenkarzinom und Schwangerschaft.
Die Lyseraten liegen nach ca. 2-jähriger Behandlungsdauer bei 50–60 %, die Rezidivraten bei 40 %.
Die **extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)** hat sich aufgrund der schlechteren Langzeitergebnisse gegenüber der laparoskopischen Cholezystektomie nicht bewährt. Sie wird heute nicht mehr empfohlen.

Bei leichten Symptomen ohne Komplikationen können Cholesterinsteine < / = 0,5 cm mit Ursodesoxycholsäure behandelt werden.

Die **ESWL** zur Therapie von Gallenblasensteinen kann heute nicht mehr empfohlen werden.

Prognose: Die Letalität der Cholezystektomie liegt, abhängig vom Alter des Patienten, zwischen 0,5 und 3 %. Bei ⅓ der Patienten persistieren die Beschwerden nach Cholezystektomie. Man spricht von einem sog. **Postcholezystektomie-Syndrom**. Dieses gibt es jedoch im eigentlichen Sinn nicht, da die Beschwerden bei korrekter Diagnose und Therapie nicht weiterbestehen. Ursachen einer Beschwerdepersistenz sind: Choledochusteilresektion, belassener Zystikusrest, Narbenstenose oder Choledochustumor, Papillensklerose. Daneben können postoperativ neu aufgetretene abdominale Erkrankungen ursächlich sein oder präoperativ vorhandene funktionelle Beschwerden, die fälschlicherweise auf ein symptomatisches Gallenblasensteinleiden zurückgeführt wurden.

Prognose: Die Letalität der Cholezystektomie liegt bei 0,5–3 %. Bei ⅓ der Patienten persistieren die Beschwerden postoperativ (sog. **Postcholezystektomie-Syndrom**); mögliche Ursachen hiefür sind z. B. belassener Zystikusrest, Narbenstenose, Papillensklerose oder funktionelle Beschwerden bei initial nicht symptomatischem Gallensteinleiden.

2.5.3 Cholangitis

2.5.3 Cholangitis

▶ Definition. Bakterielle Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Ursache ist ein komplettes oder inkomplettes Abflusshindernis in den Gallenwegen, in Verbindung mit einer bakteriellen Infektion, die in der Regel durch einen Stein bedingt ist. Die Häufigkeit der bakteriellen Cholangitis korreliert daher eng mit der Prävalenz des Gallensteinleidens (Cholezysto-Choledocholithiasis). Seltenere Ursachen der akuten bakteriellen Cholangitis können Tumoren, eine biliodigestive Anastomose oder ein peripapilläres Duodenaldivertikel sein.
Über die Einwanderung von Darmkeimen kommt es zu einer aszendierenden Infektion; als Erreger kommen in erster Linie Keime wie E. coli, Proteus, Klebsiellen und Enterokokken infrage, seltener Anaerobier wie z. B. Clostridien oder Bacteroides. Die lymphogene oder hämatogene Ausbreitung spielt nur eine untergeordnete Rolle.

Ätiopathogenese: Abflussstörungen im Bereich der ableitenden Gallenwege führen häufig zu einer aszendierenden bakteriellen Infektion. Daher korreliert die akute bakterielle Cholangitis eng mit der Prävalenz des Gallensteinleidens.

Erreger sind primär Darmkeime wie E. coli, Klebsiellen oder Enterokokken.

▶ Merke. Ein Galleabflusshindernis führt zur Stase, Stase fördert Entzündung, Entzündung fördert Stase, sodass sich ein Circulus vitiosus ergibt.

▶ Merke.

Klinik: Die Erkrankung ist durch die sog. **Charcot-Trias** gekennzeichnet: rechtsseitige kolikartige Oberbauchschmerzen, Ikterus und Fieber. Das Fieber beginnt mit Schüttelfrost und persistiert entweder als Kontinua oder verläuft intermittierend (septische Temperaturen). Zumeist besteht eine Hepatomegalie, der rechte Oberbauch ist deutlich druckschmerzhaft bis hin zu einer lokalen Abwehrspannung.

Klinik: Kennzeichnend ist die sog. **Charcot-Trias**: rechtsseitige, z. T. kolikartige Oberbauchschmerzen, Ikterus und Fieber.

Komplikationen: Eine akute eitrige Cholangitis kann Ausgangspunkt einer gramnegativen Sepsis sein. Die Infektion kann auf das angrenzende Lebergewebe übergreifen; die Ausbildung eines Leberabszesses ist möglich. Eine chronisch rezidivierende Cholangitis kann in seltenen Fällen zur sekundären biliären Zirrhose führen.

Komplikationen: Die akute eitrige Cholangitis kann zu einer gramnegativen Sepsis sowie einem Leberabszess und die chronische Cholangitis seltener zu einer sekundären biliären Zirrhose führen.

Diagnostik: Typische **Blutbildveränderungen** sind: Leukozytose mit ausgeprägter Linksverschiebung, erhöhte BSG, Anstieg von CRP, der Cholestaseparameter (AP, γ-GT, Bilirubin) sowie der Transaminasen. Blutkulturen sind häufig positiv; sie sollten während des Fieberanstiegs entnommen werden.
Die **Sonografie** dient dem Nachweis erweiterter Gallenwege und Ausschluss eines Leberabszesses. Mittels **ERC** (S. 657) lässt sich in der Regel die Ursache der Abflussstörung nachweisen und bei der häufig vorliegenden Choledocholithiasis gleich durch eine endoskopische Sphinkterotomie mit Steinextraktion beseitigen (s. Abb. **F-2.2**). Ist die ERC nicht durchführbar (z. B. häufiger nach Billroth-II-Operation, Duodenalstenose), kommt die **PTC** (S. 658) zum Einsatz. Die **Endosonografie** und MRC weisen präpapilläre Konkremente und distale Choledochusstenosen mit hoher Sensitivität nach.

Diagnostik: Leukozytose, BSG-Erhöhung, Anstieg von CRP, der Cholestaseparameter und der Transaminasen sind typisch. Blutkulturen sind im Status febrilis abzunehmen.

Sonografie und **ERC** (S. 657) zeigen die anatomische Situation der Abflussstörung, die im Falle einer Choledocholithiasis durch eine endoskopische Papillotomie mit Steinextraktion saniert werden kann (s. Abb. **F-2.2**). Die **Endosonografie** und MRC können präpapilläre Konkremente und distale Choledochusstenosen nachweisen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Die **PSC** und **sekundär sklerosierende Cholangitiden** werden mittels serologischer Parameter sowie ERC oder MRCP diagnostiziert.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch müssen insbesondere die **primär sklerosierende Cholangitis (PSC)** und **sekundär sklerosierende Cholangitiden** (Autoimmunpankreatitis) unterschieden werden. Die PSC wird anhand des ERC- oder MRCP-Befundes diagnostiziert. Sekundär sklerosierende Cholangitiden werden anhand spezieller Kriterien und serologischer Parameter (Serum-IgG4 oft erhöht) abgegerenzt.

Therapie: Bis zur operativen oder endoskopischen Beseitigung der Abflussstörung benötigt der Patient Analgetika und Spasmolytika, eine parenterale Ernährung sowie eine Breitspektrumantibiose bis nach dem operativen Eingriff.

Therapie: Kurativ ist nur die operative oder endoskopische Beseitigung der Abflussstörung. Bis dahin benötigt der Patient Analgetika und Spasmolytika, eine parenterale Ernährung sowie eine perioperative antibiotische Therapie (Cephalosporine wie Ceftriaxon oder Ampicillin/Sulbactam). Benigne oder maligne Stenosen werden bei Cholangitis im Rahmen einer Notfall-ERC durch einen Plastikstent überbrückt, sodass der Galleabfluss wiederhergestellt wird. Nützlich ist die Anzüchtung von Keimen aus einer während der ERC gewonnen Galleprobe, die Auskünfte über das Resistenzspektrum des Erregers gibt.

▶ Merke.

▶ Merke. Je ausgeprägter die Cholestase und je höher das Bilirubin, desto weniger werden Antibiotika in die Galle sezerniert. Deshalb sollte möglichst eine umgehende Beseitigung des Abflusshindernisses erfolgen.

Prognose: Günstig, sofern das Abflusshindernis rasch beseitigt werden kann. Bei Sepsis hohe Letalität.

Prognose: Sofern das Galleabflusshindernis rasch beseitigt werden kann, ist die Prognose günstig. Kommt es zur Ausbildung einer gramnegativen Sepsis mit Schock, ist die Letalität hoch.

Seltene Gallengangserkrankungen

Caroli-Syndrom: angeborene intrahepatische zystische Gallengangserweiterung, die zu rezidivierenden Entzündungsschüben führen können.
Choledochuszysten: langsam zunehmende Erweiterung des Gallengangs auf Gallenblasengröße, die zu einem Druckschmerz im rechten Oberbauch und ggf. zur Pankreatitis führt.
Choledochozele: prolabierte Choledochusmukosa im Papillenbereich.

Seltene Gallengangserkrankungen

Caroli-Syndrom: angeborene intrahepatische zystische Gallengangserweiterung mit der möglichen Ausbildung intrahepatischer Gallensteine, die zu rezidivierenden Entzündungsschüben und Koliken führen können.
Choledochuszysten sind durch eine langsam zunehmende Erweiterung des Gallengangs auf Gallenblasengröße gekennzeichnet. Fast immer bestehen auch Missbildungen im Bereich des Ductus pancreaticus. Im Vordergrund der Beschwerden steht ein Druckschmerz im rechten Oberbauch, eventuell rezidivierende Pankreatitiden. Es besteht ein erhöhtes Risiko für ein Gallengangskarzinom.
Bei einer **Choledochozele** prolabiert Choledochusmukosa im Papillenbereich ins Duodenallumen (DD: intraluminales Duodenaldivertikel), die Patienten sind i. d. R. beschwerdefrei.

2.5.4 Gallenblasenkarzinome

Epidemiologie: Etwa 1,5 % aller gastrointestinalen Tumoren betreffen Gallenblase und Gallenwege.

Ätiopathogenese: 95 % aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom sind Steinträger. Bei einem Teil der Patienten entsteht das Adenokarzinom aus einem Adenom der Gallenblase.

Klinik: Ein rasch zunehmender Ikterus ist meist Spätsymptom.

Diagnostik: Die Cholestaseparameter sind fast immer massiv erhöht. Sonografisch lässt sich ein intrahepatischer Aufstau und eine tumoröse Infiltration des Gallenblasenbettes nachweisen (Abb. **F-2.6**). MRCP und ggf. CT komplettieren die Diagnostik.

2.5.4 Gallenblasenkarzinome

Epidemiologie: Etwa 1,5 % aller gastrointestinalen Tumoren betreffen Gallenblase und -wege. Der Altersgipfel liegt um das 70. Lebensjahr. Frauen erkranken 4-mal häufiger als Männer.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet Adeno- und Plattenepithelkarzinome. 95 % aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom sind Steinträger, wobei unklar ist, ob sich das Karzinom auf dem Boden einer chronischen Cholezystitis entwickelt oder es sekundär zur Gallensteinbildung kommt. Bei einem Teil der Patienten scheint die Karzinogenese über ein benignes Adenom der Gallenblase (ähnlich beim Dickdarm) zu erfolgen.

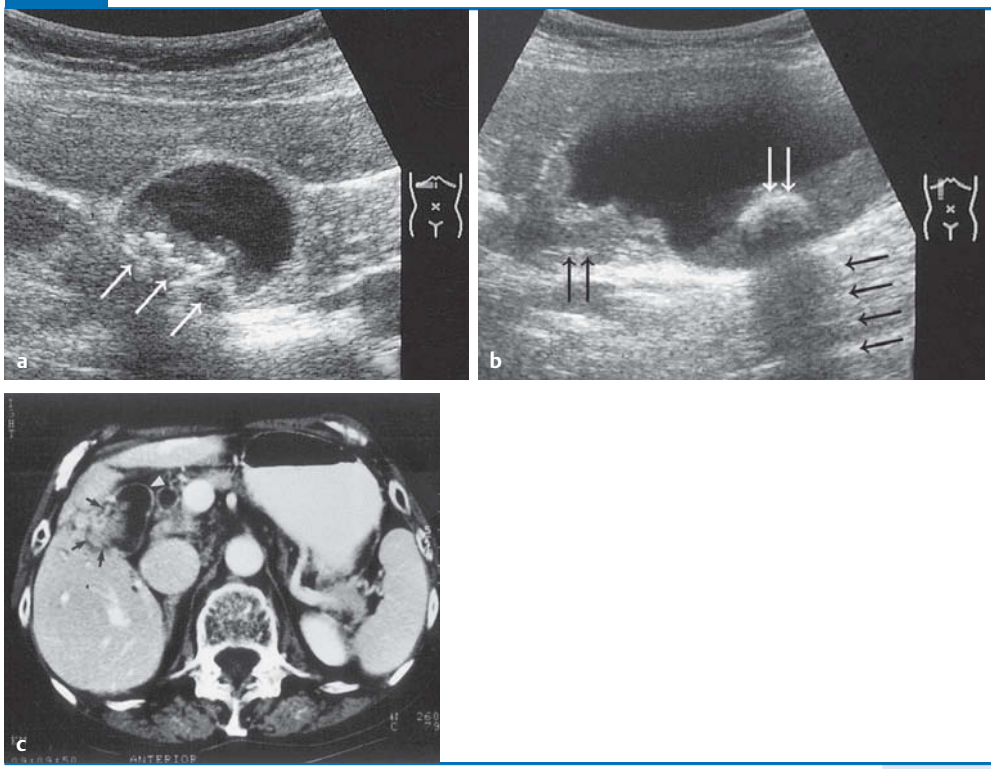
Klinik: Das Karzinom der Gallenblase macht sich zumeist erst in einem späten Stadium durch einen Verschlussikterus, Oberbauchbeschwerden und Gewichtsabnahme bemerkbar.

Diagnostik: In der Regel sind die Cholestaseparameter (AP, Bilirubin, γ-GT) massiv erhöht. Sonografisch lässt sich neben der Dilatation der intrahepatischen Gallengänge häufig auch eine tumoröse Infiltration des Gallenblasenbettes nachweisen (Abb. **F-2.6**). MRCP und ggf. CT komplettieren die Diagnostik, insbesondere auch unter dem Aspekt einer möglichen palliativen Therapie erfolgt eine ERC. Eine PTC wird durchgeführt, wenn die ERCP keine Dränage des Gallengangsystems ermöglicht.
In einem Teil der Fälle wird das Karzinom zufällig anlässlich einer Cholezystektomie gefunden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-2.6 Gallenblasenkarzinom, das auf die Leber übergreift



Sonografie und CT bei Gallenblasenkarzinomen.

a **Sonografisch** sind im rechten **Oberbauchquerschnitt** nur der Tumor und Gallesludge sichtbar (Pfeile).

b Im rechten **Oberbauchlängsschnitt** stellen sich Tumor (schwarzer Doppelpfeil) und Stein (weißer Doppelpfeil) mit Schallschatten (schwarze Pfeile) dar. Der Tumor überschreitet die Schichten der Gallenblasenwand und infiltriert die Leber im Gallenblasenbett.

c **CT** eines histologisch gesicherten Gallenblasenkarzinoms. Der kontrastmittelaufnehmende Tumor hat die Gallenblasenwand zur Leber hin überschritten (Pfeile). Die Dicke des tumorfreien Gallenblasenwandbereiches ist regelrecht (Pfeilspitze). (aus: Reiser M., Kuhn F. P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2011)

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose kommen alle Ursachen einer extrahepatischen Cholestase in Betracht (s. auch Tab. **F-2.1**). Pankreaskopf- und Gallengangskarzinome machen sich frühzeitiger durch einen Verschlussikterus bemerkbar. Das Pankreaskopfkarzinom und distal der Einmündung des Ductus cysticus gelegene Gallengangskarzinome bedingen eine massive Vergrößerung der Gallenblase, die tastbar wird (Courvoisier-Zeichen, s. u.). Gutartige Tumoren der Gallenblase sind selten (S. 668).

Differenzialdiagnose: Alle Ursachen einer extrahepatischen Cholestase kommen in Betracht (s. auch Tab. **F-2.1**). Pankreaskopf- und Gallengangskarzinome machen sich frühzeitig durch einen Verschlussikterus bemerkbar.

Therapie: In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Inoperabilität, selbst die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Hepatikojejunostomie) ist häufig nicht mehr möglich.
Als Palliativmaßnahme wird bei posthepatischem Ikterus bevorzugt endoskopisch (ERC) eine interne Galleableitung durch Implantation eines Plastik- oder selbstexpandierenden Maschendrahtstents (Abb. **F-2.7**) herbeigeführt. Gelingt dies nicht, wird perkutan drainiert (PTC). Behandlungsversuche mit Zytostatika (Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin) sind bei einigen Patienten mit einer Lebensverlängerung verbunden.

Therapie: Fast immer ist das Gallenblasenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperabel.

Als Palliativmaßnahme kommt eine externe und interne Galleableitung (Abb. **F-2.7**) infrage.

Prognose: Die Prognose ist infaust, die Patienten überleben zumeist nur wenige Monate. Selbst beim zufällig entdeckten Gallenblasenkarzinom sind 5-Jahres-Überlebende selten.

Prognose: Die Prognose ist infaust.

2.5.5 Gallengangskarzinome

2.5.5 Gallengangskarzinome

Epidemiologie: s. bei Gallenblasenkarzinom (S. 666). Chronisch entzündliche Gallengangsveränderungen bei PSC, Wurminfektionen oder zystischen Gallengangsveränderungen und ein HNPCC sind weitere Risikofaktoren, die die Entstehung eines cholangiolären Karzinoms (CCC) begünstigen.

Klinik: Bei den cholangiolären Karzinomen (CCC) wird zwischen intrahepatischen, perihilären und extrahepatischen Karzinomen unterschieden. Perihiläre und extrahepatische Gallengangskarzinome machen sich frühzeitig durch einen zumeist schmerzlosen **Verschlussikterus** bemerkbar, zu Leitsymptom Ikterus (S. 599) und Cholestase (S. 659). Dies gilt auch für den Klatskin-Tumor, der im Bereich der Hepatikusgabel lokalisiert ist (Tab. **F-2.3**). Das **Courvoisier-Zeichen** (Ikterus und tastbare schmerzlose, prallelastische Schwellung der Gallenblase) ist immer

Epidemiologie: wie Gallenblasenkarzinom. Weitere Risikofaktoren: chronisch entzündliche Gallengangsveränderungen bei PSC, Wurminfektionen oder zystischen Gallengangsveränderungen, HNPCC.
Klinik: Gallengangskarzinome machen sich frühzeitig durch einen **Verschlussikterus** bemerkbar. Das **Courvoisier-Zeichen** (Ikterus, schmerzlose Schwellung der Gallenblase) ist immer durch einen Tumor distal der Einmündung des Ductus cysticus in den Ductus choledochus bedingt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

mor distal der Einmündung des Ductus cysticus in den Ductus choledochus bedingt. Der Rückstau von Galle dilatiert die Gallenblase, ohne dass diese entzündlich verändert wäre. Die Obstruktion entsteht langsam, die Gallenblase wird allmählich erweitert und schmerzt nicht.

Diagnostik: Sonografie, CT und MRCP.

Diagnostik: Die Sonografie weist tumorbedingte Galleabflussbehinderungen nach. Lokalisation und Ausdehnung von Tumorstenosen werden durch die MRCP und ggf. ERCP festgestellt. Keines der verfügbaren bildgebenden Verfahren (Sonografie, CT, NMR) hat eine zufriedenstellende Sensitivität oder Spezifität beim cholangiolären Karzinom.

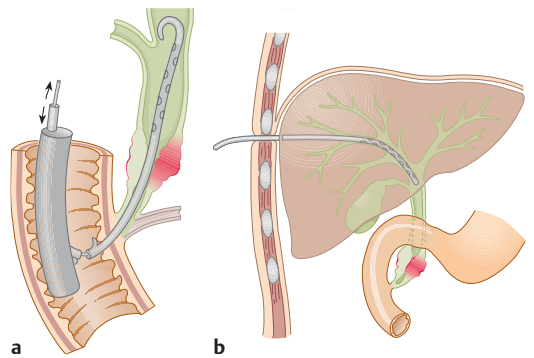
Differenzialdiagnose: Das Pankreaskopfkarzinom kann ebenfalls mit dem Courvoisier-Zeichen einhergehen. Zu möglichen Differenzialdiagnosen bei extrahepatischer Cholestase s. Tab. **F-2.1**.

Differenzialdiagnose: Das Pankreaskopfkarzinom kann ebenfalls mit dem Courvoisier-Zeichen einhergehen. Kleine Pankreaskopfkarzinome sind durch bildgebende Verfahren häufig nicht sicher von distalen Gallenwegskarzinomen zu differenzieren. Hierzu benötigt man die Histologie, die beim Pankreaskopfkarzinom erst postoperativ beurteilt werden kann. Zu möglichen Differenzialdiagnosen bei extrahepatischer Cholestase s. auch Tab. **F-2.1**.

Therapie: Die kurative Operation von Gallenwegstumoren ist anzustreben. Palliativ werden zur Erhaltung des Galleabflusses endoskopisch Stents platziert (Abb. **F-2.7**).

Therapie: Die operative Therapie des Tumors ist anzustreben. Die Operabilität der intrahepatischen und perihilären cholangiolären Karzinome (Klatskin-Tumoren) ist vom Stadium abhängig (Tab. **F-2.3**). Sie lassen sich zum Teil noch kurativ angehen, wobei meist eine ausgedehnte Segmentresektion und ggf. Hepatikojejunostomie oder auch Lebertransplantation erforderlich ist. Distale Gallengangskarzinome können mittels Whipplescher Operation behandelt werden. Bei nicht mehr operablen perihilären oder distalen Gallengangskarzinomen werden palliativ zur Erhaltung des Galleabflusses endoskopisch Stents platziert (Abb. **F-2.7**). Zudem kommen lokale Therapieverfahren (z. B. Chemoembolisation oder fotodynamische Therapie) zum Einsatz.

F-2.7 Endoskopische palliative Therapie von malignen Gallengangserkrankungen



Die Gallengangsdränage ist endoskopisch (**a**) und perkutan-transhepatisch (**b**) möglich. Bei der endoskopischen Stent-Implantation wird die tumorbedingte Stenose mit einem Führungsdraht sondiert, über den danach mithilfe einer Pusher-Sonde ein Gallengangsstent (Kunststoff oder Metallgeflecht) eingeführt wird. Kunstoffstents müssen wegen der Gefahr der Okklusion mit nachfolgender Cholangitis in 3-monatlichem Abstand endoskopisch gewechselt werden.

F-2.3

F-2.3 Stadieneinteilung der Klatskin-Tumoren nach Bismuth und Corlette

I	Tumor auf den Ductus hepaticus communis der Hepatikusgabel beschränkt.
II	Der Tumor erreicht die Hepatikusgabel.
III	Der Tumor stenosiert die Segmentabgänge des Ductus hepaticus dexter (IIIa) oder sinister (IIIb).
IV	Der Tumor stenosiert die sekundären Gallengangsverzweigungen rechts und links.

Prognose: Infaust im fortgeschrittenen Stadium.

Prognose: Klatskin-Tumoren in fortgeschrittenem Stadium sind häufig nicht mehr kurativ zu behandeln. Die Prognose ist infaust, die Patienten überleben meist nur wenige Monate.

2.5.6 Gutartige Gallenblasen- oder Gallengangstumoren

Gutartige Gallenblasen oder -gangstumoren sind selten. Meist handelt es sich um **Gallenblasenpolypen**.

2.5.6 Gutartige Gallenblasen- oder Gallengangstumoren

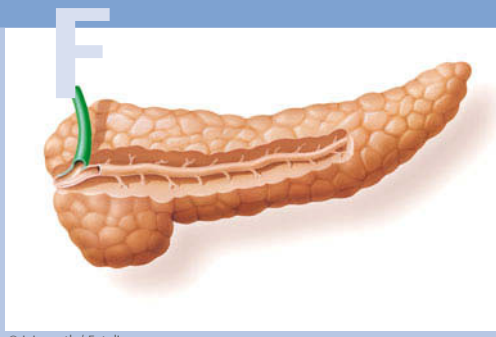
Benigne Tumoren sind selten, in erster Linie ist an **Gallenblasenpolypen** zu denken. Hierbei handelt es sich entweder um Cholesteatosen oder um Adenome. Die Polypen sind alle 6–12 Monate im Hinblick auf eine Größenzunahme zu kontrollieren. Sind sie > 1 cm, ist die Indikation zur Cholezystektomie gegeben (Adenom-Karzinom-Sequenz). Gallenblasenpolypen lassen sich von Gallensteinen dadurch unterscheiden, dass sie bei Änderung der Körperposition (z. B. Aufstehen) ihre Lage nicht ändern. Ferner rufen sie keine Schallauslöschung (Schallschatten) hervor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3 Pankreas

3.1 Anatomie 669
3.2 Physiologie 670
3.3 Diagnostische Methoden 670
3.4 Erkrankungen des Pankreas 672



© J. Lomoth / Fotolia.com

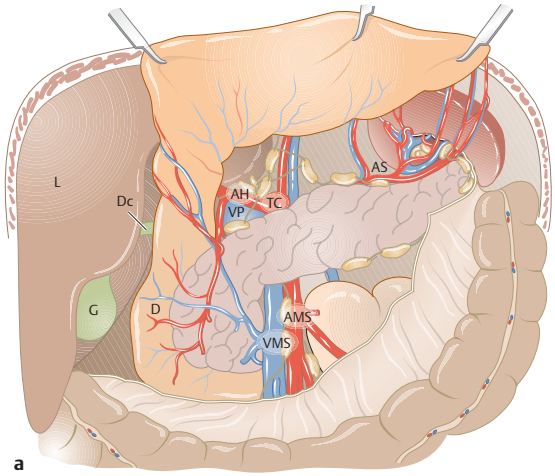
3.1 Anatomie

Das 15–23 cm lange Pankreas liegt retroperitoneal im Oberbauch an der dorsalen Wand der Bursa omentalis und kranial der Radix des Mesocolon transversum. Das S-förmig gekrümmte Organ wird in Kopf, Körper und Schwanz unterteilt. Der Pankreaskopf liegt in der C-förmigen Krümmung des Duodenums in Höhe des 2. LWK, der Pankreasschwanz reicht bis zum Milzhilus. Bedingt durch die embryologische Entwicklung aus einer dorsalen und ventralen Anlage hat das Pankreas zwei Ausführungsgänge. Der Hauptausführungsgang, der Ductus pancreaticus (Wirsungianus), durchzieht das gesamte Organ und mündet in der Regel gemeinsam mit dem Ductus choledochus an der Papilla duodeni major in die Pars descendens des Duodenums (Abb. **F-3.1**). Verlauf und Mündungsstelle (Papilla duodeni minor) des häufig rudimentär ausgebildeten Ductus pancreaticus accessorius (Santorini) unterliegt zahlreichen Variationen.

3.1 Anatomie

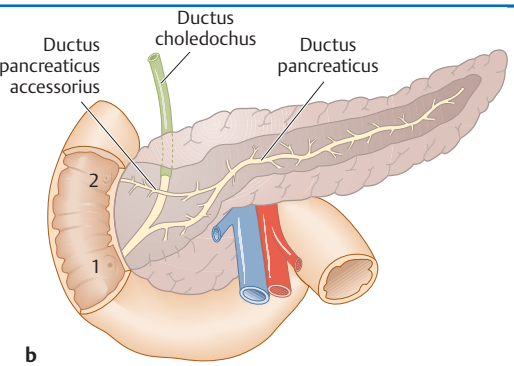
Das Pankreas liegt retroperitoneal im Oberbauch an der dorsalen Wand der Bursa omentalis, es wird in Kopf, Körper und Schwanz unterteilt. Der Pankreaskopf liegt in der C-förmigen Krümmung des Duodenums in Höhe des 2. LWK, der Pankreasschwanz reicht meist bis zum Milzhilus. Der Hauptausführungsgang, der Ductus pancreaticus, mündet meist gemeinsam mit dem Ductus choledochus an der Papilla duodeni major ins Duodenum (Abb. **F-3.1**).

F-3.1 Anatomie des Pankreas und Pankreasgangsystems



a

AH A. hepatica
AMS A. mesenterica superior
AS A. splenica
D Duodenum
Dc Ductus cysticus
G Gallenblase
L Leber
TC Truncus coeliacus
VMS V. mesenterica superior
VP V. porta



b

1 Papilla duodeni major, gemeinsame Mündungsstelle des Ductus pancreaticus (Wirsungianus) und des Ductus choledochus in das Duodenum.
2 Papilla duodeni minor, Mündungsstelle des Ductus pancreaticus accessorius (Santorini).

Topografische Lage des Pankreas und Anatomie des Pankreasgangsystems.

(aus: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)

3.1.1 Pankreasanomalien

Bei etwa 7 % der Bevölkerung findet sich ein **Pancreas divisum** (Abb. **F-3.2a**). Hierbei sind die dorsale und ventrale Anlage des Organs nicht zu einer Drüse verschmolzen (Fusionsanomalie), sodass keine Kommunikation zwischen dem Ductus Wirsungianus (ventrale Anlage) und dem Ductus Santorini (dorsale Anlage) besteht. Der Hauptgang mündet an der Nebenpapille. Beide Organsysteme können daher getrennt erkranken, wobei derzeit umstritten ist, ob diese Fusionsanomalie zu einer akuten oder chronischen Pankreatitis prädisponiert. Die Diagnose wird im Rahmen einer MRCP (Pankreashauptgang kreuzt den Gallengang) oder ggf. ERCP gestellt (Major- und Minorpapille sind getrennt zu sondieren).

Unter **Pancreas anulare** versteht man ein ringförmig das Duodenum umgreifendes Pankreas, meist im Bereich der Pars descendens duodeni (Abb. **F-3.2b**). Je nach Ausprägung resultiert eine Duodenalstenose mit entsprechender Symptomatik.

3.1.1 Pankreasanomalien

Bei ca. 7 % der Bevölkerung findet sich ein **Pancreas divisum** (Abb. **F-3.2a**), bei dem die dorsale und ventrale Anlage des Organs nicht zu einer Drüse verschmolzen sind (Fusionsanomalie).

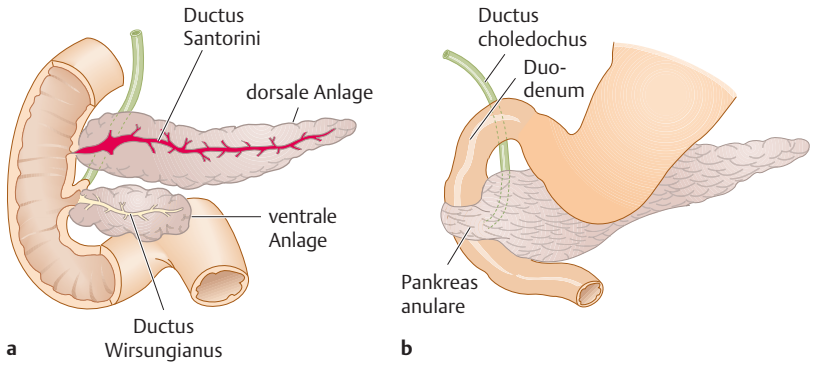
Das **Pancreas anulare** bezeichnet ein ringförmig das Duodenum umgreifendes Pankreas (Abb. **F-3.2b**). Es kann zu einer Duodenal-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-3.2

F-3.2 Pancreas divisum (a) und Pancreas anulare (b)



Anatomie bei Pankreas divisum und anulare.

a Pankreas divisum: Der Hauptgang mündet wegen der fehlenden embryonalen Verschmelzung von ventraler und dorsaler Pankreasanlage auf der Nebenpapille (Papilla duodeni minor) und kreuzt daher den Ductus choledochus. Die kleine ventrale Anlage mit rudimentärem Ductus Wirsungianus mündet zusammen mit dem Gallengang an der Hauptpapille (Papilla duodeni major).

b Pankreas anulare: Bei der Wanderung der ventralen Anlage des Pankreas in der frühen Entwicklungszeit umschlingt dieser Teil des Pankreas das Duodenum vollständig oder partiell und kann so eine Stenosierung verursachen.

In der Magenwand finden sich gelegentlich kleine ektope Pankreasanlagen ohne klinische Bedeutung.

3.2 Physiologie

Im **endokrinen Pankreasgewebe** (Langerhans-Inseln) werden v. a. die Hormone Insulin, Glukagon und Somatostatin gebildet. Vereinzelt kommen auch Zellen aus dem APUD-System, die pankreatisches Polypeptid (PP) oder vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) bilden, vor.

Die **exokrinen Zellen** sind in den Azini angeordnet. Hier werden **Enzyme** gebildet (Tab. **F-3.1**), deren Freisetzung hormonell durch Cholezystokinin-Pankreozymin und nerval (Vagus) gesteuert wird. In den Gangepithelien findet die Sekretion von Wasser und Elektrolyten statt.

Das Pankreas verfügt über eine endokrine und eine exokrine Funktion. Im exokrinen Gewebe finden sich verstreut zu Inseln zusammengefasste **endokrine Zellen** (**Langerhans-Inseln**), die aus A-Zellen (20 %; Glukagon), B-Zellen (75 %; Insulin) und D-Zellen (5 %; Somatostatin) zusammengesetzt sind. Vereinzelt sieht man auch aus dem APUD-System stammende Zellen, die pankreatisches Polypeptid (PP) oder vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) bilden. Diesen Zellen kommt bei der Bildung hormonproduzierender Tumoren (S. 685) der Bauchspeicheldrüse eine besondere Bedeutung zu.
Die **exokrinen Anteile** des Pankreas sind nach dem Prinzip einer azinösen Drüse aufgebaut. Täglich werden 1,5–2 l alkalischer Pankreassaft (pH ca. 8,5), bestehend aus Wasser, Ionen (v. a. HCO_3^- und Cl^-) und Verdauungsenzymen, gebildet. In den Gangepithelien findet die Sekretion von Wasser und Elektrolyten statt (hydrokinetische Funktion, stimulierbar durch Sekretin); die Enzymsekretion (Tab. **F-3.1**) wird hormonell (Cholezystokinin-Pankreozymin) und nerval (Vagus) gesteuert.

F-3.1

F-3.1 Pankreasenzyme

- **eiweißspaltende Enzyme:** Trypsinogen, Chymotrypsinogen A und B, Proteasen, Procarboxypeptidase A und B und Kallikreinogen
- **stärkespaltendes Enzym:** Amylase
- **fettspaltende Enzyme:** Lipase, Kolipase, Phospholipase A und Carboxyesterhydrolase
- **Bildung von Nukleasen:** Ribonuklease und Desoxyribonuklease

3.3 Diagnostische Methoden

3.3.1 Apparative Diagnostik

Sonografie und Endosonografie

Indikation: Indiziert bei V. a. Pankreatitis, Pankreaspseudozysten und -tumoren, Metastasen.

Indikation: Die Sonografie ist indiziert bei V. a. akute und chronische Pankreatitis, Pankreaspseudozysten, Pankreastumoren und Metastasen. Im Vergleich zur konventionellen Sonografie erreicht die Endosonografie durch die Nähe des Schallkopfes zum Organ eine höhere Auflösung, zudem können bei dieser Untersuchung gezielt Punktionen und therapeutische Eingriffe (Pseudozystendrainage) vorgenommen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Typische Befunde: Bei der **akuten Pankreatitis** finden sich ein echoarmes, druckschmerzhaftes, vergrößertes Organ, Flüssigkeitsansammlungen (Nekrosestraßen oder pankreatogener Aszites) sowie ggf. ein biliäres Abflusshindernis (z. B. erweiterter Gallengang bei Gallenstein). Komplikationen der akuten Pankreatitis (Pseudozysten, Pfortaderthrombose, Milztumor, Duodenalstenose) können zur Darstellung kommen.
Typische Befunde bei **chronischer Pankreatitis** sind eine Organvergrößerung oder narbige Schrumpfung, ein unregelmäßiges Echomuster, Erweiterung des Pankreasganges, Parenchymverkalkungen mit Schallschatten, Pankreasgangsteine sowie Pseudozysten.

Typische Befunde: akute Pankreatitis: Organvergrößerung, Druckschmerz, echoarmes Schallmuster, Flüssigkeitsansammlung (Nekrosestraßen, Aszites), ggf. Abflusshindernis. **chronische Pankreatitis:** Organvergrößerung oder narbige Schrumpfung, unregelmäßiges Echomuster, Erweiterung des Pankreasganges, Parenchymverkalkungen mit Schallschatten, Gangkonkremente, Pseudozysten.

Endoskopisch-retrograde-Cholangiopankreatikografie (ERCP)

Siehe hierzu ERCP (S. 657).

Endoskopisch-retrograde-Cholangiopankreatikografie (ERCP)
Siehe ERCP (S. 657).

Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP)

Siehe hierzu MRCP (S. 658).

Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP)
Siehe MRCP (S. 658).

Computertomografie (CT)

Indikationen: Die CT dient der differenzialdiagnostischen Abklärung unklarer Sonografiebefunde und dem Tumor-Staging. Bei schwerer akuter Pankreatitis ist die sonografische Beurteilung des Pankreas oft wegen Luftüberlagerung nicht möglich, sodass dann eine CT erfolgen sollte.

Typische Befunde: Nachweis von Zysten, Tumoren und Nekroseherden im Pankreas sowie Stenosen des Ductus choledochus durch Pankreaskopftumoren. Eine sichere Unterscheidung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom ist selten möglich.

Computertomografie (CT)

Indikationen: unklare Sonografiebefunde, Tumor-Staging.

Typische Befunde: Sensitiver Nachweis von Pankreaszysten, Tumoren, Nekrosen und Stenosen.

Feinnadelpunktion

Vorzugsweise erfolgt die Punktion von herdförmigen Veränderungen des Pankreasparenchyms zur Klassifizierung von soliden und zystischen Pankreastumoren oder bei V. a. eine autoimmune Pankreatitis wegen der kürzeren Punktionsstrecke endosonografisch. Dies gilt insbesondere für die histologische Sicherung von Pankreastumoren im nicht metastasierten Stadium, um Implantationsmetastasen zu vermeiden.
Seltene **Komplikationen** sind Blutung, Verletzung von Nachbarorganen und Infektionen.

Feinnadelpunktion

Wegen der kürzeren Punktionsstrecke erfolgt die Punktion zur Abklärung von Pankreastumoren endosonografisch.

Komplikationen: Blutung, Verletzung von Nachbarorganen, Infektionen.

3.3.2 Funktionsdiagnostik

Bei der Diagnostik der Bauchspeicheldrüse wird die Aktivität der **Amylase** oder **Lipase** in Körperflüssigkeiten (Serum, Urin, Exsudat, Aszites) bestimmt. Die Bestimmung der Lipase ist dabei wegen der besseren Spezifität und Sensitivität vorzuziehen. Beide Verdauungsenzyme werden bei Schädigung des Pankreas (Azinuszellen) in das Blut freigesetzt und renal ausgeschieden. Die Enzymaktivitäten unterliegen starken Schwankungen und geben nur grobe Hinweise auf den Schweregrad der Pankreasschädigung. Zum anderen kann die **exokrine Pankreasfunktion** durch eine Analyse der pankreasabhängigen Vorgänge im Darm erfasst werden (Tab. **F-3.2**). Hierbei werden direkte Sondentests von indirekten sondenlosen Tests unterschieden. Goldstandard ist der **direkte Sekretin-Test**, bei dem Pankreassekret nach hormoneller Stimulation des Pankreas gewonnen wird und verschiedene sezernierte Parameter quantifiziert werden. Die Sensitivität nichtinvasiver Funktionstests reicht nicht für die zuverlässige Diagnose einer leichten bis mäßigen exokrinen Pankreasinsuffizienz aus, sodass diese Tests diagnostisch wenig hilfreich sind. Eine schwere exokrine Pankreasfunktionsstörung korreliert sehr gut mit den morphologischen Veränderungen bei einer chronischen Pankreatitis. Im Zweifel kann der Effekt einer oralen Zufuhr von Pankreasfermenten auf die Steatorrhö diagnostisch verwertet werden.
Zu den **endokrinen Funktionstests** (S. 740), wie z. B. dem Glukosetoleranztest als klassische Untersuchung zur Testung des Inselzellapparates.

3.3.2 Funktionsdiagnostik

Zum einen kann die Aktivität der **Amylase** oder **Lipase** gemessen, zum anderen über Funktionstests die **exokrine Pankreasfunktion** erfasst werden (Tab. **F-3.2**).

Zu den **endokrinen Funktionstests** (S. 740).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-3.2 Tests zur Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion

Funktionstest	Durchführung	Bemerkungen
Sekretin-Test	Bei diesem Test wird nach i. v. Gabe des Hormons Sekretin mittels Duodenalsonde fraktioniert Bauchspeichel zur Analyse der hydrokinetischen (Wasser und Elektrolyte) Funktion der Bauchspeicheldrüse (Verdauungsenzyme) gewonnen. Zukünftig kann die pankreatogene Flüssigkeitssekretion nach Sekretingabe im NMR vielleicht quantifiziert werden.	Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität können bereits geringe Funktionseinbußen, die noch ohne klinische Auswirkungen sind, erfasst werden. Nur in wenigen Zentren verfügbar
Chymotrypsin- und Elastase-1-Bestimmung im Stuhl	Nichtinvasiver (sondenloser) Pankreasfunktionstest, bei dem die Enzyme Chymotrypsin bzw. Elastase im Stuhl bestimmt werden.	Diese Tests sind zum Screening auf eine chronische Pankreatitis nicht geeignet, da sie bei der Hälfte der Patienten falsch positiv ausfallen. Die Tests sind insbesondere bei flüssiger Stuhlkonsistenz nicht verwertbar.
Stuhlgewicht- und Stuhlfettgehalt	Bestimmung von Stuhlgewicht und Fettgehalt im Stuhl.	Pathologisch ist ein Stuhlgewicht von > 350 g/d (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gemittelt) bzw. eine Fettausscheidung > 7 g/d. Der Test spielt im klinischen Alltag keine wesentliche Rolle mehr.

3.4 Erkrankungen des Pankreas
3.4.1 Pankreatitis
Akute Pankreatitis

3.4 Erkrankungen des Pankreas

3.4.1 Pankreatitis

Akute Pankreatitis

▶ Definition.

▶ Definition. Der akuten Pankreatitis liegt eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse durch Autolyse zugrunde, die mit vorübergehenden Störungen der exokrinen und endokrinen Funktion einhergehen kann.

Epidemiologie: Pro 100 000 Einwohner werden 15–20 Fälle einer akuten Pankreatitis beobachtet.

Epidemiologie: Es erkranken 15–20 Einwohner von 100 000/Jahr in Mitteleuropa an einer akuten Pankreatitis. Bei Männern liegt der Altersgipfel zwischen dem 20. und 40., bei Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Cholezysto-(choledocho-)lithiasis und **Alkoholmissbrauch** sind die häufigsten Ursachen (Tab. **F-3.3**). Pathophysiologisch wirken oft verschiedene Faktoren zusammen: Sekretstau (z. B. Konkremente), Galle- oder Duodenalsaftreflux, Änderung der Sekretzusammensetzung (z. B. Alkohol), primäre Schädigung der Azini (z. B. Medikamente).

Ätiopathogenese: Zu den häufigsten Ursachen zählen die **Cholezysto-(choledocho-)lithiasis** (**akute biliäre Pankreatitis**) und **Alkoholmissbrauch**. In bis zu 30 % d. F. kann keine Ursache gefunden werden, andere Ursachen sind selten (Tab. **F-3.3**). Pathogenetisch wirken häufig verschiedene Pathomechanismen wie Sekretstau (z. B. Konkrement, Tumor), Reflux von Galle oder Duodenalsekret (z. B. hoher Ileus), eine Änderung der Sekretzusammensetzung (z. B. Alkohol, eiweiß- und fettreiche Mahlzeit, Hyperparathyreoidismus) und eine primäre Schädigung der Azini (z. B. Infektion, Medikamente, ERCP) zusammen.

F-3.3 Ursachen einer akuten Pankreatitis

häufige Ursachen	seltene Ursachen	
■ Gallenwegserkrankungen (50–60 %)	■ verschiedene Medikamente (z. B. Thiazide, Valproinsäure, Virustatika, Azathioprin)	■ Pankreasanomalien (Pancreas divisum)
■ Alkoholabusus (30–40 %)	■ Z. n. Bauchtrauma	■ Obstruktion der Papilla Vateri
■ idiopathisch (10–30 %)	■ Z. n. ERCP oder nach Abdominaloperationen	■ hereditär (autosomal-dominanter Erbgang, Punktmutation im Trypsinogen-Gen)
	■ Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperkalzämie, Hypertrigylzeridämie)	■ Begleitpankreatitis bei Virusinfektion (Mumps, CMV, Coxsackie-Viren)
	■ Systemerkrankungen (Lupus erythematodes, Sarkoidose)	
	■ autoimmune Pankreatitis	

▶ Merke.

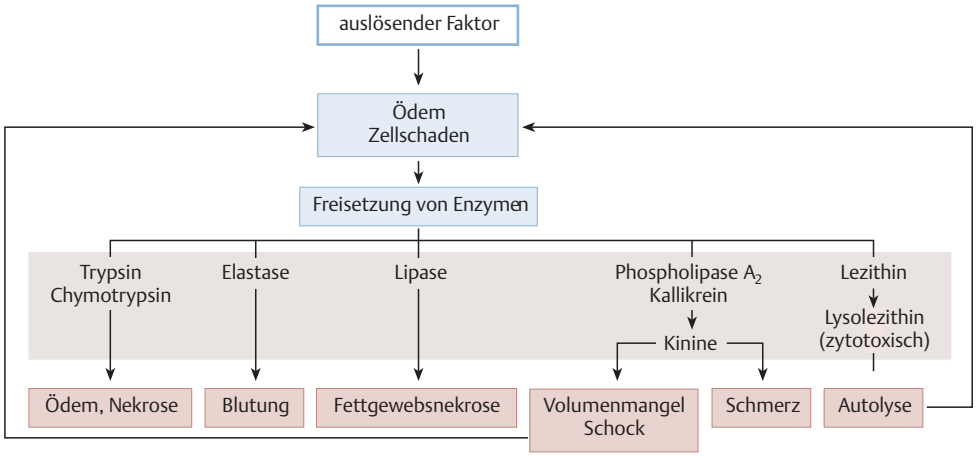
▶ Merke. Ursache der akuten Pankreatitis ist eine **Autodigestion der Bauchspeicheldrüse durch aktivierte Enzyme**, wobei Trypsin eine Schlüsselrolle zukommt (Abb. **F-3.3**).

Am Anfang steht ein Ödem mit deutlicher Organvergrößerung (**interstitiell-ödematöse akute Pankreatitis**); der Entzündungsprozess kann die Organgrenzen überschreiten und zu einer Kolliquationsnekrose des peripankreatischen Fettgewebes bis zur **hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis** führen (Tab. **F-3.4**), wobei bis zu 30 % des Blutvolumens verloren gehen können. Die Entwicklung eines hypovolämischen Schocks induziert eine renale und pulmonale Insuffizienz.

Initial findet sich ein Ödem mit Vergrößerung des Organs um das 2–3-Fache (**interstitiell-ödematöse akute Pankreatitis**). Der sich entwickelnde Zellschaden führt zur Freisetzung von Enzymen. Überschreitet der Entzündungsprozess die Organgrenzen und greift auf das peripankreatische Fettgewebe über, entstehen durch Einschmelzung Kolliquationsnekrosen. Durch Freisetzung von Lipase kommt es zu einer Verseifung der Fettsäuren mit Kalzium (Kalkspritzer). Die Nekrosen können sich weiter ausdehnen und letztlich zu einer **hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis** (Pankreasapoplexie) führen (Tab. **F-3.4**). Bedingt durch Gefäßarrosionen kann es zu Blutungen ins Retroperitoneum kommen, wobei bis zu 30 % des zirkulierenden Blutvolumens verloren gehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-3.3 Pathophysiologie der akuten Pankreatitis



F-3.4 Schweregrade der akuten Pankreatitis anhand pathophysiologischer Kriterien

Schweregrad		Häufigkeit
I	interstitiell-ödematöse akute Pankreatitis	ca. 80–90 %
II	akut nekrotisierende Pankreatitis mit Teilnekrosen	ca. 10–20 %
III	mit Totalnekrose (Letalität > 50 %)	

povolämischer Schock) können sich ein Nierenversagen und eine respiratorische Insuffizienz entwickeln.
Gefürchtet ist die Infektion der Nekrosen durch Anaerobier. Zumeist gehen die Nekrosen in **Abszesse** oder blande **Pseudozysten** über (Abb. **F-3.4**).

Klinik: Leitsymptom der akuten Pankreatitis ist der **heftige**, meist 8–12 Stunden nach einem opulenten Mahl oder einem Alkoholexzess einsetzende **epigastrische Schmerz**, der meist **gürtelförmig in den Rücken** ausstrahlt. Übelkeit und Erbrechen sind praktisch immer vorhanden, Meteorismus, Subileus oder Ileus sowie ein Temperaturanstieg gelten als Frühsymptome. Flüssigkeitsansammlungen kommen in Form eines pankreatogenen Aszites in der Bauchhöhle und als Pleuraergüsse im Pleuraspalt vor. Durch den entzündlich vergrößerten Pankreaskopf kann es zu einer Gallengangskompression kommen, die zu einem (meist passageren) **Ikterus** führt. Bei schweren Verläufen dominiert ein **Schockgeschehen** mit Auswirkungen auf Niere, Leber und Lunge sowie den Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie (Tab. **F-3.5**).

F-3.5 Symptome der akuten Pankreatitis

Symptome	Häufigkeit	Symptome	Häufigkeit
▪ gürtelförmige Bauchschmerzen	100 %	▪ Schock	30–50 %
▪ Schmerzausstrahlung in den Rücken	50 %	▪ Subikterus	30–50 %
▪ Übelkeit, Erbrechen	70–90 %	▪ Anurie, Oligurie	20 %
▪ paralytischer (Sub-)Ileus	70–80 %	▪ passagere Hypertonie	10–15 %
▪ prallelastische Bauchdeckenspannung („Gummibauch“)	60 %	▪ Enzephalopathie	10–15 %
▪ Aszites, Nekrosestraßen	50–70 %	▪ Hämatemesis, Meläna	5 %
▪ Fieber	40–50 %	▪ Pleuraerguss (meist linksseitig)	7–21 %

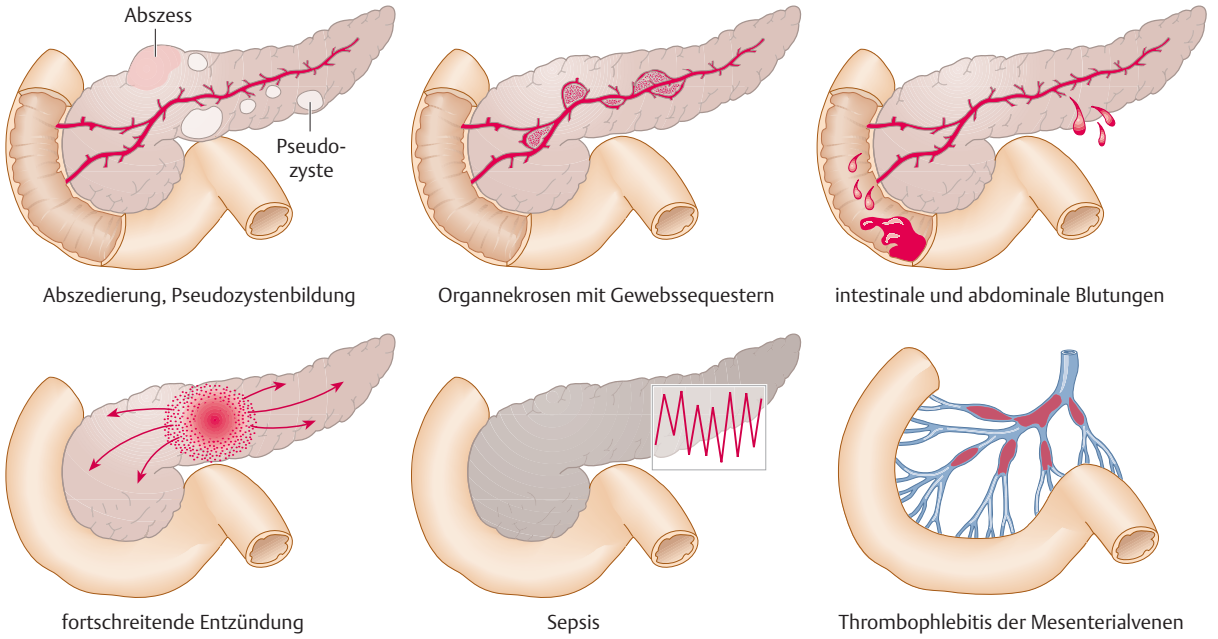
Komplikationen: Die möglichen Komplikationen bei akuter Pankreatitis zeigt Abb. **F-3.4**.

Gefürchtet ist die Nekroseninfektion durch Anaerobier. Meist gehen die Nekrosen in **Abszesse** oder **Pseudozysten** über.
Klinik: Leitsymptom der akuten Pankreatitis ist der **heftige**, meist 8–12 Stunden nach einem opulenten Mahl oder einem Alkoholexzess einsetzende **Schmerz im Epigastrium**, der oft **gürtelförmig in den Rücken** ausstrahlt. Bei schweren Verläufen dominiert ein **Schockgeschehen** (Tab. **F-3.5**).

Komplikationen: s. Abb. **F-3.4**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

F-3.4 Komplikationen der akuten Pankreatitis



lokale Komplikationen

- Pseudozysten
- bakterielle Superinfektion von Nekrosen (Anaerobier)
- Penetration in Nachbarorgane
- Arrosionsblutungen
- pankreatogener Aszites bei Fistelbildung
- Milz- und Pfortaderthrombose, Mesenterialvenenthrombose

systemische Komplikationen

- Kreislaufschock
- Verbrauchskoagulopathie
- Herzinsuffizienz
- respiratorische Insuffizienz
- akutes Nierenversagen
- metabolische Psychose, Koma
- paralytischer Ileus
- Hyperglykämie (meist passager)
- Hypokalzämie

Lokale, organbezogene und systemische Komplikationen bei akuter Pankreatitis.

Diagnostik: Abdominelle Schmerzen und eine auf das 3-Fache der oberen Norm **erhöhte Lipase** sichern die Diagnose.

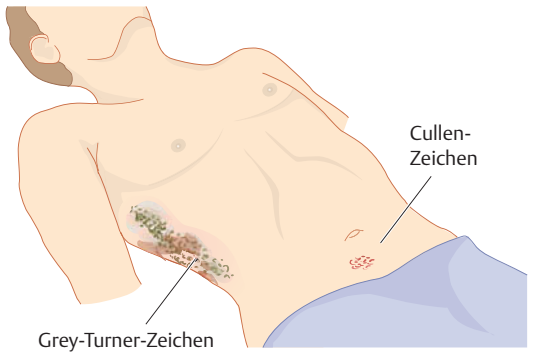
Tägliche Laborkontrollen sind erforderlich, um frühzeitig Komplikationen zu erkennen (Tab. **F-3.6**).

Diagnostik: Anamnese und körperliche Untersuchung erwecken den V. a. das Vorliegen einer akuten Pankreatitis. Eine elastische Bauchdeckenspannung **(„Gummibauch")** gilt als kennzeichnend. Freigesetzte Bradykinine führen zu einer **Rubeosis faciei,** selten hingegen sind periumbilikale Blutungen (Cullen-Zeichen) oder Einblutungen im Flankenbereich (Grey-Turner-Zeichen) (Abb. **F-3.5**) als Hinweise auf eine hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis. Neben klinischen Zeichen eines (Sub-) Ileus finden sich häufig linksseitige Pleuraergüsse.

Eine **Amylase-** oder **Lipaseerhöhung** im Serum auf mindestens das 3-Fache der oberen Norm (ON) bestätigen die Diagnose. Dabei ist die Lipase im Vergleich zur Amylase weitgehend pankreasspezifisch und hat eine längere Halbwertszeit im Serum. Eine Erhöhung der Amylase findet sich häufiger bei einer Reihe von anderen Erkrankungen (Niereninsuffizienz, akutes Abdomen, Parotitis etc.). Die Lipase ($\geq 3 \times$ ON) lässt daher eine sicherere Abgrenzung von pankreatogenen Bauchschmerzen gegenüber anderen Bauchschmerzen zu als die Amylase. Die Bestimmung beider Enzyme

F-3.5

F-3.5 Grey-Turner-Zeichen und Cullen-Zeichen bei akuter Pankreatitis



Das seltene Grey-Turner- und Cullen-Zeichen entsteht auf dem Boden von retroperitonealen oder peritonealen Einblutungen und Durchwanderung bis zur Subkutis (Ekchymosen) unter dem Einfluss freigesetzter Pankreasfermente bei akuter Pankreatitis. Die Hautbefunde weisen auf einen schweren Verlauf hin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

bietet keine höhere Sensitivität. Die Höhe der Enzymaktivitäten korreliert nicht mit dem Schweregrad der Pankreatitis. Die Labordiagnostik sollte möglichst frühzeitig nach Auftreten der Beschwerden erfolgen, da die Aktivität beider Enzyme im Verlauf sehr rasch abfällt.

Täglich sollten neben der obligaten Enzymdiagnostik auch harnpflichtige Substanzen, Elektrolyte, Blutbild, Gerinnungsstatus, Blutzucker, Gesamteiweiß, Cholestaseenzyme sowie der Säure-Basen-Haushalt überprüft werden, um frühzeitig Komplikationen zu erkennen (s. Tab. **F-3.6**).

F-3.6 Prognostisch ungünstige Parameter bei akuter Pankreatitis

- Blutzucker > 200 mg/dl (> 11 mmol/l)
- Leukozyten > 16 000/µl
- LDH > 500 U/l
- GOT > 166 U/l
- Hämatokrit > 44 %
- Serumkalzium < 2 mmol/l (< 8 mg/dl)
- CRP > 120 mg/l (> 1,1 mmol/l)
- Alter > 65 Jahre
- Fieber > 38,5 °C
- Basendefizit > 4 mval/l
- arterielle PaO_2 < 60 mmHg
- Flüssigkeitsretention > 6 l innerhalb der ersten 48 Stunden
- Niereninsuffizienz

F-3.6

▶ Merke. Die Höhe der Serumamylase und Lipase lässt keinen Rückschluss auf den Schweregrad oder die Prognose der Erkrankung zu.

▶ Merke.

▶ Merke. Für eine **biliäre Pankreatitis** sprechen eine Erhöhung von Bilirubin, AP, γGT und GOT sowie ein ggf. sonografisch nachweisbarer Galleaufstau.

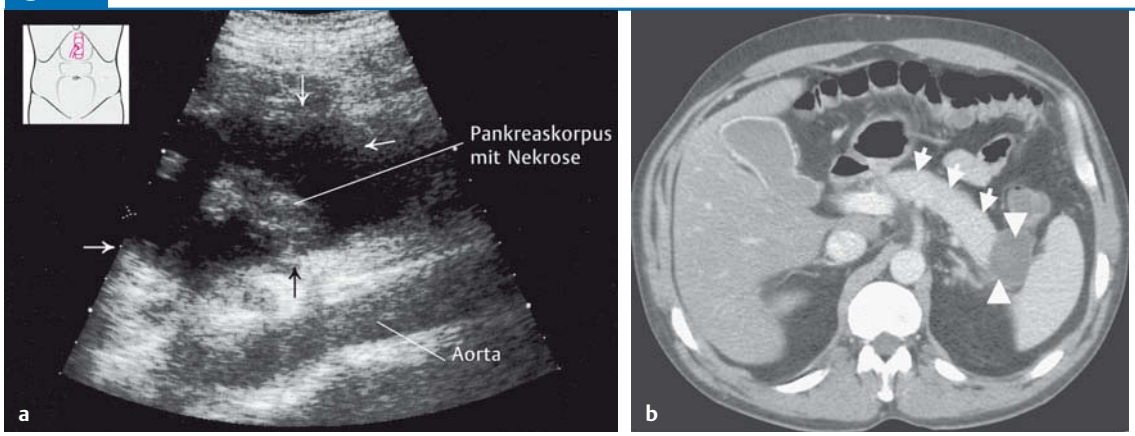
Für einen schweren Verlauf einer **nekrotisierenden Pankreatitis** spricht insbesondere eine Erhöhung des CRP auf > 120 mg/l (Normwert 5 mg/dl), daneben sind eine Erhöhung von LDH (> 500 U/L) und des Hämatokrits (> 44 %) sowie eine Hypokalzämie und Hyperglykämie ungünstige Zeichen. Verschiedene Scores (Ranson-Score, Apache-Score), das Auftreten eines Organversagens (Schock, Nieren- oder Lungenversagen) oder lokale Komplikationen (Abszess, Pseudozysten, ausgedehnte Pankreasnekrosen, Abb. **F-3.4**) weisen auf einen schweren Verlauf oder ungünstigere Prognose hin.

▶ Merke.

Sonografie (wegen krankheitsbedingter Luftüberlagerungen oft erschwert) und **Abdomen-CT** lassen das Ausmaß der Organdestruktion erkennen (Abb. **F-3.6**). Ein CT sollte aber nicht in jedem Fall durchgeführt werden. Eine Indikation besteht bei Patienten mit starken Schmerzen und nicht eindeutiger Diagnose oder dem Verdacht auf lokale Komplikationen, wobei diese am besten 48–72 Stunden nach Auftreten der Beschwerden festgestellt werden können.

Sonografie und **Abdomen-CT** erfassen das Ausmaß des Parenchymuntergangs (Abb. **F-3.6**) und dienen der weiteren Überwachung, wobei die Sonografie täglich durchgeführt werden sollte, um frühzeitig Komplikationen zu erkennen.

F-3.6 Sonografischer und CT-Befund bei akuter Pankreatitis



Darstellung der akuten Pankreatitis mittels Sonografie und CT.

a **Sonografie:** Pankreaskorpus mit großer Nekrose; die Pfeile kennzeichnen das Ausmaß der Entzündung (Längsschnitt). Die echofreien Areale weisen auf Exsudate hin. (aus: Delorme S., Debus J., Jenderka K.-V.: Duale Reihe Sonografie, Thieme; 2012)

b **CT-Befund** bei akuter Pankreatitis infolge eines Konkrements. Pankreaskorpus und -schwanz sind leicht ödematös aufgetrieben (weiße Pfeile). Am Pankreasschwanz findet sich zusätzlich eine Pankreaspseudozyste (weiße Pfeilspitze). (aus: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J.: Duale Reihe Radiologie, Thieme; 2006)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Sonografie dient der weiteren engmaschigen (täglichen) Überwachung des Patienten sowie auch der Suche nach lokalen Komplikationen (Pseudozysten, Abszesse, Nekrosen, Aszites, Pleuraerguss). Handelt es sich ursächlich um eine biliäre Pankreatitis, lassen sich ggf. Gallen(wegs)steine und ein Galleaufstau nachweisen.
Ist ein sonografisch nachweisbarer Aszites bei Punktion hämorrhagisch und enthält hohe Aktivitäten der Lipase, handelt es sich um eine schwere Verlaufsform der akuten Pankreatitis.

Abdomenleeraufnahme (Pankreasverkalkungen, Gallensteine, Subileus) und **Röntgen-Thorax** (Atelektasen, linksseitiger Pleuraerguss) dienen der groben Orientierung.

Die **Abdomenleeraufnahme** kann in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad Pankreasverkalkungen, Gallensteine und einen Subileus mit typischer Luftverteilung, der **Röntgen-Thorax** Atelektasen und einen linksseitigen Pleuraerguss zeigen. Sonografie und CT haben aber die Bedeutung der Abdomenleeraufnahme sinken lassen. Der linksseitige Pleuraerguss geht auf eine Zwerchfelldurchwanderung freigesetzter Enzyme mit Irritation der Pleura zurück. Im **EKG** finden sich nicht selten Veränderungen im Sinne einer Außenschichtalteration des Herzens, die an einen akuten Hinterwandinfarkt denken lassen.

Bei V. a. eine **biliäre Pankreatitis** (Ikterus, Cholangitis) ist eine **ERCP** mit Sphinkterotomie indiziert.

Bei einer **biliären Pankreatitis**, insbesondere in Kombination mit einer Gallengangserweiterung oder Cholangitis, ist die frühzeitige **ERCP** (innerhalb von 24–48 h) in Kombination mit der endoskopischen Sphinkterotomie und Steinentfernung therapeutisches Verfahren der Wahl.

Differenzialdiagnose: Erkrankungen mit den Symptomen des akuten Abdomens, ferner Lungenembolie, Hinterwandinfarkt, akute Porphyrie, dissezierendes Aortenaneurysma u. a.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose kommen alle mit dem Symptom des akuten Abdomens assoziierten Erkrankungen infrage. Außerdem: Hinterwandinfarkt, Lungenembolie, basale Pneumonie, dissezierendes oder rupturiertes Aortenaneurysma, Praecoma diabeticum, akute Porphyrie, Addison-Krise u. a.

Therapie: Basistherapie: Initiale Nahrungskarenz (Nulldiät), Magenverweilsonde (bei Ileus), parenterale Flüssigkeitszufuhr, ggf. Sondenernährung ab dem 3. Tag, Analgetika, Humanalbumin, PPI (Tab. **F-3.7**).

Therapie: Die Behandlung der akuten Pankreatitis ist primär konservativ. Die **Basistherapie** umfasst: Initiale Nahrungskarenz (Nulldiät zur Entlastung des Pankreas), ab dem 3. Tag ist eine enterale Sondenernährung möglich (bei Fehlen eines Ileus und nicht schwerem Verlauf), Magenverweilsonde (nur bei [Sub-]Ileus), reichlich parenterale Flüssigkeitszufuhr (s. u.), ggf. Humanalbumin. Protonenpumpenhemmer (PPI) hemmen die Säuresekretion und dienen der Stressulkusprophylaxe (Tab. **F-3.7**). Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist nicht indiziert.

F-3.7 Basistherapie der akuten Pankreatitis

- sofortige Klinikeinweisung
- ggf. intensivmedizinische Überwachung (Tab. **F-3.8**)
- Magenverweilsonde (bei rezidivierendem Erbrechen und Ileus), initial orale Nahrungskarenz
- ausreichende parenterale Volumensubstitution, ZVD-Kontrolle
- bei protrahiertem Verlauf ausreichende parenterale Kaloriensubstitution (Elektrolyt-Glukose-Aminosäuren-Fettemulsionen); sobald möglich enterale Ernährung
- ausreichende Analgesie (z. B. Pentazocin, Pethidin oder Tilidin; Merke: Einige Morphinderivate sind zur Schmerzbekämpfung kontraindiziert, da sie einen Papillenspasmus auslösen können.)
- Stressulkusprophylaxe

Anfangs steht die **adäquate Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution** im Vordergrund, die baldmöglichst auf eine enterale Ernährung (Jejunalsonde) umgestellt werden sollte. **Schwere Verlaufsformen** sind **intensivmedizinisch** zu überwachen (Tab. **F-3.8**).

Therapeutisch steht anfangs die **adäquate Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution** im Vordergrund. Je nach zentralem Venendruck müssen i. d. R. mind. 3,0 l/d gegeben werden. Anstelle der parenteralen Flüssigkeitszufuhr soll baldmöglichst eine enterale Ernährung über eine Jejunalsonde durchgeführt werden. Mit der oralen Nahrungsaufnahme ist allerdings bei schwereren Verläufen erst zu beginnen, wenn Schmerzfreiheit auftritt und die Serumenzyme eine eindeutige Tendenz zur Normalisierung erkennen lassen, da sonst die Gefahr eines Rezidivs besteht. Bei **schweren Verlaufsformen** ist eine **intensivmedizinische Überwachung** indiziert (Tab. **F-3.8**).

Bei **infizierten Nekrosen** oder septischen Verläufen ist eine **Antibiotikatherapie** notwendig (Imepenem oder Ciprofloxacin + Metronidazol).

Der Nutzen einer prophylaktischen Antibiotikatherapie ist nicht gesichert. Bei **infizierten Nekrosen,** Pseudozysten, Abszessen, Cholangitis und septischen Komplikationen wird nach bakteriologischer Diagnostik (Punktion der Nekrosen) gezielt **antibiotisch** behandelt (z. B. Imepenem oder Ciprofloxacin + Metronidazol). Möglicherweise kann durch die frühzeitige jejunal-enterale Ernährung die Infektionsrate gesenkt werden.

Indikationen zur interventionellen **Nekrosektomie** sind große, abgegrenzte und infizierte Nekroseareale ohne Besserung im Verlauf trotz adäquater Therapie (Tab. **F-3.9**). Entscheidungsbaum zur Therapie der akuten Pankreatitis s. Abb. **F-3.7**.

Bei **schwerer Pankreatitis** mit durch CT-gesteuerter Punktion gesicherten **infizierten Nekrosen** ohne Besserung im Verlauf trotz adäquater Therapie sollte das weitere Vorgehen interdisziplinär besprochen werden. Eine perkutane, transgastrale endoskopische oder selten chirurgische **Nekrosektomie** kann insbesondere bei umschriebenen großen, weitgehend verflüssigten Nekroseareale durchgeführt werden (Tab. **F-3.9**). Operative E

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-3.8 Intensivmedizinisches Überwachungsprogramm bei schwerer akuter Pankreatitis

F-3.8

mehrmals täglich
- klinische Untersuchung
- Palpation und Auskultation des Abdomens
- Blutdruck-, Puls- und Temperaturkontrolle
- Flüssigkeitsbilanzierung
- Urinausscheidung
- ZVD-Kontrolle

- Kreatinin, Harnstoff
- Blutzuckertagesprofil
- Serumkalzium
- Gesamt-Eiweiß, Albumin
- Gerinnungsstatus
- Elektrolyte

täglich
- Amylase oder Lipase im Serum
- Blutbild (CRP, Leukozyten, Hb, HK)
- arterieller PO_2, Säure-Basen-Haushalt
- Oberbauchsonografie

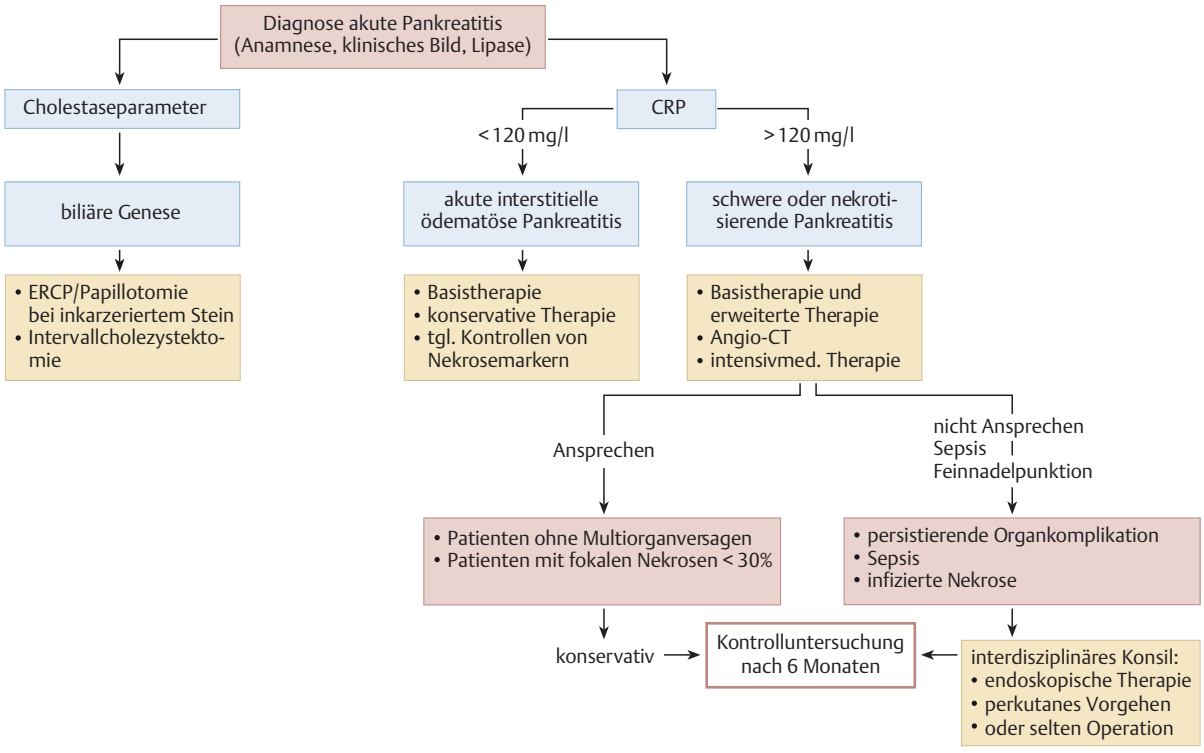
je nach klinischem Verlauf
- Röntgen-Thorax, Röntgen-Abdomenübersicht
- EKG
- Abdomen-CT unter i. v. Gabe von KM
- chirurgisches Konsil

F-3.9 Indikationen für interventionelle Eingriffe bei akuter komplizierter Pankreatitis

F-3.9

- Abszess: sonografische, endosonografische oder CT-gesteuerte Abszessdränage
- therapieresistente infizierte symptomatische Pankreasnekrose: endosonografisch gesteuerte Dränage und endoskopische Ausräumung von nekrotischen Anteilen
- Massive Hämorrhagien bei Arrosion eines Gefäßes: interventioneller Verschluss des blutenden Gefäßes (Coiling) im Rahmen einer Angiografie.
- Pankreasgangruptur oder Fistel: endoskopische Endoprotheseneinlage oder Fistelverklebung

F-3.7 Entscheidungsbaum zur Therapie der akuten Pankreatitis



Vorgehen bei akuter Pankreatitis in Abhängigkeit von der Ätiologie und dem Schweregrad.

verbunden und sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Daher sollte primär ein interventionelles Verfahren eingesetzt werden.

Die Therapie ggf. weiterer auftretender Komplikationen (s. Abb. **F-3.4**) erfolgt entsprechend den intensivmedizinischen Vorgaben.

Entscheidungsbaum zur Therapie der akuten Pankreatitis s. Abb. **F-3.7**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

50 % aller im Rahmen einer akuten Pankreatitis entstandenen **Pseudozysten** bilden sich spontan zurück.

Prognose: Die Prognose der akuten alkoholischen und biliären Pankreatitis ist meist günstig.

▶ Merke.

50 % aller im Rahmen einer akuten Pankreatitis entstandenen **Pseudozysten** bilden sich spontan zurück. Bei Progredienz, Persistenz einer Pseudozyste mit einer Größe von über 6 cm und Beschwerden werden die Zysten transpapillär (ERP), transgastral oder transduodenal (endosonografisch) punktiert und dräniert, s. auch Exkurs Pankreaspseudozysten (S. 682).

Prognose: Die Prognose der akuten alkoholischen und biliären Pankreatitis ist zumeist günstig. Sehr schwere Verläufe haben aber auch heute noch eine hohe Mortalität. Häufige Pankreatitisschübe führen zu einem zunehmenden Verlust der endokrinen und exokrinen Funktion.

▶ Merke. Die Letalität ist abhängig vom Schweregrad der Pankreatitis und reicht von 6 % bei der ödematösen Pankreatitis bis zu 80–100 % bei der hämorrhagisch-nekrotisierenden Form.

Chronische Pankreatitis

Chronische Pankreatitis

▶ Definition.

▶ Definition. Chronisch rezidivierende oder chronisch-progredient verlaufende Pankreasentzündung, die mit irreversiblen Organschäden einhergeht und zu einer exokrinen, im weiteren Verlauf auch endokrinen, Pankreasinsuffizienz führt.

Epidemiologie: Inzidenz: ca. 2–4/100 000, Tendenz steigend. Männer erkranken häufiger als Frauen. Durchschnittsalter: zwischen 45 und 54 Jahre.

Epidemiologie: In Mitteleuropa liegt die Inzidenz der chronischen Pankreatitis bei 2–4/100 000 Einwohner pro Jahr (steigende Tendenz durch zunehmenden Alkoholkonsum und Fortschritte in der Diagnostik). Männer erkranken 4-mal häufiger als Frauen, das Durchschnittsalter liegt zwischen 45 und 54 Jahren.

Ätiopathogenese: 70–90 % aller Fälle sind **alkoholinduziert** (Tab. **F-3.10**). Alkohol wirkt direkt toxisch auf die Azinuszellen: Der Bauchspeichel wird eingedickt, es kommt zu Präzipitaten im Gangsystem, die verkalken. In ca. 10–25 % lässt sich keine Ursache finden (**idiopathische Form**). Weiter Ursachen s. Tab. **F-3.10**.

Ätiopathogenese: In **70–90 %** aller Fälle ist die chronische Pankreatitis **alkoholinduziert** (Tab. **F-3.10**). Der Alkohol wirkt dabei direkt toxisch auf die Azinuszellen. Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Zunahme der Bauchspeichelviskosität infolge vermehrter Eiweißsekretion; es bilden sich Proteinplaques, die verkalken können, sodass ein Sekretaufstau resultiert. Die morphologischen Veränderungen, den Parenchymverlust betreffend, können fokal, segmental oder diffus sein. Pathologisch anatomisch findet sich eine zunehmende Fibrosierung des Pankreas mit Untergang des Parenchyms (die Langerhans-Inseln bleiben länger erhalten). In ca. 10–25 % der Fälle lässt sich keine Ursache finden, sodass von einer **idiopathischen** chronischen Pankreatitis gesprochen wird. Hiervon sind möglicherweise 15 % genetisch bedingt. Zu weiteren selteneren Ursachen und der „TIGAR-O"-Einteilung s. Tab. **F-3.10**.
Intrakanalikulär lassen sich Eiweißpräzipitate und maulbeerartige Kalziumoxalatsteine nachweisen.

F-3.10 Ätiologie und „TIGAR-O"-Einteilung der chronischen Pankreatitis

T: toxisch-metabolisch	Alkohol, Rauchen, Hyperkalzämie (HPT), chronisches Nierenversagen, Medikamente, Toxine
I: idiopathisch	tropisch, genetisch?
G: genetisch	autosomal-dominante und autosomal-rezessive Mutationen (u. a. kationisches Trypsinogen, CFTR, SPINK-1)
A: autoimmun	autoimmune Pankreatitis, IgG4-assoziiert
R: rezidivierende und schwere akute Pankreatitis	postnekrotisch, rezidivierende akute Pankreatitis, Gefäßerkrankungen, nach Radiatio
O: obstruktiv	Pancreas divisum, Gangobstruktion, Duodenalwandzysten, posttraumatische Gangnarben

Ursachen der **obstruktiven** chronischen Pankreatitis sind: **Mukoviszidose,** lumenobstruierende Prozesse im Papillen- und Pankreaskopfbereich.

Eine Sonderform stellt die **obstruktive** chronische Pankreatitis dar, die durch lumenobstruierende Prozesse im Papillen- und Pankreaskopfbereich wie auch durch die zystische Pankreasfibrose (**Mukoviszidose**) verursacht wird, s. auch Mukoviszidose (S. 385). Diese Form ist durch eine gleichmäßige diffuse Fibrosierung bei einem papillennahen Abflusshindernis für das Pankreassekret gekennzeichnet.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. Die **autoimmune Pankreatitis** ist eine seltene Erkrankung, die eine Form der idiopathischen Pankreatitis autoimmuner Genese erklärt. Neben typischen klinischen (Verschlussikterus), laborchemischen (gelegentlich erhöhter IgG-4-Spiegel), histologischen (lymphoplasmazelluläre Infiltrate) und bildgebenden („wurstförmig" vergrößertes Organ) Veränderungen ist die Erkrankung insbesondere durch das Ansprechen auf eine Kortisontherapie gekennzeichnet. Schwierig ist gelegentlich die Abgrenzung gegenüber einem Pankreaskarzinom. Diagnostisch wegweisend sind oft nur eine Biopsie aus häufig mitbeteiligten Gallenwegen oder eine endosonografisch gesteuerte Biopsie aus dem betroffenen Pankreasareal. Nicht selten wird die Diagnose erst postoperativ gestellt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Klinisches Leitsymptom ist der konstante oder intermittierende **Schmerz im Epigastrium**, der in ca. 90 % der Fälle auftritt; knapp 10 % der chronischen Pankreatitiden verlaufen jedoch schmerzlos. Häufig treten die Schmerzen bei oder nach dem Essen auf oder werden durch Nahrungsaufnahme verstärkt. Weitere Begleiterscheinungen (s. auch Tab. **F-3.11**) wie Übelkeit und Erbrechen stehen ebenfalls häufig im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme (z. B. Nahrungsintoleranz gegenüber Fetten). **Gewichtsabnahme** und Durchfälle mit Fettstühlen (**Steatorrhö**) sind charakteristische Zeichen bei chronischer Pankreatitis. Erst wenn ca. 90 % des Pankreas zerstört sind, treten Symptome einer Maldigestion auf (Tab. **F-3.12**) und es finden sich zunehmend Zeichen eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) (s. hierzu auch Tab. **E-4.3**). Sehr spät im Krankheitsverlauf finden sich auch Zeichen der Abnahme der Inselzellen mit gestörter Glukosetoleranz und pankreoprivem Diabetes mellitus.

Klinik: Leitsymptom ist der **epigastrische Schmerz**, der in ca. 10 % der Fälle jedoch auch fehlen kann (Tab. **F-3.11**). In fortgeschrittenen Fällen treten Symptome der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz hinzu (**Gewichtsabnahme**, **Steatorrhö** und pankreopriver Diabetes mellitus Tab. **F-3.12**). Wenn ca. 90 % des Pankreas zerstört sind, finden sich eine Steatorrhö als Ausdruck einer Maldigestion und Anzeichen eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen.

F-3.11 Symptome der chronischen Pankreatitis und ihre Häufigkeit

F-3.11

Symptome	Häufigkeit
▪ Oberbauchschmerzen (intermittierend oder konstant)	90 %
▪ Übelkeit, Erbrechen	70 %
▪ Ikterus	20–30 %
▪ Depression	50 %
▪ Thrombophlebitis	10 %
▪ Insulinmangeldiabetes als Hinweis auf eine weit fortgeschrittene Zerstörung der Bauchspeicheldrüse (In 50 % lässt sich ein latenter Diabetes mellitus nachweisen.)	25 %

F-3.12 Symptome der exkretorischen Insuffizienz und ihre Häufigkeit

F-3.12

Symptome	Häufigkeit
▪ Symptome der Maldigestion:	
– Gewichtsverlust	90 %
– Diarrhö	25–50 %
– Steatorrhö	10–80 %
– Meteorismus	50 %
▪ Ödeme	25 %
▪ Nachtblindheit, Gerinnungsstörungen, Osteomalazie	selten

Die anhaltenden Schmerzen können eine Alkoholabhängigkeit verstärken, auf der anderen Seite führen sie nicht selten zu einem Analgetikaabusus. Im Verlaufe der Jahre nehmen die Schmerzen kontinuierlich ab, nach etwa 15 Jahren kommt es zu einem „Ausbrennen der Drüse". Während im Frühstadium eine reversible Insuffizienz besteht, liegt im Spätstadium das Vollbild einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz vor.

Nach ca. 15 Jahren kommt es zu einem „Ausbrennen der Drüse". Die Schmerzen nehmen kontinuierlich ab. Im Frühstadium besteht noch eine reversible, später das Vollbild der exokrinen Insuffizienz.

Komplikationen: Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis sind Pankreaspseudozysten (S. 682) (Abb. **F-3.9**) infolge einer chronischen Pankreatitis nur wenige Zentimeter groß und oft multipel. Alterationen von Nachbarorganen sind häufig (Duodenalstenose, Kompression des Ductus choledochus bzw. des Ductus pancreaticus), des Weiteren kann sich eine Milz- und Pfortaderthrombose mit Ausbildung einer portalen Hypertension entwickeln. Intraduktale Konkremente (Pankreatikolithiasis) können zur Gangobstruktion führen und Ursache für Schmerzen sein. Insbesondere bei genetischer Ursache einer chronischen Pankreatitis findet sich ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.

Komplikationen: Pankreaspseudozysten (s. auch Exkurs), Duodenalstenose, Gallengangsstrikturen, Pankreasgangsteine, Pankreaskarzinom, Milz- und Pfortaderthrombose.

Diagnostik: Die körperliche Untersuchung ist meist wenig ergiebig (selten tastbare Raumforderung im Kopfbereich, evtl. Sklerenikterus). Der Allgemein- und Ernährungszustand ist häufig aufgrund der exokrinen Insuffizienz und des Alkoholabusus reduziert. Gelegentlich benutzen die Patienten Heizkissen oder Wärmflaschenauflagerungen gegen die Schmerzen, was zu charakteristischen netzartigen Erythemen (später Hyperpigmentierung) der Bauchhaut führt (Erythema ab igne). Die **Serumlipase** kann – muss aber nicht – im akuten Schub erhöht sein und damit die Verdachtsdiagnose stützen.

Diagnostik: Die körperliche Untersuchung ist in der Regel wenig ergiebig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostische Verfahren:
- **indirekte exokrine Funktionstests:** Chymotrypsin oder Elastase im Stuhl (cave: bei Diarrhö falsch positiv, bei leichten und mittelschweren Funktionsstörungen häufig falsch negativ, s. Tab. **F-3.2**)
- Nachweis der **Maldigestion**: Stuhlfettgehalt, Stuhlgewicht
- **direkte Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion**: Sekretin-Test (s. Tab. **F-3.2**)
- bildgebende Verfahren: **Abdomenleeraufnahme** (Abb. **F-3.8a**), **Sonografie** (Abb. **F-3.8b**), CT, Endosonografie.

Der Nachweis von Pankreasverkalkungen reicht zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis aus.

Die **Endosonografie** besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis.

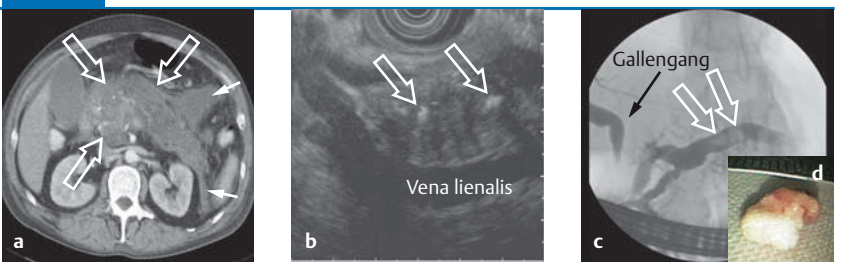
Die schwere chronische Pankreatitis wird bildmorphologisch bei entsprechender Klinik gesichert. Lassen sich bei der **Abdomenleeraufnahme bzw. sonografisch** (Abb. **F-3.8**) Pankreasverkalkungen nachweisen, steht die Diagnose einer chronischen (kalzifizierenden) Pankreatitis praktisch fest.

Zur Beurteilung der **exokrinen Pankreasfunktion** eignet sich von den nur noch beschränkt verfügbaren **indirekten exokrinen Funktionstests** am ehesten die Chymotrypsin- oder Elastasebestimmung im Stuhl (s. Tab. **F-3.2**). Sie besitzen bei leichter und mäßiger Pankreasinsuffizienz allerdings eine zu geringe Sensitivität, sodass auf ihren Einsatz in der Routine verzichtet werden kann. Bei durchfälligen Stühlen fallen sie falsch positiv aus. Um eine Maldigestion nachzuweisen, eignet sich die schwierig im Alltag durchzuführende Bestimmung des Stuhlgewichts und des Stuhlfetts (s. Tab. **F-3.2**). Eine **direkte Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion** erlaubt der **Sekretin-Test** (s. Tab. **F-3.2**); er gilt als empfindlichste Methode zum Nachweis einer Einschränkung der sekretorischen Pankreasleistung, ist in der Praxis aber zu aufwendig und wird nur an wenigen Krankenhäusern durchgeführt.

Zur Sicherung der Diagnose bei fehlenden radiologisch nachweisbaren Verkalkungen und unauffälligem transabdominalem Ultrallschall werden die sensitivsten diagnostischen Verfahren eingesetzt wie **MRCP** und/oder **Endosonografie**. Die **ERCP** kommt häufiger unter therapeutischen Gesichtspunkten zur Anwendung (Entfernung von Pankreasgangsteinen, Dilatation und Dränage von Gangstenosen). Eine Schweregradbeurteilung ergibt sich aus Anzahl und Verteilung von betroffenen Gängen (Hauptgang und/oder Seitenäste) sowie dem Nachweis einer Pankreatikolithiasis.

F-3.8

F-3.8 Bildgebung bei chronischer kalzifizierender Pankreatitis



Verkalkungen in der Bildgebung bei fortgeschrittener chronischer kalzifizierender Pankreatitis.
- **a** Computertomografisches Bild: akut enzündlicher Schub einer chronischen Pankreatitis mit aufgetriebenem Organ (offene Pfeile), hellen Kalkspritzern und Exsudaten (weiße Pfeile);
- **b** Endosonografisches Bild einer chronischen Pankreatitis mit Verkalkungen (offene Pfeile; echogene Reflexe mit dorsaler Schallabschwächung)
- **c** ERCP Bild: Gallengang mit distaler Röhrenstenose (fehlende Kontrastierung distal) und deutlich erweiterter Pankreasgang mit Kontrastmittelaussparungen, die Konkrementen (Pfeile) entsprechen.
- **d** Ein wenige mm großes Teilfragment nach endoskopischer Entfernung.

Differenzialdiagnose: Ein Pankreaskarzinom in einer chronischen Pankreatitis ist meist nur histologisch zu sichern.

Differenzialdiagnose: Im Rahmen der Differenzialdiagnose müssen alle mit anhaltenden Oberbauchbeschwerden einhergehenden Erkrankungen Berücksichtigung finden. In erster Linie ist dabei an ein Ulkusleiden, ein Magenkarzinom, eine Cholezystolithiasis oder ein Reizdarm-Syndrom zu denken. Die Abklärung erfolgt durch Endoskopie und Sonografie. Schwierigkeiten bereitet mitunter die Differenzierung chronisch-entzündlicher Veränderungen von einem Pankreaskarzinom. Dies gelingt oft erst mit letzter Sicherheit im Rahmen der histologischen Beurteilung des Operationspräparates.

Therapie:

- **kausal:** nur in wenigen Fällen möglich.

Therapie: Die symptomatische Therapie der chronischen Pankreatitis beinhaltet die Behandlung der Schmerzen sowie der exokrinen und endokrinen Insuffizienz.
- **kausal:** Eine kausale Therapie ist nur in wenigen Fällen möglich. Diese gelingt z. B. bei einer Autoimmunpankreatitis durch eine immunsuppressive Therapie oder bei chronisch alkoholischer Pankreatitis durch Weglassen der auslösenden Noxe.

► Merke.

► Merke. Nur eine **absolute Alkoholkarenz** bzw. die Beseitigung einer bestehenden Grunderkrankung (z. B. Pankreasgangsteine) lassen den Zerstörungsprozess im Pankreas zum Stillstand kommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **symptomatisch:**
  - **Therapie des akuten Schubs:** Sie entspricht der bei akuter Pankreatitis (S. 676).
  - **Therapie der exokrinen Insuffizienz:** Die Therapie besteht zum einen aus einer angepassten Ernährung, zum anderen aus der Pankreasenzymsubstitution.

Ernährung: Eine auf viele kleine Mahlzeiten verteilte, **proteinreiche** (100–200 g/d), **fettarme** (20–25 % der Kalorien) **Kost**, ergänzt durch mittelkettige Triglyzeride (MCT, werden lipaseunabhängig resorbiert) ist zu empfehlen. Fettlösliche Vitamine (A, D, E, K) müssen substituiert werden. Ballaststoffe werden wegen ihres Blähpotenzials im Allgemeinen schlecht vertragen. Bei ausgeprägter Kachexie kann ggf. eine Elementardiät oder eine parenterale Ernährung erforderlich werden.
Pankreasenzympräparate: Entscheidend ist die Zufuhr von Pankreasenzympräparaten, wobei 3–6 g Pankreatin erforderlich sind. Bei den Substitutionspräparaten, die heute frühzeitig auch als analgetika-einsparende Maßnahme zur Ruhigstellung der Bauchspeicheldrüse eingesetzt werden, ist auf einen hohen Lipasegehalt Wert zu legen (25 000–40 000 I.E. pro Hauptmahlzeit). Bewährt haben sich mikroverkapselte Enzyme (z. B. Kreon oder Panzytrat 3 × 1–2 Kapseln pro Mahlzeit), da die Lipase im Magen durch die Säure sehr rasch irreversibel zerstört wird, wenn nicht eine medikamentöse Säureblockade betrieben wird.

- **symptomatisch:**
  - **Therapie des akuten Schubs:** wie akute Pankreatitis (S. 676).
  - **Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz:** angepassten Ernährung, Pankreasenzymsubstitution.

Ernährung: Viele kleine Mahlzeiten, proteinreiche, fettarme Kost (Fettzufuhr auf 20–25 % der Kalorienzufuhr reduzieren), Einsatz von MCT (werden leichter resorbiert), Substitution fettlöslicher Vitamine.

Pankreasenzympräparate: Entscheidend ist die Zufuhr von Pankreasenzympräparaten, von besonderer Bedeutung ist der Lipasegehalt. Empfehlenswert sind z. B. Kreon oder Panzytrat 25 000–40 000 Einheiten zu jeder Mahlzeit.

> ► Merke. Ziel der konservativen Therapie ist eine Gewichtszunahme, eine Reduktion des Stuhlgewichtes auf unter 350 g/d und der Stuhlfettausscheidung auf unter 15 g/d.

► Merke.

- **Therapie der endokrinen Insuffizienz:** Patienten mit chronischer Pankreatitis werden im Verlauf der Erkrankung in der Regel **insulinpflichtig**. Bei der Insulinsubstitution ist die besondere Hypoglykämieneigung zu beachten. Diese resultiert aus der verminderten Glukagonsekretion (Gegenregulation fehlt) und der häufig im Rahmen der Alkoholabhängigkeit unregelmäßigen Nahrungsaufnahme. Häufig sind viele, aber „kleine" Insulingaben günstig.
- **Therapie der Schmerzen:** Zunächst sollten endoskopisch oder chirurgisch angehbare Komplikationen abgeklärt und entsprechend therapiert werden. Schmerzen können z. B. durch einen erhöhten prästenotischen Druck bedingt bzw. verstärkt werden, daher sollten ggf. vorhandene Dränagehindernisse im Pankreasgangsystem möglichst beseitigt werden (s. u.). Therapieresistente Schmerzen stellen eine Operationsindikation dar (s. u.).

- **Therapie der endokrinen Insuffizienz:** Orale Antidiabetika wirken in der Regel bei chronischer Pankreatitis nicht: Der Patient wird insulinpflichtig.

- **Therapie der Schmerzen:** Zunächst endoskopisch oder chirurgisch angehbare Komplikationen abklären und entsprechend therapieren. Therapieresistente Schmerzen stellen eine Operationsindikation dar (s. u.).

> ► Merke. Bei etwa 10 % aller Patienten ist wegen der anhaltenden Schmerzen mit einer Analgetikaabhängigkeit zu rechnen, daher sollten Schmerzmittel zurückhaltend eingesetzt werden.

► Merke.

Empfehlenswerte Analgetika reichen von ASS über Tilidinhydrochlorid bis zu Pentazocin und Buprenorphin. Eine Kombination mit Neuroleptika kann sinnvoll sein.
Endoskopische Therapie: Sie kann bei Pankreasgangsokklusion (z. B. bei Pankreasgangsteinen: endoskopische Papillotomie und ESWL, bei Pankreasgangstenosen: Einlage von Stents in den Pankreasgang) zum Einsatz kommen.
Operationsindikation: Therapieresistente chronische Schmerzen, ein tumorverdächtiger Befund und lokale Komplikationen (z. B. große Pseudozysten) stellen eine Operationsindikation dar. Um den Inselzellapparat zu schonen, ist man im Resektionsausmaß zunehmend zurückhaltender geworden.
Dränierende Verfahren werden bei Pseudozysten (s. u.) und einer massiven Gangektasie angewandt. In diesen Situationen kann auch eine endoskopische Dränage oder die Entfernung von Pankreasgangsteinen erfolgreich sein. Eine Kompression des Gallengangs durch einen entzündlichen Pankreaskopftumor kann eine biliodigestive Anastomose erforderlich machen.

Infrage kommen: ASS, Tilidinhydrochlorid, Pentazocin, Buprenorphin; ggf. kombiniert mit Neuroleptika.
Endoskopische Therapie: z. B. bei Pankreasgangsteinen: endoskopische Papillotomie und ESWL, bei Pankreasgangstenosen: Einlage von Stents in den Pankreasgang.
Operationsindikation: Therapieresistente Schmerzen, ein tumorverdächtiger Befund und lokale Komplikationen stellen die Indikation für ein operatives Vorgehen dar. Dabei sollte möglichst viel des Inselzellapparates erhalten werden.

Prognose: Nicht wenige Patienten erleben das Ausbrennen des Entzündungsprozesses nicht mehr, weil sie bereits im Vorfeld Komplikationen erlegen sind. Die Letalität beträgt innerhalb von 10 Jahren 30–40 %, wobei Komplikationen vonseiten des Alkoholismus dominieren.

Prognose: Die Prognose wird wesentlich vom Fortbestehen des Alkoholabusus mitbestimmt. Nach 10 Jahren leben nur noch 60–70 % der Patienten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Exkurs.

► Exkurs. **Pankreaspseudozysten:** Chronische Pankreaspseudozysten, deren Wandung aus narbigem Bindegewebe besteht und keine Epithelauskleidung aufweist, sind in 95 % d. F. postpankreatitischer Natur und bestehen aus einer Ansammlung von altem Blut, Pankreasenzymen, Gewebeflüssigkeit und nekrotischem Gewebe.

Im Verlaufe einer akuten Pankreatitis entwickeln bis zu 30 % der Patienten Pseudozysten (in der Regel Solitärzyste), die sich in über 50 % spontan zurückbilden. Bei der chronischen Pankreatitis finden sich meist multiple, nur wenige Zentimeter große Zysten, die z. T. auch als Retentionszysten (meist < 3 cm) imponieren. Sie stehen gelegentlich mit dem Ductus Wirsungianus in Verbindung. Peripankreatische Nekrosen neigen zur Verflüssigung und imponieren dann als Pseudozyste. Besteht eine Kommunikation zum Gangsystem, können sie extrem groß werden. Spontanrupturen können sie verschwinden lassen **(spontane innere Dränage)**.

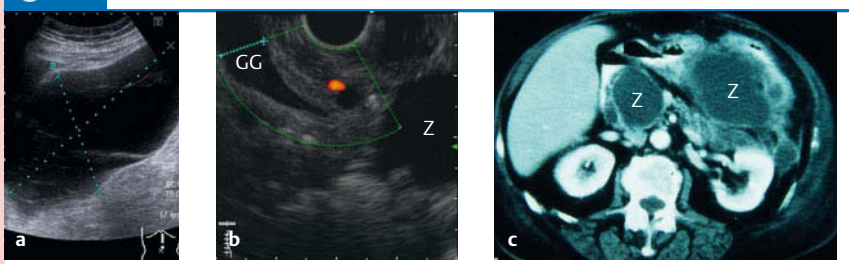
Klinik und Komplikationen: Druckschmerz im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust sind die Leitsymptome der Pankreaspseudozysten. Verdauungsbeschwerden mit Durchfällen, nach links ausstrahlende Schmerzen, Koliken und Ikterus sind seltenere Begleiterscheinungen. Bei einigen Patienten ist eine tastbare Resistenz im Oberbauch nachweisbar, die man nicht selten besser sieht als fühlt. Häufig bestehen auch Symptome durch Kompression von Nachbarorganen wie Magen und Duodenum, Kolon, Ductus choledochus, Pfortader, Milzvene, Niere und Plexus coeliacus. Gefürchtete Komplikationen, denen man durch eine Operation zuvorkommen will, sind **Spontanrupturen** in Nachbarorgane wie Milz und Kolon oder **in die freie Bauchhöhle** sowie **Blutungen in die Zyste** oder eine **Arrosion der Milzarterie**. **Diagnostik:** Bei 50 % der Patienten findet man eine konstante Erhöhung der Serumamylase. Fieber, Leukozytose > 18 000/µl, Zeichen des paralytischen Ileus und positive Blutkulturen (in der Regel E. coli) sprechen für eine **infizierte Zyste** im Sinne eines Abszesses. Diagnostisches Verfahren der Wahl ist die **Sonografie** (Abb. **F-3.9a**), auch zur Verlaufsbeobachtung und bei Persistenz zur sonografisch gezielten Punktion. Vor einer Therapie der Pseudozyste erfolgt eine ERCP, um eine Kommunikation mit dem Gangsystem nachzuweisen. Eine ERCP sollte wegen der Gefahr der Zysteninfektion nur unter gleichzeitiger therapeutischer Intention vorgenommen werden!

Therapie und Prognose: Etwa ⅔ aller Pankreaspseudozysten bleiben komplikationslos, häufig bilden sie sich spontan innerhalb von 6–12 Wochen zurück. Die Indikation zu einem endoskopischen oder perkutanen Vorgehen wird bei einem Durchmesser > 5–6 cm und Größenzunahme oder bei Auftreten lokaler Komplikationen gestellt. Mögliche Verfahren sind eine perkutane ultraschallgezielte oder besser endosonografisch angelegte Duodeno- oder Gastrozystostomie (Einlage einer Dränage, die die Pseudozyste mit dem intestinalen Lumen verbindet). Besteht eine Verbindung des Pankreasgangs mit der Pseudozyste, erfolgte die endoskopische Dränage vom Duodenallumen durch die Papille bis in die Pseudozyste. Eine operative Dränage (Zystojejunostomie) oder eine Pankreasteilresektion des zystentragenden Abschnittes ist unter diesen Umständen nur selten erforderlich.

Eine Zyste sollte mindestens 6 Wochen lang nachweisbar sein und eine Größenzunahme zeigen, bevor eine endoskopische Therapie erfolgt.

Die Blutung in eine Zyste, die mit dem Pankreasgang kommuniziert und die sich durch eine **Wirsungorrhagie** (**Haemosuccus pancreaticus** = Blutung in den Pankreasgang) bemerkbar macht, ist mit einer Letalität von über 20 % belastet.

F-3.9 Bildgebung bei Pankreaspseudozysten



3 Fälle von Patienten mit Pseudozysten:

a Transabdomineller Ultraschall einer 9 × 16 cm großen Pseudozyste im Corpus des Pankreas nach akuter Pankreatitis.

b Endosonografische Darstellung einer Pseudozyste (Z) bei chronischer Pankreatitis mit Gallengangserweiterung (GG). Im Farbdoppler kein Signal im Gallengang, was bei der Identifizierung des Ganges hilfreich ist.

c Zahlreiche Pseudozysten (Z) im computertomografischen Bild. Z = Zyste

3.4.2 Pankreastumoren

Benigne Tumoren sind selten. Bei den bösartigen Tumoren steht das Pankreaskarzinom im Vordergrund. Zystische Tumoren werden zunehmend häufiger beobachtet. Seltener sind hormonell aktive Tumoren.

3.4.2 Pankreastumoren

Benigne Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind selten. Dagegen werden zystische Tumoren (seröses und muzinöses Zystadenom, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie, Zystadenokarzinom) wegen des verbreiteten Einsatzes bildgebender Verfahren zunehmend häufiger als Zufallsbefunde entdeckt. Selten sind hormonell aktive, vom Inselzellapparat bzw. APUD-Zellen ausgehende Tumoren. Bei den häufigeren bösartigen Tumoren steht das vom Pankreasgangepithel ausgehende Pankreaskarzinom im Vordergrund.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinom

▶ Definition. Maligner Tumor der Bauchspeicheldrüse, bei dem es sich meist um ein Adenokarzinom mit schlechter Prognose handelt.

▶ Definition.

Epidemiologie: Nach dem Kolon- und Magenkarzinom ist das Pankreaskarzinom der häufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes, in den westlichen Industrienationen lässt sich eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz feststellen. Die Mehrzahl der betroffenen Patienten ist zwischen 60 und 80 Jahre alt.

Epidemiologie: Nach dem Kolon- und Magenkarzinom häufigster Tumor des Gastrointestinaltraktes. Bevorzugtes Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist unbekannt. Als disponierende Faktoren werden Nikotin- und Alkoholkonsum diskutiert; weiterhin gelten Diabetes mellitus, Adipositas, genetische Faktoren und eine chronische Pankreatitis als Risikofaktoren. Auch Medikamente werden als mögliche Ursache diskutiert (Inkretinmimetika). 80–90 % aller Pankreaskarzinome sind im Pankreaskopfbereich lokalisiert. In der Regel handelt es sich um ein Adenokarzinom, das seinen Ausgang meist vom Gangepithel, seltener vom Azinusepithel, nimmt. Patienten mit hereditärer chronischer Pankreatitis haben ein 40-%-Lebenszeitrisiko für ein Pankreaskarzinom.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. Als disponierende Faktoren werden Alkohol- und Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und genetische Faktoren diskutiert. 80–90 % aller Pankreaskarzinome sind im Pankreaskopfbereich lokalisiert.

▶ Merke. Pankreaskörper- und Pankreasschwanzkarzinome haben eine besonders ungünstige Prognose, da sie selten Symptome hervorrufen, bevor sie in die Umgebung infiltrieren.

▶ Merke.

Klinik: Es gibt keine Frühsymptome. Vom Verschlussikterus abgesehen, der bei der bevorzugten Lokalisation im Pankreaskopf häufig beobachtet wird, weisen in den Rücken ausstrahlende Schmerzen, anhaltender Gewichtsverlust, Glukoseintoleranz, Neigung zu rezidivierenden Thrombophlebitiden (als paraneoplastisches Syndrom) und eine depressive Verstimmung auf einen bereits fortgeschrittenen Befund hin.
Der Tumor ist nur ausnahmsweise tastbar; eher seine Auswirkungen, z. B. die prallelastisch gefüllte Gallenblase (Courvoisier-Zeichen: Ikterus, schmerzlose Schwellung der Gallenblase), durch einen tumorbedingten Verschluss des Ductus choledochus.

Klinik: Frühsymptome sind nicht bekannt. Gewichtsverlust, rezidivierende Thrombophlebitiden, Rückenschmerzen und Verschlussikterus weisen auf einen fortgeschrittenen Befund hin.

▶ Merke. Ab einer Karzinomgröße von 2 cm kann die Pankreaskapsel durchbrochen werden, bis zu diesem Zeitpunkt sind die Patienten meist ohne Symptome. Dies erklärt, weshalb die Diagnose in der Regel zu spät gestellt wird und zum Zeitpunkt der Diagnose fast immer bereits regionäre Lymphknotenmetastasen bestehen.

▶ Merke.

Stadieneinteilung: Derzeit wird das Pankreaskarzinom, insbesondere unter prognostischem Aspekt, nach der TNM-Klassifikation vereinfacht in 4 Stadien unterteilt:
- Tumor auf das Pankreas beschränkt
- Pankreas und angrenzendes Gewebe betroffen
- auch regionale Lymphknoten befallen
- Fernmetastasen.

Diagnostik: Die größte Bedeutung kommt heute bei der initialen Diagnostik des Pankreaskarzinoms der **Sonografie** zu. Eine Früherkennung ist mit keinem diagnostischen Verfahren möglich. Mögliche Tumorzeichen sind neben dem Aufstau des Gallengangs Konturunregelmäßigkeiten der Organbegrenzung, ein inhomogenes echoarmes Schallmuster und ein aufgeweiteter Ductus Wirsungianus (Abb. **F-3.10a**). Typisch ist das sog. „**double duct sign**“: die Erweiterung sowohl des Gallengangs als auch des Pankreasganges.
Zur Erkennung und zum Staging von malignen Pankreastumoren und befallenen Lymphknoten ist die **Endosonografie** wertvoll.
Die **CT** (Abb. **F-3.10b**) ist beim weiteren Staging des Tumors hilfreich (Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen). Sie erlaubt, mit hoher Sensitivität den Befall großer Gefäße und damit die lokale Operabilität einzuschätzen. Endosonografie und **ERCP** (Abb. **F-3.10c**) tragen mit hoher Aussagekraft zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms bei, da neben der Gangbeurteilung auch eine endosonografisch gesteuerte Punktion oder eine Biopsie aus einem stenosierten Gangabschnitt erfolgen kann. Weniger invasiv, aber ohne Möglichkeit zur Histologiegewinnung ist die MRCP. Typisches Merkmal ist der Gangabbruch oder eine Stenose mit prästenotischer Dilatation, hiervon sind häufig beide Gangsysteme („double duct sign“) betroffen. Die ERCP

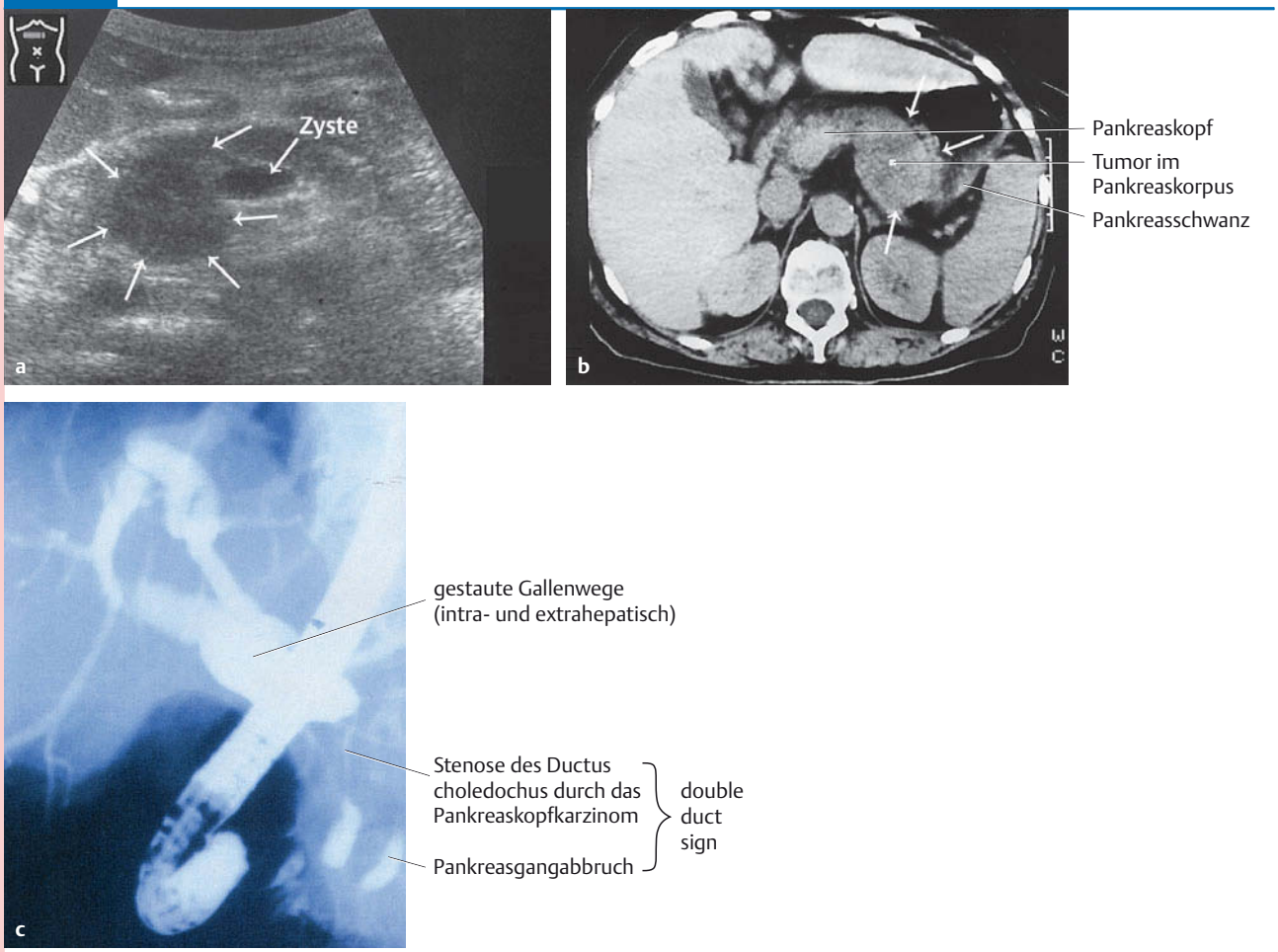
Diagnostik: Verfahren der Wahl, insbesondere zur ersten Klärung bei uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden, ist die **Sonografie** (Abb. **F-3.10a**). Typisch ist das sog. „**double duct sign**“: die Erweiterung sowohl des Gallengangs als auch des Pankreasganges.

Die höchste Sensitivität zur Erkennung des Pankreaskarzinoms weist die **Endosonografie** auf.
Die **CT** (Abb. **F-3.10b**) ist beim weiteren Staging hilfreich. **ERCP** (Abb. **F-3.10c**) und Endosonografie erlauben eine histologische Sicherung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

F-3.10 Pankreaskarzinom



Bildgebende Verfahren bei Pankreaskarzinomen. Die transabdominelle Sonografie ist das erste eingesetzte Verfahren. Ein besseres Staging des Tumors erlaubt die CT, während die ERCP heute nur noch zur palliativen Therapie bei biliärem Gangverschluss eingesetzt wird.

a Sonografischer Befund (Pfeile kennzeichnen das Karzinom).

b CT-Befund bei Pankreaskarzinom.

c ERCP-Befund bei Pankreaskopfkarzinom.

Die Diagnose sollte zytologisch oder histologisch, insbesondere bei Inoperabilität, gesichert werden (**endosonografische, ultraschall-** oder **CT-gesteuerte Feinnadelpunktion** oder **Biopsie** bei **ERCP**).

Tumormarker wie CEA oder Ca 19–9 dienen eher der postoperativen Verlaufskontrolle und sind nicht zum Screening geeignet.

sollte nur zur Biopsiegewinnung und bei therapeutischer Intention zum Einsatz kommen. Im Einzelfall ist das Vorgehen individuell festzulegen (kurativer Ansatz noch möglich oder palliative Situation).

Bei fehlendem präoperativem Nachweis von Metastasen wird eine R0-Resektion des Tumors durchgeführt und die Diagnose im Resektat histologisch gesichert, um eine Stichkanalmetastasierung zu vermeiden. Auch in dieser Situation kann in unklaren Fällen endosonografisch wegen der kurzen Punktionsstrecke eine Histologie oder Zytologie gewonnen werden. Wenn eine R0-Resektion nicht mehr möglich und eine Chemotherapie geplant ist, sollte die Diagnose durch eine **endosonografische, ultraschall-** oder **CT-gesteuerte Feinnadelpunktion** gesichert werden. Das CT weist auch ggf. bereits vorhandene Lebermetastasen nach, in diesen Fällen besteht, wie auch bei Einbruch ins Duodenum oder in größere Gefäße, Inoperabilität.

Die **diagnostische Laparoskopie** kann zur Beurteilung der Operabilität des Pankreaskarzinoms eingesetzt werden, wenn bei T_2-Tumoren kleine extrapankreatische Herde (Leberoberfläche, Peritoneum) durch bildgebende Verfahren nicht nachgewiesen werden konnten.

Laborparameter sind nur selten diagnostisch wegweisend, gelegentlich weist ein Parameter einer akuten Pankreatitis auf die Tumorobstruktion des Bauchspeicheldrüsenganges hin. Tumormarker wie CEA oder CA 19–9 sind meist erst bei fortgeschrittenem Tumorwachstum und Metastasierung erhöht und tragen nicht zur Frühdiagnostik bei, sie dienen eher der postoperativen Verlaufskontrolle.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Eine **kurative** chirurgische Behandlung, z. B. durch eine subtotale Duodenopankreatektomie mit Lymphadenektomie (pyloruserhaltende Whipple-Operation), ist wegen der späten Diagnosestellung nur bei wenigen Patienten (Pankreaskopfkarzinom, keine Fernmetastasen, lokale und allgemeine Operabilität) möglich; auch dann liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 5 %. Die Mortalität liegt bei bis zu 20 %, die Morbidität bei 50 %.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten müssen **palliative** Eingriffe angewandt werden, die eine Überlebenszeit von 6–9 Monaten bringen. Sie reichen von der Anlage einer biliodigestiven Anastomose, häufig kombiniert mit einer Gastroenterostomie, über die perkutane transhepatische Cholangiodränage bis zur endoskopisch platzierten inneren Galleableitung.

Die Ergebnisse der **Strahlen- und Chemotherapie** sind mit niedrigen Ansprechraten von 5–25 % eher **enttäuschend**. Die Bestrahlung kann zur **Linderung** des nicht selten analgetikaresistenten Pankreasschmerzes erfolgreich eingesetzt werden. Die Chemotherapie, allein mit Gemcitabin oder kombinierten Schemata, erreicht nur einen geringen lebensverlängernden Effekt. Eine Chemotherapie mit Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin und Irinotecan (Folfirinox) führte zu einer Verlängerung des Überlebens von 6,8 auf 11,1 Monate. Ein alternatives Regime, bestehend aus Gemcitabin und Nab-Paclitaxel, hat einen ähnlichen lebensverlängernden Effekt. Eine intraoperative Bestrahlung bei R0-resezierten Patienten hat keine Überlebensverlängerung ergeben und sich deshalb nicht bewährt. Supportivmaßnahmen wie die Gabe von Pankreasenzympräparaten sind in erster Linie bei Steatorrhö indiziert. Nach Operation soll eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-FU/Folsäure durchgeführt werden.

Prognose: Schwierige Diagnose, schwierige Therapie und schlechte Prognose kennzeichnen das Pankreaskarzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 1 %, bei den „kurativ" resezierten Patienten unter 5 %.

Therapie: Die einzige **kurative** Therapie besteht in einer Resektion des Tumors. **Palliativmaßnahmen** wie biliodigestive Anastomose oder endoskopische Cholangiodränage führen beim Verschlussikterus zu einer Lebenserwartung von 6–9 Monaten.

Die Ansprechrate der **Chemo- und Strahlentherapie** ist gering. Die Strahlentherapie kann zur **Schmerzlinderung** eingesetzt werden. Pankreasenzympräparate sind bei Steatorrhö indiziert.

Prognose: Schlecht; die 5-Jahres-Überlebensrate liegt < 1 %, bei den „kurativ" resezierten Patienten < 5 %.

Hormonell aktive Tumoren

Hormonell aktive Tumoren

▶ **Definition.** Hormonproduzierende Tumoren des Pankreas (Inselzelltumoren) gehen auf die hellen Zellen der Neuralleiste zurück und können als umschriebene Tumoren (**neuroendokrine Tumoren**) oder als **diffuse Hyperplasie** in Erscheinung treten, wobei ein oder mehrere Hormone (multihormonelle Tumoren, Facettentumor) produziert werden.

▶ **Definition.**

Häufigkeit: Hormonell aktive Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind sehr selten. Aus diesem Grunde werden die einzelnen Krankheitsbilder hier nur kursorisch abgehandelt.

Häufigkeit: Hormonell aktive Tumoren sind sehr selten.

Klinik: Häufige Symptome sind Diarrhö, verminderte Glukosetoleranz und Flush (Tab. **F-3.13**).

Klinik: Häufige Symptome s. Tab. **F-3.13**.

F-3.13 **Peptide und Hormone mit einer, im Fall einer exzessiven Überproduktion, ähnlichen klinischen Symptomatik**

F-3.13

Diarrhö	verminderte Glukosetoleranz	Flush
▪ vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) ▪ Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin) ▪ Kalzitonin ▪ Gastrin ▪ Prostaglandine ▪ Bradykinine ▪ Kallikrein	▪ VIP ▪ Glukagon ▪ Somatostatin ▪ Wachstumshormon ▪ ACTH	▪ VIP ▪ Serotonin ▪ Substanz P ▪ Kallikrein

Insulinom

Insulinom

Insulinome sind in 90 % der Fälle benigne und mit 70–75 % die häufigsten endokrin aktiven Tumoren der Bauchspeicheldrüse. In 90 % der Fälle handelt es sich um Solitärtumoren, in 10 % um multiple Geschwülste, eventuell im Rahmen einer **multiplen endokrinen Neoplasie I**, MEN I (S. 838).

Häufigster endokrin aktiver Pankreastumor, der zu 90 % benigne ist und meist solitär auftritt. Multiple Geschwülste (ca. 10 %) entstehen evtl. im Rahmen einer **MEN I**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

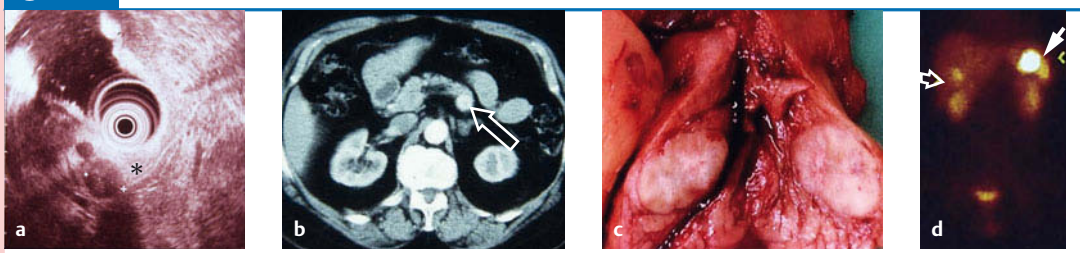
Klinik: Leitsymptom des Insulinoms ist die **Nüchternhypoglykämie**. Mit zunehmender Krankheitsdauer dominieren zentralnervöse Störungen im Sinne einer **Neuroglukopenie**. Durch vermehrte Zufuhr leicht aufschließbarer Kohlenhydrate kommt es zur **Insulinmast**.

Klinik: Die unkontrollierte, vom Blutglukosespiegel unabhängige Insulinausschüttung führt zu**nüchtern hypoglykämischen Zuständen** mit vasomotorischen Symptomen (Leitsymptom).
Die sog. **Whipple-Trias** ist gekennzeichnet durch Spontanhypoglykämien bei Nahrungskarenz, hypoglykämische Symptome (z. B. Schwitzen, Muskelzittern, Tachykardie) und eine prompte Besserung derselben auf Glukosegabe.
Mit zunehmender Dauer der Erkrankung treten Zeichen einer **Neuroglukopenie** (Unterversorgung des Gehirns mit Glukose) hinzu, die von Sehstörungen über Verhaltensänderungen bis hin zu psychiatrischen Krankheitsbildern (V. a. psychotische Symptome) reichen können, wodurch es nicht selten zu Fehldiagnosen kommt. Ein weiteres wichtiges Symptom ist die **Insulinmast**, Übergewicht durch vermehrte Zufuhr leicht aufschließbarer Kohlenhydrate. Unter Reduktionsdiät werden die Patienten hypoglykämisch.

Diagnostik: Ein Fastenversuch erlaubt die Diagnose zu stellen. Die **präoperative Lokalisation** erfolgt durch: Endosonografie, PET-CT, MRT oder Octreotid-Szintigrafie (Abb. **F-3.11**).

Diagnostik: Ein **Fastenversuch** (bei Insulinom: Hypoglykämie mit Insulin-, C-Peptid- und Glukosebestimmungen im Verlauf) erlaubt die Diagnose zu stellen. Die Bestimmung des **C-Peptid-Spiegels** (**erhöht**) dient der Abgrenzung einer Insulinzufuhr von außen (= **Hypoglycaemia factitia**). Die **präoperative Lokalisationsdiagnostik** erfolgt mittels Endosonografie, PET-CT oder MRT (einschließlich MRT-Angiografie). Lässt sich der Tumor mit diesen Methoden nicht nachweisen, kann die Octreotid-Szintigrafie (Suche nach verstärkt speichernden Tumoren oder Metastasen, Abb. **F-3.11**) eingesetzt werden. **Intraoperativ** erfolgt die Lokalisationsdiagnostik anhand von: Palpation, Sonografie, ggf. selektive Insulinbestimmung im Pfortaderblut.

F-3.11 Befunde bei Insulinom



a Endosonografie bei Insulinom: echoarmer, glatt begrenzter Rundherd im Pankreasschwanz. Stern: normales Pankreasgewebe.
b Computertomografie mit hyperdensem Insulinom im Pankreasschwanz (Pfeil).
c Makroskopischer Befund des aufgeschnittenen Insulinoms im Pankreas.
d Octreotid-Szintigrafie bei einem weiteren in die Leber (offener Pfeil) metastasierten Insulinom des Pankreas (geschlossener Pfeil); physiologische Octreotidaufnahme in Nieren sowie Milz und Ausscheidung in die Harnblase.

Therapie: Insulinome lassen sich meist problemlos operieren. Bei Inoperabilität kann Diazoxid (Insulinsekretionshemmung) oder Octreotid versucht werden.

Therapie: Therapie der Wahl ist die Operation. Insulinome lassen sich bei einer Größe von wenigen Zentimetern meist problemlos operieren. Bei Inoperabilität kann eine Therapie mit Diazoxid (z. B. Proglicem) oder Octreotid (z. B. Sandostatin) – hemmen die Insulinsekretion – versucht werden. Chemotherapeutika (z. B. Streptozotocin und 5-FU [zerstören die B-Zellen]) kommen selten zum Einsatz.

Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)

Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)

Gastrinproduzierende Tumoren des Pankreas (80 % d. F.) oder der Duodenalwandung (20 % d. F.) führen zum **Zollinger-Ellison-Syndrom**. In 20 % besteht eine MEN Typ I (S. 838).

Klinik: Kennzeichnend sind **therapieresistente Magen- und Duodenalulzera**. Infolge exzessiver Säureproduktion kommt es zudem häufig zu Durchfällen mit Steatorrhö. Differenzialdiagnose: G-Zell-Hyperplasie des Antrums.

Klinik: Leitsymptom sind **therapieresistente Magen- und Duodenalulzera** sowie **Sodbrennen** infolge einer exzessiven Säureproduktion. Bei jedem 4. Patienten finden sich Ulzera an atypischer Stelle im Ösophagus, postbulbär oder im Jejunum. Nicht wenige Patienten klagen über Diarrhöen in Verbindung mit einer Steatorrhö (Folge einer irreversiblen Inaktivierung der Lipase). Vereinzelt wurden neurotensinproduzierende N-Zellen in Gastrinomen des Pankreas gefunden. Neurotensin steigert die Motilität des Dünndarms. Es ist unklar, welche Symptome neben den vom Zollinger-Ellison-Syndrom her bekannten, zu erwarten sind.
Differenzialdiagnostisch ist an eine G-Zell-Hyperplasie des Antrums zu denken.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik und Therapie: Eine Magensekretionsanalyse, die Serumgastrinbestimmung mit Provokationstests mit Sekretin und der histologische Nachweis einer **Belegzellhyperplasie** sichern die Diagnose. Die Therapie besteht in der vollständigen Tumorresektion. Bei Inoperabilität des in 60 % der Fälle malignen Gastrinoms erfolgt eine hochdosierte Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI).

Diagnostik und Therapie: Gastrinbestimmung, Provokationstests und histologischer Nachweis **(Belegzellhyperplasie)** sichern die Diagnose. Die Tumorresektion bzw. bei Inoperabilität hochdosiert PPI sind Methoden der Wahl.

Karzinoid

Karzinoide des Pankreas sind selten (0,5 % aller Karzinoide). Leitsymptome sind **Abdominalschmerzen** und **wässrige Durchfälle.** Das vom Tumor gebildete Serotonin, nachgewiesen durch die 5-Hydroxy-Indolessigsäure im Urin, führt zu einer intestinalen Hypermotilität. Erst bei einer ausgedehnten Lebermetastasierung kommt es zum klassischen Karzinoid-Syndrom (S. 550).

Karzinoid

Karzinoide des Pankreas sind selten. Leitsymptome sind **Abdominalschmerzen** und **wässrige Durchfälle.** Erst nach Lebermetastasierung kommt es zum Karzinoid-Syndrom (S. 550).

Verner-Morrison-Syndrom (Vipom)

Der Tumor produziert vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), das wie Choleratoxin die intestinale und pankreatische Adenylatzyklase aktiviert und zu einer starken Pankreas- und Dünndarmsekretion führt.

Klinik: Kennzeichnend sind massive **wässrige Durchfälle** (4–6 l/d), eine **Hypokaliämie** und eine **Achlorhydrie** (auch WDHA-Syndrom genannt), hervorgerufen durch die Überproduktion von VIP. Man spricht auch von einer pankreatischen Cholera. Die Durchfälle führen sekundär über die Hypokaliämie nicht selten zu einer tubulären Niereninsuffizienz. Nebensymptome sind: pathologische Glukosetoleranz, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie und Flush-Attacken.

Diagnostik und Therapie: Der erhöhte **Plasma-VIP-Spiegel** sichert die Diagnose (evtl. zusätzlich Bestimmung von pankreatischem Polypeptid und Prostaglandin E). Ist eine Tumorenukleation nicht möglich, kommt eine symptomatische Therapie mit Somatostatin-Abkömmlingen (Octreotid) oder Streptozotocin infrage.

Verner-Morrison-Syndrom (Vipom)

Klinik: Leitsymptome sind starke **wässrige Durchfälle**, eine **Hypokaliämie** und eine **Achlorhydrie**, die dem Vipom auch den Namen WDHA-Syndrom eingebracht haben.

Diagnostik und Therapie: Der erhöhte **Plasma-VIP-Spiegel** sichert die Diagnose. Ist eine Tumorenukleation nicht möglich, symptomatische Therapie mit Somatostatin oder Streptozotocin.

Glukagonom

Diese glukagonsezernierenden A-Zell-Tumoren des Pankreas sind selten. Klinisch finden sich zumeist ein nekrolytisches Erythema chronicum migrans (Abb. **F-3.12**), eine atrophische Glossitis und Stomatitis sowie eine pathologische Glukosetoleranz. Die Diagnose wird durch den erhöhten Serumglukagonspiegel gesichert (in der Regel > 300 pmol/l). Therapie der Wahl ist die chirurgische Exstirpation.

Glukagonom

Diese seltenen A-Zell-Tumoren des Pankreas bedingen eine pathologische Glukosetoleranz, ein nekrolytisches Erythema chronicum migrans (Abb. **F-3.12**) und eine atrophische Glossitis und Stomatitis. Therapie: chirurgische Exstirpation.

F-3.12 **Erythema necrolyticum migrans**



Hautveränderungen beim Glukagonom.

(aus: Baenkler H. W. et. al.: Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme; 2015)

F-3.12

Somatostatinom

Diese oft malignen somatostatinproduzierenden Pankreastumoren gehen auf die D-Zellen des Inselapparates zurück. Entsprechend der Hemmwirkung des Somatostatins auf alle Stoffwechselvorgänge finden sich eine pathologische Glukosetoleranz, Steatorrhö, gastrale Hypochlorhydrie und erhöhte Inzidenz von Gallensteinen. Die Diagnose wird durch den erhöhten Serum-Somatostatin-Spiegel gestellt. Therapeutisch ist eine Tumorresektion anzustreben.

Somatostatinom

Im Vordergrund der Symptomatik steht eine gestörte Glukosetoleranz, zudem kann eine Steatorrhö und eine gastrale Hypochlorhydrie auftreten. Der Somatostatin-Spiegel ist erhöht, therapeutisch sollte der Tumor möglichst reseziert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Multiple endokrine Neoplasie (MEN)

Siehe MEN (S. 838).

Zystische Pankreastumoren

Neben häufiger auftretenden Pseudozysten (S. 682) finden sich auch Neoplasien unterschiedlichen Malignitätsgrades.

- **serös-zystische** Neoplasien
- **muzinös-zystische** Neoplasien
- **intraduktale papillär-muzinöse** Neoplasien (IDPMN)
- **solid-papilläre** Neoplasie.

Multiple endokrine Neoplasie (MEN)

Siehe hierzu MEN (S. 838).

Zystische Pankreastumoren

Das Vorkommen zystischer Pankreasläsionen nimmt mit dem Alter zu. Neben häufiger auftretenden Pseudozysten (S. 682) finden sich auch zytische Neoplasien mit unterschiedlichem Malignitätsrisiko. Es kann zwischen primär zystischen Neoplasien und Tumoren mit sekundär zystischer Degeneration unterschieden werden. Die Mehrzahl der zystischen Neoplasien entspricht einer der folgenden Krankheitsentitäten:

- **serös-zystische** Neoplasien
- **muzinös-zystische** Neoplasien
- **intraduktale papillär muzinöse** Neoplasien (IDPMN) vom Seitenasttyp oder Hauptgangtyp
- **solid-papilläre** Neoplasie.

Sie unterscheiden sich in Prognose (Dignidität) und therapeutischem Vorgehen.

Aus der Morphologie der Zysten (solitär, multipel oder Zystenkonglomerat), der Lokalisation innerhalb des Pankreas (Kopf, Korpus oder Schwanzbereich), dem Nachweis einer Verbindung zum Gangsystem oder der Wanddicke können entscheidende diagnostische Hinweise abgeleitet werden (Tab. **F-3.14**). Sonografie, Endosonografie, MRCP und Angio-CT sind mögliche wichtige diagnostische Verfahren. Eine gelegentlich hilfreiche Maßnahme ist die Endosonografie mit Feinnadelpunktion und Aspiration des Zysteninhalts, sodass CEA, Amylase, Zytologie und die Viskosität des Inhaltes untersucht werden können.

F-3.14 Charakteristika und Differenzialdiagnostik zystischer Pankreasneoplasien

Befunde	serös zystisches Adenom	muzinös zystisches Adenom	IDPMN vom Hauptgangtyp oder Seitenasttyp
Geschlechterverhältnis	75 % Frauen	Frauen/Männer 20:1	53 % Frauen
Zystengröße	wenige mm bis > 20 cm; viele Mikrozysten (Honigwabenmuster) (typischer Befund unabhängig von gleichzeitig vorhandenen großen Zysten)*	Selten < 3 cm Durchmesser, meist > 6 cm, unilokulär	IDPMN vom Nebengangtyp und vom Hauptgangtyp
Lokalisation	alle Pankreasabschnitte	posteriorer Anteil des Corpus und Kauda	Hauptgang: segmentale Auftreibung Seitenast: mehrere verteilte Läsionen
Morphologie der Zysten	Wanddicke < 2 mm; zentrale Narbe (typisch) und Verkalkungen	Wanddicke > 2 mm; periphere Verkalkungen	tubuläre Form, Gangerweiterung ohne Stenose, noduläre Formation in Zysten oder Gang, Fischmaulpapille (typisch)
maligne Entartung	< 1 %	20 %	Hauptgangtyp 62 % Nebenasttyp 26 %
Anschluss an den Pankreasgang	nein	nein	ja (typisch)
Zysteninhalt	CEA niedrig	CEA erhöht	

Die **IDPMN vom Seitenasttyp** hat ein deutlich geringeres Malignitätsrisiko im Vergleich zum Hauptgangtyp.

Während **serös-zystische Neoplasien** nur in < 1 % der Fälle entarten, ist das Risiko bei **muzinös-zystischen Neoplasien** mit 20 % deutlich erhöht. Die Abgrenzung beider Erkrankungen ist wichtig wegen der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen (Operation).

Die **IDPMN vom Seitenasttyp** hat mit 3 % im Verlauf ein deutlich geringeres Malignitätsrisiko im Vergleich zum Hauptgangtyp mit 62 %. Bei der IDPMN sind Zystengröße (> 3 cm), erweiterter Hauptgang (> 10 mm) und noduläre solide Strukturen mit einem hohen Risiko für Malignität verbunden, sodass in diesen Fällen operiert werden sollte.

Während **serös-zystische Neoplasien** sehr selten maligne entarten (< 1 %), ist dies Risiko bei **muzinös-zystischen Neoplasien** mit 20 % deutlich erhöht. Die Abgrenzung beider Erkrankungen ist wichtig wegen der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen (Operation). In Zweifelsfällen wird man den Verlauf beobachten (bei einer Zystengröße > 3 cm alle 3–6 Monate). Eine Verlaufsbeobachtung ist bei serös-zystischen Neoplasien und IDPMN bei Fehlen von Risikozeichen möglich. Bei nicht sicher benignen Befunden ist eine operative Resektion anzuraten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diabetologie und Stoffwechsel

G



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Diabetologie

1.1 Diabetes mellitus 691
1.2 Hypoglykämien 716



© Michael Zimmermann / Thieme Verlagsgruppe

W. A. Mann, K.-H. Usadel, P. Wahl†

1.1 Diabetes mellitus

▶ Definition. Der Begriff Diabetes mellitus umfasst chronische Stoffwechselkrankheiten mit verminderter Insulinbildung oder Insulinwirkung. Gemeinsames Leitsymptom bei unbehandelten Patienten ist die chronische Hyperglykämie.

1.1.1 Physiologie

Glukosestoffwechsel

Kohlenhydrate zählen zu den wesentlichen **Energielieferanten** der Zelle. Wichtigster Baustein der Kohlenhydrate ist die **Glukose**. Der Glukosespiegel wird, mit Ausnahme des Pfortadersystems, beim Gesunden mit einer Konstanz von ca. 70–100 mg/dl reguliert.

Die Leber nimmt bei der **Glukosehomöostase** eine zentrale Rolle ein, sie regelt den Zu- und Abstrom von Glukose. Leber (und auch Muskelzellen) können in kurzer Zeit große Mengen Glukose aufnehmen und diese dann entweder als Glykogen speichern oder in Energie umwandeln. Nervenzellen und Erythrozyten sind unmittelbar auf Glukose als Energielieferant angewiesen (nach Adaptation ist das Gehirn jedoch in der Lage, Ketonkörper zu verstoffwechseln). Muskeln wie auch andere Zellarten sind in der Lage, freie Fettsäuren und Ketonkörper als Energieträger zu oxidieren.

Die **Regulation des Blutzuckerspiegels** wird durch mehrere Hormone sichergestellt. Einerseits durch Insulin, als einziges blutzuckersenkendes Hormon, zum anderen durch die **insulinantagonistischen Hormone** Glukagon, Katecholamine, Wachstumshormon und Kortisol. Das physiologische Zusammenspiel dieser Hormone bewirkt, dass bei Nahrungskarenz zunächst durch eine Mobilisierung die Glykogenspeicher in Leber und Muskulatur (Glykogenolyse), bei längerer Nahrungskarenz durch eine Glukoseneubildung in Leber und Niere aus glukoplastischen Aminosäuren (Glukoneogenese) der Blutzucker konstant gehalten wird. Damit wird auch die Energieversorgung des ZNS sichergestellt, das auf Glukose als Energielieferant angewiesen ist und gewährleistet, dass unter Nahrungskarenz keine Hypoglykämien auftreten (erst nach längerem Hungern kann das ZNS auch Ketonkörper verwerten).

Insulin

Bildung: Aktives Insulin entsteht aus dem in den β-Zellen des Pankreas gebildeten Vorläufermolekül Proinsulin, durch proteolytische Abspaltung des sog. C-Peptids. Zur diagnostischen Bedeutung des C-Peptids (S. 697).

Sekretion: Die Insulinsekretion wird in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration gesteuert. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel stellt den Hauptreiz zur Ausschüttung von Insulin dar. Die Sekretion verläuft nach einem Glukosereiz biphasisch. Unabhängig von der prandialen Insulinausschüttung wird auch bei niedrigen Glukosespiegeln eine Basalsekretion von Insulin aufrechterhalten.

Neben Glukose wird die Insulinsekretion u. a. **stimuliert** durch Aminosäuren, gastrointestinale Hormone (z. B. GIP, CCK), β-adrenerge Substanzen und Azetylcholin. Gehemmt wird die Sekretion durch Adrenalin, Noradrenalin, Somatostatin wie auch durch verschiedene Pharmaka (z. B. Thiazide).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1 Diabetes mellitus

▶ Definition.

1.1.1 Physiologie

Glukosestoffwechsel

Glukose ist ein wichtiger **Energielieferant** der Zelle. Der normale Glukosespiegel liegt bei 70–100 mg/dl.

Die Leber kann Glukose entweder als Glykogen speichern oder in Energie umwandeln. Nervenzellen und Erythrozyten sind ausschließlich auf Glukose als Energielieferant angewiesen.

Mehrere Hormone halten den Blutzuckerspiegel konstant: Insulin senkt den Blutzuckerspiegel, während Glukagon, Katecholamine, Wachstumshormon und Kortisol **insulinantagonistisch** wirken und den Blutzuckerspiegel anheben.

Insulin

Bildung: Aus Proinsulin entsteht in den β-Zellen des Pankreas durch proteolytische Abspaltung des sog. C-Peptids das Insulin.

Sekretion: Die Insulinsekretion erfolgt abhängig vom Blutzuckerspiegel. Hauptreiz für die Insulinausschüttung ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel.

Wirkung: Insulin senkt den Blutzuckerspiegel durch vermehrte Aufnahme von Glukose in die Zellen (v. a. Muskel- und Fettzellen).

Wirkung: Insulin fördert die Aufnahme von Glukose in die Zellen (v. a. Muskel- und Fettzellen) und bedingt dadurch eine Senkung des Blutzuckerspiegels.

▶ Merke. Insulin ist das einzige Hormon, das eine Blutzuckersenkung bewirkt.

Wirkungen von Insulin auf den **Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechel:** Tab. **G-1.1**.

Insgesamt steigert Insulin anabole und hemmt katabole Stoffwechselvorgänge. Die Wirkungen von Insulin auf den **Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechel** zeigt Tab. **G-1.1**.

G-1.1 Insulinwirkung auf den Stoffwechsel

Insulinwirkung	**Kohlenhydratstoffwechsel**	Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse Förderung des Glukosetransports in die Zelle und der Glykogensynthese (v. a. in Leber und Muskel)
	Fettstoffwechsel	Hemmung der Lipolyse Förderung der Lipogenese (in Leber und Fettzellen)
	Proteinstoffwechsel	Hemmung der Proteolyse Förderung der Proteinsynthese (positiver Stickstoffwechsel)
Auswirkungen bei Insulinmangel	**Kohlenhydratstoffwechsel**	gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse (um die durch den Insulinmangel fehlende Glukose in den Zellen bereitzustellen) reduzierte Glukoseaufnahme in die Zellen (→ Hyperglykämie)
	Fettstoffwechsel	gesteigerte Lipolyse (mit Bildung von Ketonkörpern → Ketoazidose)
	Proteinstoffwechsel	gesteigerte Proteolyse

Außerdem fördert Insulin die **Kaliumaufnahme in die Zellen.**

Daneben hat Insulin auch Einfluss auf den Elektrolythaushalt, indem es durch Stimulation der Na^+-K^+-ATPase die **Kaliumaufnahme in die Zellen** fördert. Dies muss bei der Behandlung (Insulinsubstitution) eines diabetischen Komas beachtet werden, da hierdurch gefährliche Hypokaliämien ausgelöst werden können.
Bei **Insulinmangel** entsteht eine katabole Stoffwechselsituation, unter der es zu einem vermehrten Abbau von Eiweiß, Fett und Glykogen kommt (Tab. **G-1.1**).

1.1.2 Epidemiologie

In der BRD schätzt man die Diabeteshäufigkeit auf ca. 8 % (> 90 % der Diabetiker sind Typ-2-Diabetiker).

1.1.2 Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland schätzt man die Diabeteshäufigkeit auf annähernd 8 %, mit steigender Tendenz. Über 90 % der Diabetiker sind Typ-2-Diabetiker.

1.1.3 Klassifikation

Klassifikation des Diabetes mellitus: Tab. **G-1.2**.

1.1.3 Klassifikation

Tab. **G-1.2** zeigt die Klassifikation des Diabetes mellitus, entsprechend den zugrunde liegenden Ursachen.

G-1.2 Klassifikation des Diabetes mellitus (nach ADA 1997)

1. Typ-1-Diabetes	β-Zellzerstörung, die zu einem **absoluten Insulinmangel** führt **A** immunologisch bedingt, selten spät manifestiert als LADA (late autoimmune diabetes in the adult) **B** idiopathisch bedingt
2. Typ-2-Diabetes	vorwiegende Insulinresistenz mit **relativem Insulinmangel**, bis hin zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
3. andere spezifische Diabetesformen	**A** genetische Defekte der β-Zellfunktion (MODY 1–6, maturity onset diabetes of the young)
	B genetische Defekte der Insulinwirkung (z. B. Typ-A-Insulinresistenz)
	C Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis)
	D Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom)
	E medikamentös oder chemisch induziert (z. B. Glukokortikoide)
	F Infektionen (z. B. kongenitale Röteln)
	G seltene immunvermittelte Diabetesformen (z. B. Antiinsulin-Rezeptorantikörper)
	H genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes assoziiert sind (z. B. Down- oder Turner-Syndrom)
4. Gestationsdiabetes	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1.4 Ätiopathogenese

Typ-1-Diabetes

Ausgelöst durch eine **Autoimmuninsulitis** werden die β-Zellen der Langerhansinseln des Pankreas zerstört. Es besteht eine **genetische Prädisposition**. Die HLA-Typisierung lässt eine Häufung von HLA-DR3 (Feinallele DR_3/DQ_2) und/oder -DR4 (Feinallele DR_4/DQ_8) erkennen (liegen diese Merkmale vor, ist das Risiko an einem Diabetes Typ 1 zu erkranken um das 4–10fache erhöht). Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen beträgt jedoch nur 30–50 %, d. h., dass ein **exogener Faktor** hinzukommen muss, der einen **Autoimmunprozess** in Gang setzt. Dieser führt dann zur Zerstörung der β-Zellen. Dieser Umweltfaktor ist noch nicht identifiziert, diskutiert werden Virusinfekte (z. B. Mumps, Röteln), Toxine, Chemikalien und Vitamin-D-Mangel.

▶ Merke. Erst wenn 80–90 % der β-Zellen im Pankreas zerstört sind, manifestiert sich der Typ-1-Diabetes.

Für den Autoimmunprozess spricht die bei frisch entdeckten Typ-1-Diabetikern nachweisbare Insulitis mit lymphozytärer Infiltration und das Auftreten von Autoantikörpern (ICA, IAA, GADA, IA_2), die im Laufe weniger Jahre wieder verschwinden. Die Konstellation der mit einem Typ-1-Diabetes assoziierten HLA-Antigene und die unterschiedliche Persistenz von Inselzellantikörpern deuten darauf hin, dass es sich um kein einheitliches Krankheitsbild handelt. So können bei einer kleinen Gruppe der mit HLA-DR3 assoziierten Typ-1-Diabetiker noch andere autoimmune endokrine Mangelzustände bestehen (Morbus Addison, Hypothyreose, Polyendokrinopathie).

Sonderformen: Bei einem Teil der Typ-1-Diabetiker kommt es nach dem Ausbruch der Krankheit zu einer sog. Remissionsphase unterschiedlicher Dauer (Wochen, Monate), während der der Insulinbedarf stark absinkt (**honeymoon period**). Der **LADA** (late onset autoimmunity diabetes in the adult) ist ein erst im Erwachsenenalter auftretender Typ-1-Diabetes mit einem langsameren Verlust der β-Zellfunktion.

Typ-2-Diabetes

Bei diesem Diabetes-Typ sind **genetische Faktoren** wesentlich stärker ausgeprägt als beim Typ-1-Diabetes. Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen beträgt mehr als 50 %. Eine HLA-Assoziation findet sich hier, im Gegensatz zum Typ 1, nicht.

Der **wichtigste Manifestationsfaktor** ist die **Überernährung mit Adipositas**. Die stetig vermehrte Nahrungszufuhr bewirkt eine **erhöhte Insulinsekretion**, die ihrerseits zu einer **peripheren Insulinresistenz** führt (d. h. es kommt zu einer mangelnden Insulinwirkung, die erhöhte Insulinspiegel erfordert, um Glukose in die Zellen aufnehmen zu können). Diese Insulinresistenz besteht wahrscheinlich schon Jahre vor der Manifestation des Diabetes (s. auch Exkurs) und wird zunächst durch die erhöhte Insulinsekretion kompensiert. Beim Typ-2-Diabetiker vermutet man, dass zusätzlich eine begrenzte Kompensationsfähigkeit des Pankreas besteht, die Insulinresistenz zu überwinden (diskutiert werden ein Kinasedefekt der Insulinrezeptoren und eine Verminderung der sog. Glukosetransporter). Außerdem ist von Bedeutung, dass die Leber vermehrt Glukose synthetisiert.

Unter **Sekundärversagen** versteht man ein Nachlassen der Wirkung von oralen Antidiabetika und ein Nachlassen der Insulineigenproduktion.

▶ Exkurs. **Metabolisches Syndrom:** Als metabolisches Syndrom wird die Syntropie von **Dyslipoproteinämie** (Hypertriglyzeridämie oder HDL-Cholesterin ↓), **primär arterieller Hypertonie, Adipositas vom androiden Typ** (stammbetonte Fettverteilung) und **Typ-2-Diabetes** bzw. **gestörte Glukosetoleranz** bezeichnet. Das Syndrom ist mit einem **stark erhöhten Risiko** für eine **koronare Herzkrankheit** verbunden.

Die zugrunde liegende pathophysiologische Störung ist wahrscheinlich eine genetisch determinierte **Insulinresistenz**, die zunächst durch eine Hyperinsulinämie kompensiert wird. Die stetig erhöhten Insulinspiegel führen zu einem vermehrten Hungergefühl, die vermehrte Nahrungsaufnahme letztlich zu einer Hypertriglyzeridämie und Adipositas. Zudem scheint die Hyperinsulinämie die Na^+-Retention zu fördern (→ Hypertonie). Erst Jahre, wahrscheinlich Jahrzehnte später manifestiert sich die diabetische Stoffwechselstörung, oft zusammen mit dann schon bestehenden **kardiovaskulären Komplikationen**. Der Typ-2-Diabetes ist damit der Endpunkt einer viele Jahre bestehenden **Insulinresistenz** (Abb. **G-1.1**).

Therapie der Wahl ist zunächst eine kohlenhydrat-, fett- und natriumreduzierte, hypokalorische Kost zur Gewichtsreduktion in Verbindung mit körperlicher Aktivität (moderates Ausdauertraining mit einer Belastung von ca. 60 % der max. Leistungsfähigkeit). Durch das körperliche Training kann mit einer Verbesserung der Gewebsempfindlichkeit für Insulin gere

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1.4 Ätiopathogenese

Typ-1-Diabetes

Beim Typ-1-Diabetes werden die β-Zellen des Pankreas immunvermittelt zerstört **(Autoimmuninsulitis)**. Neben einer **genetischen Prädisposition** können **exogene Faktoren** (z. B. bestimmte Viren) den **Autoimmunprozess** auslösen.

▶ Merke.

Für einen Autoimmunprozess sprechen histologisch eine Insulitis mit lymphozytärer Infiltration sowie der Nachweis von Autoantikörpern. Der Typ-1-Diabetes kann mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein, insbesondere bei Vorliegen von HLA-DR3.

Typ-2-Diabetes

Genetische Faktoren spielen beim Typ-2-Diabetes eine größere Rolle als beim Typ-1-Diabetes.

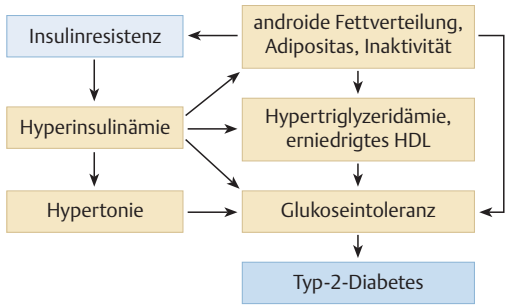
Eine der **Hauptursachen** für den Typ-2-Diabetes ist die **Fettleibigkeit,** die zu **erhöhter Insulinsekretion** mit zunehmender **peripherer Insulinresistenz** führt. Ein weiterer ursächlicher Faktor ist die vermehrte Glukoseproduktion der Leber. Das Pankreas kann die Insulinresistenz durch eine Mehrproduktion von Insulin begrenzt kompensieren.

Bei Nachlassen der Wirkung oraler Antidiabetika bzw. der Insulineigenproduktion spricht man von **Sekundärversagen**.

▶ Exkurs.

G-1.1

G-1.1 Metabolisches Syndrom



Andere Diabetesformen

Eine sekundäre diabetische Stoffwechsellage kann z. B. Folge einer Akromegalie, eines Cushing-Syndroms oder eines Phäochromozytoms sein. Es besteht ein **relativer Insulinmangel.** Auch endokrine Faktoren (z. B. Hyperthyreose), schwere Infekte, Stresssituationen und Lebererkrankungen können ursächlich sein.

Andere Diabetesformen

Diese Diabetesformen resultieren aus einer Überfunktion extrapankreatischer innersekretorischer Drüsen (z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom) und sind durch einen **relativen Insulinmangel** gekennzeichnet. Die gebildeten Hormone wirken insulinantagonistisch. Entweder durch eine Unterempfindlichkeit des Gewebes gegenüber Insulin, eine Hemmung der Insulinfreisetzung oder aber über eine gesteigerte Glukoneogenese.

Nach Therapie der Grunderkrankung sind diese Diabetesformen in der Regel reversibel. Dies gilt auch für den **Steroiddiabetes** (Entwicklung eines sekundären Diabetes unter Einnahme von Glukokortikoiden). Neben Glukokortikoiden können noch andere Medikamente wie Thiazide, Ovulationshemmer und Nikotinsäure manifestationsfördernd oder verschlechternd auf einen schon bestehenden Diabetes wirken. Auch endokrine Faktoren (z. B. Hyperthyreose), schwere Infekte, Stresssituationen und Lebererkrankungen können ursächlich sein.

Genetische Defekte der β-Zellfunktion: Der **MODY-Typ** bezeichnet einen insulinabhängigen **Typ-2-Diabetes** bei Patienten **unter 25 Jahren** (autosomal-dominanter Erbgang).

Genetische Defekte der β-Zellfunktion (z. B. MODY-Form): Als **MODY-Typ** (**m**aturity **o**nset **d**iabetes of the **y**oung) wird ein nicht insulinabhängiger **Typ-2-Diabetes** bei Patienten **unter 25 Jahren** bezeichnet (autosomal-dominanter Erbgang). Charakteristisch sind eine starke familiäre Belastung, eine viele Jahre erhaltene Eigeninsulinproduktion und ein gutartiger Verlauf (diabetestypische Komplikationen sind selten). Es gibt 6 Formen, bei denen unterschiedliche genetische Defekte bestehen.

Gestationsdiabetes

In der Schwangerschaft kommt es zu einer **peripheren Insulinresistenz.** Ein Gestationsdiabetes entwickelt sich, wenn die Schwangere den erhöhten Insulinbedarf nicht durch eine vermehrte Insulinproduktion ausgleichen kann.

Gestationsdiabetes

In der Schwangerschaft besteht eine hormonell bedingte (HPL, Kortison u. a.) **periphere Insulinresistenz.** Der erforderliche Anstieg der Insulinproduktion nach dem 1. Trimenon auf das 2–3-Fache übersteigt bei einigen Frauen die Kapazität des Pankreas, es resultiert eine pathologische Glukosetoleranz (ca. 3 % der Schwangeren). Nach der Geburt normalisiert sich die Glukosetoleranz fast immer, s. auch oraler Glukosetoleranztest (S. 696). Es besteht ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung eines Diabetes.

1.1.5 Klinik

Der **Typ-1-Diabetes** manifestiert sich vorwiegend im Jugendalter (Erkrankungsgipfel: 15.–25. Lebensjahr). Häufig geht ein fieberhafter Infekt voraus.

1.1.5 Klinik

Der **Typ-1-Diabetes** manifestiert sich vorwiegend im jugendlichen Alter mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Je stärker der Insulinmangel, desto ausgeprägter ist die Symptomatik, unter Umständen manifestiert sich der Typ-1-Diabetes in Form eines Coma diabeticum (S. 697). Häufig geht der Manifestation ein fieberhafter Infekt voraus.

▶ Merke.

▶ Merke. **Klassische Symptome** des Diabetes sind **Polyurie** (durch osmotische Wirkung der Glukose), **Polydipsie** (als Folge der Polyurie) und **Gewichtsabnahme** (u. a. durch die Glukosurie → Kalorienverlust); oft findet sich auch eine **Leistungsschwäche** (durch gesteigerte Glukoneogenese → Muskelmasse ↓).

Infolge einer Exsikkose kann es zu Juckreiz kommen. Bakterielle oder mykotische Hautinfektionen (Furunkulose, Candidamykose, Balanitis) können hinzukommen.

Bleibt der Diabetes länger unentdeckt, können Pruritus (z. B. durch die Exsikkose), bakterielle oder mykotische Hautinfektionen wie Furunkulose, Candidamykose, Balanitis (durch Abwehrschwäche) oder Schmerzen und Missempfindungen in den Füßen und Unterschenkeln auftreten. Der übrige klinische Befund ist unauffällig. Ist

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

der Diabetes ketotisch entgleist, lässt sich ein obstähnlicher Azetonfötor riechen. Bei zunehmender Entgleisung sind dann weitere Symptome (S. 697) möglich (z. B. Pseudoperitonitis, Kußmaul-Atmung bis Koma).

Typ-2-Diabetiker sind meist älter als 40 Jahre und fast immer übergewichtig (Tab. **G-1.3**). Selten findet sich die klassische Symptomatik des Insulinmangels. Nur gelegentlich klagen die Patienten über Beschwerden wie Pruritus, Balanitis, nachlassende Libido oder auch über Missempfindungen und Schmerzen in den Beinen. Die Patienten sind häufig **adipös**, haben eine „gesunde Gesichtsfarbe" (Rubeosis diabetica), eine **Hypertonie** und **erhöhte Triglyzeride**, s. metabolisches Syndrom (S. 693). Die Diagnose wird meist zufällig bei einer Routineuntersuchung des Blutzuckers gestellt. Bleibt diese Diabetesform lange unerkannt, so können bereits Folgeerkrankungen bestehen (z. B. Polyneuropathie, pAVK, Retinopathie).

Typ-2-Diabetiker sind bei Erstmanifestation des Diabetes meist älter als 40 Jahre und übergewichtig. Häufig liegt ein metabolisches Syndrom vor **(Adipositas + Typ-2-Diabetes + Hypertonie + Hypertriglyzeridämie).**

G-1.3 Überblick der differenzialdiagnostischen Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung (nach Praxisempfehlungen der DDG 2011)

Kriterien	Typ-1-Diabetes*	Typ-2-Diabetes
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten/Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30–50 %	> 50 %
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90–95 % bei Manifestation (GAD, ICA, IA-2, IAA)	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf betazytotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

* Anmerkung: Der LADA (late onset autoimmunity diabetes in the adult) ist mit einem langsameren Verlust der ß-Zellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen auf orale Antidiabetika zu erwarten. Bei V. a. LADA: Analyse von GAD-Antikörpern zu empfehlen.

1.1.6 Diagnostik

Anamnese

Die Anamnese ist bedeutsam. Zu erfragen sind v. a. die **klassischen Symptome Polyurie, Polydipsie** und **Gewichtsverlust**, weiterhin Familienanamnese, Schwangerschaft, Leistungsknick und Symptome von Folgeerkrankungen (S. 699).

► Merke. Die Diagnose Diabetes mellitus kann bei der Mehrzahl der Patienten durch die Anamnese bzw. klinische Symptomatik (S. 694) vermutet werden, gesichert wird sie allein durch die Bestimmung des Blutzuckers (Tab. **G-1.4**).

Labor

Lassen sich neben der klassischen Symptomatik (S. 694) Gelegenheits-BZ-Werte > 200 mg/dl (venöses Plasma o. kapillares Vollblut) nachweisen bzw. liegt die Nüchternblutglukose > 126 mg/dl (venöses Plasma) (Wiederholungsbestimmung!) oder liegt der HbA_{1c} über 6,5 %, steht die Diagnose Diabetes mellitus fest (Tab. **G-1.4**). Sind die BZ-Werte nicht eindeutig, muss ein oGTT (S. 696) durchgeführt werden.

1.1.6 Diagnostik

Anamnese

Die Anamnese liefert wichtige Informationen (z. B. familiäre Belastung, vermehrtes Durstgefühl, Leistungsknick).

► Merke.

Labor

Erhöhter HbA_{1c} > 6,5 %, erhöhte Nüchternblutzucker-Werte > 126 mg/dl (venöses Plasma) oder erhöhte Gelegenheitsglukose > 200 mg/dl sind beweisend für einen Diabetes mellitus (Tab. **G-1.4**). Sind die BZ-Werte unklar → oGTT (S. 696).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Blutzucker(BZ)-Bestimmung

Die **enzymatische BZ-Bestimmung** ist die Methode der Wahl zur Diagnose des Diabetes mellitus.

Zur **BZ-Selbstkontrolle** und Notfalldiagnostik stehen Teststreifen zur Verfügung.

Normwerte des Blutzuckers

Kapillares Vollblut (Nüchternzustand): < 90 mg/dl (< 5 mmol/l).

Urinzucker- und Ketonkörperbestimmung

Nach Überschreiten der **Nierenschwellefür Glukose** (beim Gesunden bei ca. 180 mg/dl) kommt es zur Glukosurie. Mittels Teststreifen lassen sich eine Glukosurie und Ketonurie anzeigen.

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Indikationen: abnorme Nüchternglukose, Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. Adipositas, PCO-Syndrom), V. a. Gestationsdiabetes.

Durchführung: Der Patient muss an den drei vorangegangenen Tagen mehr als 150 g KH zu sich genommen haben. Der Test wird am (10–16 h) nüchternen Patienten durchgeführt. Der Blutzucker wird nüchtern bestimmt, dann trinkt der Patient 75 g Glukose in Wasser gelöst. Nach 120 Minuten erneute Blutzuckerbestimmung. Siehe auch Tab. **G-1.4**.

Blutzucker(BZ)-Bestimmung

Die **enzymatische BZ-Bestimmung** ist die Methode der Wahl zur Diagnose des Diabetes mellitus und für Verlauf und Therapiekontrolle unerlässlich. Folgende Methoden stehen zur Verfügung: Hexokinase- und Glukose-Dehydrogenase-Methode (photometrische Bestimmung) und Glukoseoxidase-Peroxidase-Methode (Peroxidase-Farbreaktion).
Zur **BZ-Selbstkontrolle** und zur Notfalldiagnostik werden Messgeräte verwendet, mit denen mittels Teststreifen der Blutzucker schnell (innerhalb von 5–30 s) elektrochemisch bestimmt werden kann (Einsatz nicht für diagnostische Zwecke!).

Normwerte des Blutzuckers

Der Normbereich des **Nüchternblutzuckers im kapillaren Vollblut** (i. d. R. gewonnen durch Lanzettenstich in die Fingerbeere, lateral des Fingernagels) liegt bei < 90 mg/dl (< 5 mmol/l). Die Glukosekonzentration im Plasma liegt höher als im Vollblut, da sich Glukose als wasserlösliches Molekül nur im Wasserverteilungsraum des Blutes findet.

Urinzucker- und Ketonkörperbestimmung

Eine Glukosurie ist von der **Nierenschwelle der Glukose** abhängig. Sie liegt bei Gesunden bei ca. **180 mg/dl**. Bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren ist sie nicht selten erniedrigt, auch bei der renalen Glukosurie, bei der die tubuläre Rückresorption gestört ist. Bei älteren Menschen und bei Diabetikern mit Nierenerkrankungen ist sie erhöht. Der Urinzucker kann mittels Teststreifen bestimmt werden, hat aber an Bedeutung verloren. Zur Erfassung einer ketotischen Entgleisung können Ketonkörper (Warnzeichen bei Entgleisung – durch gesteigerte Lipolyse und Störung des Eiweißstoffwechsels entsteht neben der Hyperglykämie eine Ketoazidose) mit Teststreifen bestimmt werden.

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Indikation: Der oGTT zur Diagnose einer gestörten Glukosetoleranz wird bei abnormer Nüchternglukose, bei entsprechenden Risikofaktoren (z. B. Adipositas, PCO-Syndrom) und bei V. a. Gestationsdiabetes empfohlen.

Durchführung: Vor dem Test wird über 3 Tage eine kohlenhydratreiche Ernährung (ca. > 150 g KH/d) durchgeführt. Am Untersuchungstag trinkt der Patient nüchtern (10–16 h Nahrungskarenz) 75 g Glukose (oder äquivalente Menge hydrolysierter Stärke), gelöst in ca. 250–300 ml Wasser. Der Blutzucker wird nüchtern und nach 120 min bestimmt (zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes auch nach 60 min). Bei Verdacht auf eine reaktive Hypoglykämie wird der Test verlängert und zusätzliche Glukosebestimmungen nach 150, 180, 210 und 240 min vorgenommen. Die Bewertung des oGTT zeigt Tab. **G-1.4**.
Störfaktoren: Falsch positiv auf das Testergebnis wirken sich längere Bettruhe, Magen- und Lebererkrankung, Infektionen, Menstruation und Stresssituationen aus.

G-1.4 Diagnosekriterien in Abhängigkeit vom Glukosewert (nach DDG-Leitlinien 2011)

	Zeitpunkt der Glukosemessung	venöses Plasma
abnorme Nüchternglukose (IFG*)	nüchtern[1]	≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) und < 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)
gestörte Glukosetoleranz (IGT)**	oGTT-2 h-Wert[2]	≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l) und < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l)
Diabetes mellitus	nüchtern[1]	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
	oGTT-2 h-Wert[2]	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
Gestationsdiabetes[3]	nüchtern[1]	≥ 92 mg/dl (≥ 5,1 mmol/l)
	oGTT nach 60 min	≥ 180 mg/dl (≥ 10,0 mmol/l)
	oGTT nach 120 min	≥ 153 mg/dl (≥ 8,5 mmol/l)

* IFG = impaired fasting glucose, **IGT = impaired glucose tolerance,
1 = keine Kalorienzufuhr in den letzten 8 h, 2 = Durchführung (S. 696), 3 = liegt vor, wenn mind. einer der Grenzwerte überschritten wird

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Plasmainsulin- und C-Peptid-Bestimmung

Die Bestimmung des **Plasmainsulins** zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus ist in der Praxis entbehrlich. Die Bestimmung des sog. **C-Peptids** als Maß für die noch vorhandene endogene Insulinsekretion ist von Bedeutung. Zur Unterscheidung eines manifesten Typ-1-Diabetes von einem Typ-2-Diabetes ist die Bestimmung der C-Peptidkonzentration aussagekräftig (bei Typ-1 ist C-Peptid kaum nachweisbar)

▶ Merke. Das C-Peptid ist eine Aminosäurenkette des Proinsulins, die bei der Umwandlung zu Insulin abgespalten wird. Daher entstehen bei der Sekretion von Insulin äquimolare Mengen C-Peptid, die einen direkten Rückschluss auf die noch erhaltene Insulinproduktion erlauben. Bei exogener Insulinüberdosierung misst man hohe Insulin-, aber niedrige C-Peptidwerte.

Glykohämoglobin HbA_{1c}-Bestimmung

Zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung eines Diabetikers dient die Bestimmung des Glykohämoglobins HbA_{1c}. Diese normal vorkommende Hämoglobinvariante entsteht durch eine nichtenzymatische Glykierung des Hämoglobinmoleküls, die kontinuierlich während der 120-tägigen Lebensdauer der Erythrozyten abläuft und von der Glukosekonzentration abhängig ist. Der Wert des HbA_{1c} ist ein **ausgezeichnetes Maß** für die während der vorausgegangenen 8–10 Wochen bestehenden **durchschnittlichen Glukosekonzentrationen**. Der Normalwert des HbA_{1c} (methodenabhängig, strenge Qualitätskontrolle notwendig) beträgt 4–6 % des Gesamthämoglobins. Ein HbA_{1c}-Wert von < 5 % schließt einen Diabetes aus, ein Wert von > 6,5 % sichert die Diagnose. Zusätzlich lässt der HbA_{1c}-Wert die Güte der Stoffwechseleinstellung erkennen und ist im Gegensatz zu den Angaben des Patienten nicht manipulierbar, Therapieziel ist ein Wert < 6,5 % (ggf. bis 7,5 %).

Immundiagnostik und HLA-Typisierung

Die Bestimmung der Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GADA) und Tyrosinphosphatase-verwandte Proteine (IA-2) und die HLA-Typisierung (DR-Locus) sind aufwändige Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose eines Typ-1-Diabetes. Sie sind zur Routinediagnostik nur in seltenen Fällen indiziert, haben jedoch bei wissenschaftlichen Studien zur Frühdiagnostik und Frühintervention Bedeutung.

1.1.7 Differenzialdiagnose

Bei der **renalen Glukosurie** ist die tubuläre Rückresorption von Glukose gestört, die Patienten haben eine Glukosurie, aber normale BZ-Werte. Auch in der **Schwangerschaft** kann die Nierenschwelle für Glukose herabgesetzt sein (renale Schwangerschaftsglukosurie), es muss ein Schwangerschaftsdiabetes durch einen oralen Glukosetoleranztest (S. 696) ausgeschlossen werden. **Magenresezierte Patienten** zeigen manchmal nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten resorptionsbedingt einen starken BZ-Anstieg mit Glukosurie, ohne dass ein Diabetes vorliegt. Auch bei akuten **Stresssituationen** (Ausschüttung von diabetogenen Hormonen wie Glukokortikoide, Katecholamine) kann eine pathologische Glukosetoleranz mit erhöhten BZ-Werten kurzfristig auftreten. Patienten mit **akuter Hepatitis** haben eine pathologische Glukosetoleranz, die sich nach Abheilen der Erkrankung wieder normalisiert.

1.1.8 Komplikationen

Akute Komplikationen

Coma diabeticum

▶ Definition. Zu den schwersten Formen der diabetischen Stoffwechselentgleisung (Notfall!) zählen das **ketoazidotische und das hyperosmolare Koma**. Da beide Formen in ein Koma münden können, spricht man vom „Coma diabeticum“. Da diese Stoffwechselentgleisungen in vielen Fällen jedoch ohne komatöse Bewusstseinsveränderungen auftreten, ist die Bezeichnung „Coma diabeticum“ etwas irreführend.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Plasmainsulin- und C-Peptid-Bestimmung

Die Bestimmung des **C-Peptids** gibt Hinweise auf die noch vorhandene endogene Insulinsekretion. Beim Typ-1-Diabetes ist C-Peptid kaum nachweisbar.

▶ Merke.

Glykohämoglobin HbA_{1c}-Bestimmung

Der HbA_{1c}-Wert ist ein Langzeit-Blutzuckerwert, mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten 8–10 Wochen ermittelt werden kann. Beim Gesunden liegt der Wert bei 4–6 %. Die Diagnose eines Diabetes kann bei einem HbA_{1c} > 6,5 % gestellt werden. Ziel der Diabetestherapie ist ein Wert < 6,5 % , unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos wird ggf. ein Zielbereich von 6,5 %–7,5 % definiert.

Immundiagnostik und HLA-Typisierung

Immundiagnostik (z. B. Bestimmung der Inselzellantikörper, Insulinautoantikörper) und HLA-Typisierung sind zur Routinediagnostik bei V. a. Typ-1-Diabetes nur selten indiziert.

1.1.7 Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind eine **renale Glukosurie** (Glukosurie bei normalen BZ-Werten), eine **renale Schwangerschaftsglukosurie**, ein postprandialer starker BZ-Anstieg mit Glukosurie bei **Z. n. Magenresektion**. Eine pathologische Glukosetoleranz findet sich auch in **Stresssituationen** und bei **akuter Hepatitis**.

1.1.8 Komplikationen

Akute Komplikationen

Coma diabeticum

▶ Definition.

Epidemiologie: Die jährliche Inzidenz liegt bei 3–5 Fällen pro 1000 Diabetiker.

Epidemiologie: Die jährliche Häufigkeit wird mit 3–5 Fällen pro 1000 Diabetiker angegeben.

Ätiopathogenese: Auslöser sind Infekte und/oder eine inadäquate Insulintherapie.

Das **ketoazidotische Koma** ist typisch für den Typ-1-Diabetiker, tritt also bei absolutem Insulinmangel auf. Es kommt zu Hyperglykämie (gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse) und gesteigerter Lipolyse mit **Bildung von „sauren" Ketonkörpern (Ketoazidose).**

Ätiopathogenese: Auslösende Faktoren sind Infekte und/oder eine inadäquate Insulintherapie.

- Das **ketoazidotische Koma** (meist bei Typ-1-Diabetikern) ist durch die Hyperglykämie (gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse bei verminderter peripherer Verwertung) und die Lipolysesteigerung mit **Bildung von Ketonkörpern** (Acetessigsäure, Beta-Hydroxybuttersäure, Azeton) und verringerter Utilisation mit nachfolgender **Ketoazidose** charakterisiert (pH < 7,3; Bicarbonat < 15 mmol/l). **Ursachen** sind der Insulinmangel (absoluter Insulinmangel beim Typ-1-Diabetes!) und die vermehrte Ausschüttung insulinantagonistischer Hormone (Glukagon, Katecholamine, STH, Kortisol). Folgen sind Verluste des Körpers an Glukose, Wasser, Kationen (Natrium, Kalium) und Ketonkörpern.
- Beim **hyperosmolaren Koma** kommt es zur hyperosmolaren Entgleisung infolge starker BZ-Erhöhung (meist bei Typ-2-Diabetes). Es besteht nur ein relativer Insulinmangel. Die noch vorhandene Insulinsekretion verhindert eine überschießende Lipolyse und damit die Bildung von Ketonkörpern in der Leber und somit auch die Entwicklung einer metabolischen Azidose. Häufigste Ursachen für diese Form der Entgleisung sind diätetische Fehler und medikamentöse Entgleisung.

Das **hyperosmolare Koma** ist typisch für den Typ-2-Diabetiker, tritt also bei relativem Insulinmangel auf. Das restliche körpereigene Insulin kann hier eine überschießende Lipolyse mit Bildung von Ketonkörpern verhindern.

Klinik: Das Koma entwickelt sich langsam (über Tage). 10 % der Patienten sind bewusstlos, 70 % bewusstseinsgetrübt. Hauptsymptom ist eine starke **Polyurie** mit nachfolgender **Polydipsie** und **Exsikkose.** Weitere Symptome sind Übelkeit und Erbrechen. Folge der Flüssigkeitsverluste sind Hypotonie bis hin zum hypovolämischen Schock. Beim **ketoazidotischen Koma** versucht der Körper, die Azidose durch verstärkte Atmung auszugleichen **(Kußmaul-Atmung).** Man riecht den **obstähnlichen Azetongeruch.**

Klinik: Ca. 10 % der Patienten sind bewusstlos, 70 % haben einen Bewusstseinsstatus zwischen ungetrübt und komatös, bei 20 % der Patienten besteht keine Störung des Sensoriums. Ein Koma entwickelt sich meist im Verlauf einiger Tage, typische Symptome sind **zunehmend stärker** werdende **Polyurie** und **Polydipsie,** Leistungsschwäche, Übelkeit und Erbrechen. In der Regel klagen die Patienten über **gastrointestinale Beschwerden** (Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen), die die **Exsikkose** verstärken (Volumendefizit kann durch vermehrte Flüssigkeitsaufnahme nicht mehr kompensiert werden). Zeichen der Exsikkose sind ein verminderter Hautturgor und trockene Schleimhäute. Im weiteren Verlauf kann es zur Hypotonie bis hin zum hypovolämischen Schock, zur Oligurie oder Anurie bis hin zur Niereninsuffizienz, zur Hypothermie und zu Reflexausfällen kommen. Beim **ketoazidotischen Koma** bestehen gelegentlich **heftige abdominelle Schmerzen**, die an ein akutes Abdomen denken lassen (Pseudoperitonitis diabetica). Als Ausdruck der Ketoazidose finden sich ein **obstähnlicher Azetongeruch,** eine tiefe **Kußmaul-Atmung** und eine Ketonurie. Beim hyperosmolaren Koma fehlen die Zeichen einer Ketoazidose.

Diagnostik: Neben der klinischen Symptomatik ist der **erhöhte Blutzucker** wegweisend (beim hyperosmolaren Koma > 1000 mg/dl, beim ketoazidotischen Koma meist > 300 mg/dl).

Diagnostik: Neben der oben geschilderten wegweisenden Symptomatik, wird die Diagnose laborchemisch gesichert. Der **Blutzucker** ist immer erhöht, beim **hyperosmolaren Koma** bis > 1000 mg/dl, beim ketoazidotischen Koma meist > 300 mg/dl. Die Höhe des Blutzuckers korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Ketoazidose. Einzelheiten s. Tab. **G-1.5**.

G-1.5

G-1.5 Unterscheidungskriterien des ketoazidotischen vs. hyperosmolaren Coma diabeticum

	ketoazidotisches Koma	hyperosmolares Koma
Alter	junger Patient	alter Patient
Diabetes-Typ	meist Typ 1	meist Typ 2
Insulinmangel	absolut	relativ
Blutzucker	oft > 300 mg/dl	oft > 1000 mg/dl
Ketonurie	+++	–
pH-Wert	< 7,3	normal
Standardbikarbonat	< 15 mmol/l	normal
Plasma-Osmolalität	erhöht	stark erhöht
Kußmaul-Atmung	+	–
Pseudoperitonitis diabetica	+	–

▶ Merke.

▶ Merke. Trotz K^+-Verlust (bedingt durch die osmotische Diurese → Polyurie) sind die K^+-Werte im Serum vor Beginn der Insulintherapie meist normal oder leicht erhöht, als Folge der azidosebedingten K^+-Verschiebung vom Intra- in den Extrazellulärraum. Cave: Hypokaliämie unter Insulintherapie!

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Der **hypoglykämische Schock** entwickelt sich – im Gegensatz zum Coma diabeticum – plötzlich aus gutem Befinden heraus, die Patienten zeigen feuchte Haut und Schleimhäute und Hyperreflexie. Dagegen entwickelt sich ein hyperglykämisches Koma langsam, Exsikkose und Erbrechen fehlen nie. Eine Unterscheidung ist durch den BZ-Schnelltest möglich. Wegen der gastrointestinalen Symptomatik und der tiefen Atmung (ketoazidotisches Koma) werden gelegentlich auch Fehldiagnosen wie z. B. **Appendizitis** oder **Hyperventilationstetanie** gestellt.

Differenzialdiagnose: Der **hypoglykämische Schock** tritt im Gegensatz zum Coma diabeticum plötzlich aus gutem Allgemeinbefinden auf. Die gastrointestinalen Symptome und die tiefe Atmung (beim ketoazidotischen Koma) lassen auch an eine **Appendizitis** oder **Hyperventilationstetanie** denken.

Therapie: Das Coma diabeticum ist ein ernster Notfall und bedarf der **Intensivüberwachung und -behandlung.** Die Prognose wird entscheidend durch die Dauer des Komas bestimmt. Die Therapie muss deshalb nach Diagnosestellung ohne Verzögerung begonnen werden. **Ziel** der Komabehandlung ist der **Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits** (höchste Priorität) und **Elektrolytverlusts** (ca. 1 l/h; z. B. 0,9 % NaCl-Lösung), die **Behebung des Insulinmangels** (initial Normalinsulin i. v.) und beim ketoazidotischen Koma die **Beseitigung der Azidose.** Bei **hyperosmolarem Koma** muss Insulin meist niedriger dosiert werden. Auch sollten bei dieser Komaform keine hypotonen Lösungen infundiert werden, um eine rasche Änderung der Osmolalität und damit die Entwicklung eines osmotischen Gradienten zwischen Liquor- und Extrazellulärraum mit der Gefahr der Entwicklung eines Gehirnödems zu verhindern. Auch beim **ketoazidotischen Koma** sollte grundsätzlich ein zu schneller Abfall der Osmolalität vermieden werden. Als **Faustregel** gilt, dass der **Blutzucker in 4–8 Stunden nicht mehr als 50 % abfallen sollte.** Bei Abfall des Serumkaliums (Insulinwirkung) muss ggf. Kalium substituiert werden.

Therapie: Das Coma diabeticum bedarf einer intensivmedizinischen Behandlung. Höchste Priorität hat der **Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits.** Wichtig sind außerdem ein **Ausgleich der Elektrolytverluste,** die **Insulinsubstitution** durch Gabe von **Normalinsulin** und beim ketoazidotischen Koma die **Beseitigung der Azidose.** Bei der Senkung des Blutzuckerspiegels (initial Normalinsulin i. v.) sollte der **Blutzucker in 4–8 Stunden um nicht mehr als 50 % abfallen.** Ggf. muss Kalium substituiert werden (Insulinwirkung).

▶ Merke. Nicht eine möglichst schnelle Normalisierung des Glukosespiegels ist sinnvoll, sondern – wenn eine Tendenzwende nachgewiesen wird – sollte man sich mit der Therapie Zeit lassen.

▶ Merke.

Prognose: Die **Letalität** liegt mit **5–15 %** hoch. Die Prognose ist abhängig von der Schwere und der Dauer der Stoffwechselentgleisung sowie vom Alter des Patienten.

Prognose: Die **Letalität** ist hoch (**5–15 %**).

Chronische Komplikationen (Folgeerkrankungen)

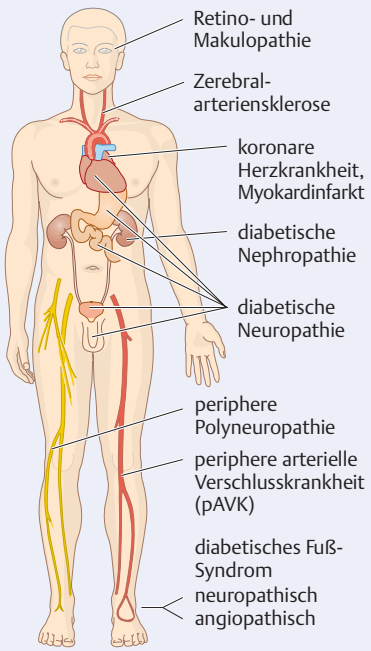
Lebenserwartung und -qualität werden heute nicht mehr durch metabolische, sondern durch die **vaskulären Komplikationen** des Diabetes bestimmt (Tab. **G-1.6**). Ca. 70–80 % aller Diabetiker versterben an vaskulären Komplikationen, nur ca. 1 % im Koma.

Chronische Komplikationen (Folgeerkrankungen)

Im Vordergrund stehen die **vaskulären Komplikationen** (Tab. **G-1.6**).

G-1.6 Manifestationsformen diabetischer Mikro- und Makroangiopathien

Art der diabetischen Angiopathie	Manifestationsform
▪ **diabetische Mikroangiopathie**	▪ diabetische Retino- und Makulopathie (S. 700) ▪ diabetische Nephropathie (S. 701) ▪ diabetische Neuropathie (S. 702)
▪ **diabetische Makroangiopathie in Kombination mit einer Neuropathie**	▪ diabetisches Fuß-Syndrom (S. 703)
▪ **diabetische Makroangiopathie** (S. 704)	▪ KHK (S. 66), Myokardinfarkt ▪ Schlaganfall (S. 295) ▪ pAVK (S. 284)



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diabetische Mikroangiopathie

Ätiopathogenese: Die Mikroangiopathie manifestiert sich insbesondere als **Retino-, Nephro-** und **Neuropathie.**

Die **chronische Hyperglykämie** scheint bei der Pathogenese eine zentrale Rolle zu spielen.

Diabetische Mikroangiopathie

Ätiopathogenese: Bei der diabetischen Mikroangiopathie handelt es sich um einen **generalisierten diabetesspezifischen Prozess,** von dem alle Kapillargebiete betroffen sind. Sie manifestiert sich in erster Linie als **Retino-** und **Nephropathie.** Weitere betroffene Gefäßgebiete sind **Herz, Füße, Muskelkapillaren, Konjunktivalgefäße** und die **Vasa vasorum und nervorum.**

Die **Pathogenese** ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Am wahrscheinlichsten ist die **metabolische Theorie,** nach der vor allem die chronische Hyperglykämie eine zentrale Rolle spielt. Dafür spricht, dass sie mit der Manifestation des Diabetes beginnt und umso stärker ausgeprägt ist, je länger der Diabetes dauert und je schlechter die Stoffwechselkontrolle ist. Die chronische Hyperglykämie führt zur **nichtenzymatischen Glykosylierung zahlreicher Proteine** (z. B. Hämoglobin, Serumproteine, Basalmembran) mit Bildung sog. AGE-Produkte (advanced glycosylated end products) und mit entsprechenden Funktionsänderungen. Die Folgen sind eine Verdickung und qualitative **Veränderung der kapillaren Basalmembran,** ein gestörter Sauerstofftransport der Erythrozyten und veränderte Fließeigenschaften des Blutes. Weitere Auswirkungen der Hyperglykämie sind eine **vermehrte Sorbitbildung** in verschiedenen Zellsystemen, eine **Störung der Hämostase** und eine vermehrte Bildung von Wachstumshormon und Wachstumsfaktoren. Die meisten dieser Veränderungen sind bei Normalisierung des Blutzuckers reversibel. Zusätzliche Risikofaktoren, die den Verlauf der Mikroangiopathie negativ beeinflussen, sind **Hypertonie** und **Zigarettenrauchen.**

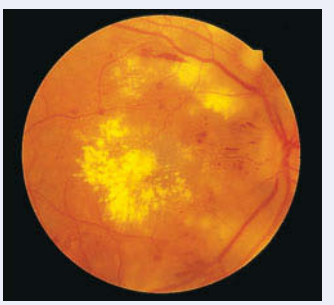
Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Tab. **G-1.7** fasst die verschiedenen Stadien der diabetischen Retinopathie und Makulopathie zusammen.

Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Während Typ-1-Diabetiker bei Diabetesmanifestation selten eine Retinopathie oder Entwicklung zur Makulopathie aufweisen, findet sich diese bei Typ-2-Diabetikern in ca. ⅓ d. F., was wohl darauf zurückzuführen ist, dass Typ-2-Diabetiker jahrelang unentdeckt bleiben. Die **unterschiedlichen Stadien** zeigt Tab. **G-1.7**.

G-1.7 Stadien und ophthalmologischer Befund der diabetischen Retinopathie und Makulopathie (nach DDG Praxis-Leitlinien 2010)

1.1 Nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) ▪ milde Form: Mikroanaurysmen vorhanden ▪ mäßige Form: zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen ▪ schwere Form: „4–2-1-Regel", > 20 Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten		Punkt- und spritzerförmige Blutungen, gelblich harte Exsudate, diffuses Ödem der Netzhaut am hinteren Pol.
1.2 Proliferative diabetische Retinopathie (PDR) ▪ Papillen- und papillenferne Proliferation ▪ Glaskörperblutung, Netzhautablösung		Massive extraretinale Neovaskularisation, begleitende präretinale Blutungen, Traktionsablatio.
2. diabetische Makulopathie **2.1 fokales Makulaödem / 2.2 diffuses Makulaödem / 2.3 ischämische Makulopathie**		

integrierte Abbildungen aus: Sachsenweger, M.: Duale Reihe Augenheilkunde. Thieme; 2003

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Da die Retinopathie vom Patienten unbemerkt entsteht, sind **regelmäßige ophthalmoskopische Untersuchungen des Augenhintergrundes,** zunächst jährlich, nach zehnjähriger Diabetesdauer halbjährlich erforderlich, um möglichst frühzeitig therapeutisch eingreifen zu können.

▶ Merke.

Therapie: Therapie der Wahl bei bestehender Retinopathie ist die **rechtzeitige Laserkoagulation.** Auch die sogenannte Vitrektomie wird heute bei ausgeprägten proliferativen Veränderungen und Einblutungen in den Glaskörper mit Erfolg eingesetzt. Die medikamentöse Therapie mit sog. gefäßabdichtenden Substanzen ist umstritten.

Therapie: Therapie der Wahl bei Retinopathie ist die Laserkoagulation.

Verlauf und Prognose: Die Entwicklung der Retinopathie ist eng mit der Diabetesdauer korreliert, 20 Jahre nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes sind bis zu 95 % aller Diabetiker betroffen.

Verlauf und Prognose: Nach 20 Jahren sind bis zu 95 % aller Typ-1-Diabetiker betroffen.

▶ Merke. In den Industrienationen ist in der Altersgruppe der 30–60-Jährigen der Diabetes mellitus die häufigste Erblindungsursache.

▶ Merke.

Diabetische Nephropathie

Die Häufigkeit und Schwere der diabetischen Nephropathie (S. 701) zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Diabetesdauer sowie von der Stoffwechsel- und Hypertonuseinstellung; wobei ca. 40 % der Typ-1-(und wohl auch Typ-2-)Diabetiker eine Nephropathie entwickeln.
Das pathologisch anatomische Substrat der Mikroangiopathie der Glomerulumkapillaren ist die **diffuse** und**noduläre Glomerulosklerose** (Kimmelstiel-Wilson). Da häufig arteriosklerotische und pyelonephritische Veränderungen hinzukommen, wird allgemein etwas unscharf von der diabetischen Nephropathie gesprochen. Sie entwickelt sich schleichend und verläuft in Stadien (Tab. **G-1.8**).

Diabetische Nephropathie

40 % der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker entwickeln eine diabetische Nephropathie (S. 701).

Das charakteristische histologische Merkmal ist die **diffuse** und **noduläre Glomerulosklerose** (Kimmelstiel-Wilson).
Stadien der diabetischen Nephropathie: Tab. **G-1.8**

G-1.8 Stadien der diabetischen Nephropathie (nach Praxisempfehlungen der DDG 2015)

Stadium		Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin mg/g	glomeruläre Filtrationsrate ml/min	Bemerkungen
1.	**Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion**			
a	Mikroalbuminurie	20–200	> 90	S-Kreatinin normal Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie, Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
b	Makroalbuminurie	> 200	> 90	
2.	**Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz**			
a	leichtgradig	> 200	60–89	S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämieneigung, rasche Progression von KHK, AVK, Neuropathie, Retinopathie. Anämieentwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
b	mäßiggradig	abnehmend	30–59	
c	hochgradig	abnehmend	15–29	
d	terminal		< 15	

▶ Merke. Die frühzeitige Diagnose einer beginnenden Nephropathie durch den Nachweis einer Mikroalbuminurie (20–200 mg/ml) und die konsequente Senkung des Blutdrucks in den unteren Normbereich (< 130/< 80 mmHg) sind, neben einer konsequenten BZ-Einstellung, von besonderer Bedeutung für die Prognose, da dieses Stadium noch therapeutisch beeinflusst werden kann. Daher gehört bei Patienten mit Diabetes mellitus die jährliche Bestimmung von Mikroalbumin im Urin zur Routinediagnostik.

▶ Merke.

Therapie: ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptoren-Blocker sind als protektive Maßnahme (Cytoprotektion) und zur Senkung des Blutdrucks von besonderer Bedeutung. Die Ernährung sollte nicht eiweißreich sein. Ebenso erforderlich ist die konsequente Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren einschließlich Nikotinverzicht. Sind die Möglichkeiten einer konservativen Therapie erschöpft, muss eine Dialysebehandlung begonnen bzw. eine Nierentransplantation vorgenommen werden.

Therapie: ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptoren-Blocker wirken nephroprotektiv, daher werden sie zur Blutdrucksenkung bevorzugt eingesetzt. Wichtig ist außerdem eine Eiweißreduktion mit der Nahrung sowie die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Im Rahmen einer diabetischen Nephropathie kann der Insulinbedarf bei zunehmender Niereninsuffizienz abnehmen (renaler Insulinabbau und renale Glukoneogenese vermindert).

Verlauf und Prognose: Die diabetische Nephropathie bestimmt die **Lebenserwartung junger Diabetiker**. Etwa ein Viertel aller Dialysepatienten haben eine diabetische Nephropathie.

Verlauf und Prognose: Die Lebenserwartung **junger Diabetiker** wird durch das Auftreten der **diabetischen Nephropathie** bestimmt. Nach 20 Jahren Diabetesdauer haben etwa 25 %, nach 40 Jahren > 40 % der Patienten eine klinisch manifeste Nephropathie entwickelt. Andererseits sind nach 40-jähriger Diabetesdauer ca. 40 % immer noch frei von Nephropathie. Auch bei **Typ-2-Diabetikern** ist eine hohe Inzidenz einer **dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz** feststellbar; etwa ein Viertel aller Dialysepatienten haben eine diabetische Nephropathie. Bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren findet sich bei diesen Patienten eine besonders hohe Mortalität: die mittlere 1-Jahres-Überlebenszeit liegt bei 78 % und die 5-Jahres-Überlebenszeit bei 23 %.

Diabetische Neuropathie

Diabetische Neuropathie

► Definition.

► Definition. Die diabetische Neuropathie umfasst chronische Störungen der Funktion und Struktur motorischer, sensibler und autonomer Nerven.

Epidemiologie: Insbesondere ältere Patienten und Patienten mit längerer Diabetesdauer und schlechter Stoffwechseleinstellung sind betroffen.

Epidemiologie: Sie ist häufiger bei älteren Patienten, bei längerer Diabetesdauer, bei schlechter Stoffwechseleinstellung und bei Patienten mit ausgeprägter Mikroangiopathie. Insgesamt wird die Häufigkeit nach 10 Krankheitsjahren mit ca. 50 % angegeben.

Pathogenese: Ursächlich sind **metabolische Veränderungen** und eine Mikroangiopathie der Vasa nervorum.

Pathogenese: Als pathogenetische Faktoren werden **metabolische Veränderungen** (Anhäufung von Sorbit in den Schwann'schen Zellen, Myoinositolmangel, Glykosylierung von Myelinscheidenproteinen bei schlechter Stoffwechseleinstellung) und eine Mikroangiopathie der Vasa nervorum diskutiert.

► Merke.

► Merke. Von der eigentlichen diabetischen Neuropathie sind akute, funktionelle, **schnell reversible neurologische Störungen** abzugrenzen, die **bei Diabetesbeginn oder nach einem Koma** auftreten können. Sie äußern sich in sensorischen Reizerscheinungen und bilden sich nach der Stoffwechselnormalisierung rasch zurück.

Formen:
- symmetrische, periphere sensomotorische Polyneuropathie
- asymmetrische, proximale vorwiegend motorische (amyotrophe) Neuropathie
- Mononeuropathie
- autonome Neuropathie.

Die **symmetrische sensomotorische Polyneuropathie** ist am häufigsten. Die Beschwerden treten insbesondere an **Füßen und Unterschenkeln** auf. Die Patienten klagen über Taubheitsgefühl Kribbeln und brennende Schmerzen („burning feet"), v. a. nachts.

Typisch für die **asymmetrische, motorische Neuropathie** sind Schwäche und Schmerzen im Bereich der Oberschenkel.
Die **Mononeuropathie** betrifft sowohl Hirnnerven als auch periphere Nerven. Symptome der **autonomen diabetischen Neuropathie** sind in Tab. **G-1.9** zusammengefasst.

Formen: Folgende Formen, die isoliert oder kombiniert auftreten können, lassen sich abgrenzen:
- symmetrische, periphere sensomotorische Polyneuropathie
- asymmetrische, proximale vorwiegend motorische (amyotrophe) Neuropathie
- Mononeuropathie
- autonome Neuropathie.

Am häufigsten ist die **symmetrische sensomotorische Polyneuropathie** mit distal betonten sensiblen Dys-, Hypo- und Parästhesien besonders an **Füßen und Unterschenkeln.** Diese äußern sich in Taubheitsgefühl, Kribbeln, Ameisenlaufen, Kältegefühl, brennenden Schmerzen („burning feet") und Wadenkrämpfen. Typisch ist die Zunahme der Beschwerden bei Nacht. Auch motorische Störungen sind möglich. Frühsymptome sind Veränderungen des Berührungs-, Kalt- und Warmempfindens sowie des Lagesinns.
Bei der **asymmetrischen, motorischen Neuropathie** treten Schwäche und Schmerzen im Bereich der Oberschenkel und der Beckenmuskulatur auf.
Von der **Mononeuropathie** können sowohl Hirnnerven (z. B. N. facialis oder N. oculomotorius) als auch periphere Nerven (N. medianus, N. peronaeus) betroffen sein (→ Paresen). Die **autonome diabetische Neuropathie** (ADN) kann grundsätzlich alle Funktionen des vegetativen (sympathischen und parasympathischen) Nervensystems beeinträchtigen. Die einzelnen Organsysteme können unterschiedlich stark betroffen sein (Tab. **G-1.9**).

Therapie: Am wichtigsten ist ein langfristig gut eingestellter Blutzuckerstoffwechsel, ggf. Gabe von Thioctsäure, Antikonvulsiva oder trizyklischen Antidepressiva.

Therapie: Die Therapie ist unbefriedigend. Unbedingt ist eine Stoffwechselnormalisierung anzustreben, ein Versuch mit Thioctsäure ist gerechtfertigt. Bei der schmerzhaften Neuropathie können Antikonvulsiva oder trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden. Die Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie ist je nach betroffenem Organsystem symptomatisch.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

G-1.9 Symptome der autonomen diabetischen Neuropathie

betroffenes Organ bzw. System	Symptome/Befunde
kardiovaskuläres System	Ruhetachykardie, Herzfrequenzstarre, Herzrhythmusstörungen, stumme Myokardischämie, schmerzlose Myokardinfarkte, orthostatische Hypotonie
Gastrointestinaltrakt	Gastroparese (Völle- und Druckgefühl), (nächtliche) Durchfälle im Wechsel mit Obstipation, Dysphagie und Dyspepsie
Urogenitalsystem	erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation und Blasenatonie
Haut	trophische Störungen in Form von Hyperkeratosen, Malum perforans pedis (S. 703), Schweißsekretionsstörungen (da Thermoregulation gestört)
Augen	gestörte Pupillenmotorik (verlangsamte Mydriasis)
Knochen	Osteoarthropathie (aseptische Osteolysen [Charcot-Fuß])
neuroendokrines System	z. B. Symptomarmut bei Auftreten einer Hypoglykämie

Verlauf: Die Neuropathie ist nur selten für sich allein Ursache einer erhöhten Mortalität; bei diabetischem Fuß jedoch von ganz entscheidender Bedeutung für die Morbidität.

Verlauf: Die Neuropathie ist ein Risikofaktor für das diabetische Fuß-Syndrom.

Diabetisches Fuß-Syndrom (DFS)

Diabetisches Fuß-Syndrom (DFS)

▶ Definition. Unter diesem Begriff werden Läsionen des Diabetikers an den Füßen zusammengefasst, die sich infizieren und zu einem Ulkus oder einer Gangrän mit entsprechenden Komplikationen führen können (erhöhtes Amputationsrisiko bei Diabetikern).

▶ Definition.

Ätiologie: Makroangio- und Neuropathie sind an der Entstehung maßgeblich beteiligt. Auslösende Faktoren sind häufig schon geringfügige lokale **Traumen** durch falsche Nagelpflege oder drückende Schuhe und **Infektionen** durch mangelnde Fußhygiene (Fußpilze).

Ätiologie: Ursächlich sind die diabetische Makroangio- und Neuropathie. Auslöser können lokale **Traumen** oder **Infektionen** sein.

Einteilung: Es werden der **neuropathisch diabetische Fuß** (v. a. bei jüngeren Typ-1-Diabetikern) und der **ischämischer Fuß bei pAVK** unterschieden. Bei ca. ⅓ der Patienten mit diabetischem Fuß treten die Störungen kombiniert auf.

- **neuropathisch diabetischer Fuß:** Der Fuß ist warm mit trockener Haut. Im Bereich starker Verhornungen z. B. an Groß- und Kleinzehenballen, finden sich scharf ausgestanzte, meist schmerzlose Geschwüre (**Mal perforans**, Abb. **G-1.2a**, Abb. **G-1.2b**), bei gut tastbaren Fußpulsen. Die Patienten suchen deshalb oft sehr spät ihren Arzt auf.
- **ischämischer Fuß:** Die Läsionen manifestieren sich in der Regel an Zehen und Ferse als schmerzhafte **Gangrän** (Abb. **G-1.2c**), (feuchte Gangrän infolge von Infektionen), die **Fußpulse** sind **nicht tastbar.** Verglichen mit Nichtdiabetikern ist die Symptomatik wegen der oft mitbeteiligten Neuropathie diskreter, d. h., die typische Claudicatio intermittens kann fehlen.

Einteilung: Man unterscheidet den neuropathisch diabetischen Fuß und den ischämischen Fuß.

- **neuropathisch diabetischer Fuß:** warmer, rosiger Fuß mit trockener Haut, schmerzlose Geschwüre an den Fußsohlen, tastbare Fußpulse (Abb. **G-1.2a**, Abb. **G-1.2b**)
- **ischämischer Fuß:** blasser, kalter Fuß, Fußpulse nicht tastbar. Verletzungen sind äußerst schmerzhaft, ggf. schmerzhafte **Gangrän** (Abb. **G-1.2c**).

G-1.2 Klinische Befunde des diabetischen Fußes



a Mal perforans
b mit Druckulkus an der II. Zehe.
c Gangränöser Fuß (vaskulär bedingt). (aus: Baenkler H. W. et al.: Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme; 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Zur Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner s. Tab. **G-1.10**.

Je nach Ausmaß der Gewebszerstörung, Infektion und/oder Ischämie kann das DFS klassifiziert werden (Tab. **G-1.10**).

G-1.10 Wagner-Klassifikation des DFS

Grad	Läsion
0	keine Läsion, ggf. Fußdeformation
1	oberflächliches Ulkus
2	tiefes Ulkus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehnen oder Knochen
3	tiefes Ulkus mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel
4	begrenzte Nekrose im Vorfuß- oder Fersenbereich
5	Nekrose des gesamten Fußes

Therapie und Prophylaxe: Neben gut eingestellten BZ-Werten sind vorbeugende Maßnahmen (z. B. Fußpflege, geeignetes Schuhwerk) sowie eine regelmäßige Inspektion der Füße wichtig. Bei offenen Stellen am Fuß sind eine **absolute Entlastung des Fußes** (Bettruhe), eine lokale Wundbehandlung, ggf. Wunddébridement, bei **infizierter Gangrän** eine **antibiotische Behandlung** (vorwiegend gegen Staph. aureus) indiziert.

Therapie und Prophylaxe: Da der **neuropathische Fuß** meist keine Schmerzen hervorruft, sind **Prophylaxe** und **Früherkennung** besonders wichtig. Vorbeugende Maßnahmen sind, neben gut eingestellten BZ-Werten, regelmäßige gründliche Fußpflege, die Vermeidung von Verhornungen und geeignetes, nicht drückendes Schuhwerk. Der behandelnde Arzt sollte, auch wenn der Patient spontan keine Beschwerden angibt, regelmäßig die Füße untersuchen. Hat sich ein diabetischer Fuß entwickelt, ist eine interdisziplinäre Betreuung von großer Bedeutung, insbesondere in spezialisierten Fußambulanzen in Diabeteszentren oder Schwerpunktpraxen. Die Therapie besteht zunächst in der **absoluten Entlastung des Fußes** (Bettruhe), in der Normalisierung des Stoffwechsels, lokaler Wundbehandlung und **bei infizierter Gangrän** in einer gezielten **antibiotischen Behandlung** (vorwiegend gegen Staph. aureus).
Die Behandlung erfordert viel Geduld, es dauert oft Monate, bis eine diabetische Gangrän abheilt. Bedeutsam ist die sorgfältige Entfernung von Nekrosen und Wundtaschen (sog. Wunddébridement). Wenn notwendig, sollte der Chirurg nur zurückhaltend intervenieren (minor amputation). Besteht eine Gangrän bei pAVK (Makroangiopathie), entspricht die Therapie der bei Nichtdiabetikern.

Diabetische Makroangiopathie (Arteriosklerose)

Die Arteriosklerose ist die **häufigste Spätkomplikation** und betrifft insbesondere die **Koronar-, Becken- und Zerebralarterien.**

Diabetische Makroangiopathie (Arteriosklerose)

Die Arteriosklerose ist die **häufigste Komplikation des Diabetikers;** sie verläuft beim Diabetiker schwerer, beginnt früher und lässt lokalisatorische Besonderheiten erkennen. Bevorzugt betroffen sind die **peripheren, großen und mittleren Arterien**, **die Koronar-, die Becken- und Zerebralarterien.**

Ätiologie: Neben den üblichen Risikofaktoren der Arteriosklerose spielen vermutlich auch diabetesspezifische Faktoren, wie z. B. der Hyperinsulinismus, eine Rolle.

Ätiologie: Neben den bekannten Risikofaktoren der Arteriosklerose (Hypertonie, Hyperlipidämie, Zigarettenrauchen), kommen wahrscheinlich noch diabetesspezifische Faktoren, wie z. B. der **Hyperinsulinismus,** hinzu. Die **Arteriosklerose** ist eine **diabetestypische,** aber **keinediabetesspezifische** Komplikation.

Klinik: Klinisch manifestiert sich die Arteriosklerose als **KHK, Myokardinfarkt** (Cave: stummer Myokardinfarkt!), **Schlaganfall** und **pAVK**. Die typische **Claudicatio intermittens** bei pAVK kann aufgrund einer Neuropathie fehlen.

Klinik: Die klinischen Manifestationen der Arteriosklerose wie **KHK** und **Myokardinfarkt, Schlaganfall und pAVK** unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen des Nichtdiabetikers.
Besonderheiten sind: **Symptomarme** oder sog. stumme **Herzinfarkte** sind bei Diabetikern häufiger. Da eine KHK beim Diabetiker schmerzlos sein kann, sollten Belastungs-EKG-Untersuchungen alle 1–2 Jahre wiederholt werden. Die typische **Claudicatio intermittens** bei pAVK kann wegen einer zusätzlich bestehenden Neuropathie (S. 702) fehlen. Bei Diabetikern mit einer Arteriosklerose der Zerebralarterien können Hypoglykämien protrahiert verlaufen oder schlaganfallähnliche Bilder hervorrufen.

Verlauf: Ca. 65 % aller Diabetiker sterben an Komplikationen der Makroangiopathie.

Verlauf: Etwa 65 % aller Diabetiker sterben an Komplikationen der Makroangiopathie. Etwa 75 % aller Todesfälle beim Diabetiker sind dabei Folge einer KHK. Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis (S. 62) zu entwickeln, ist um das 3–6-Fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Das Risiko, an einer pAVK (S. 284) zu erkranken, ist um das 2–4-Fache erhöht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1.9 Therapie

▶ Merke. Ziel der Diabetestherapie ist die **Vermeidung bzw. Verzögerung metabolischer und vaskulärer Komplikationen** zur Verbesserung von Lebensqualität und Lebenserwartung.

Dieses Ziel lässt sich nur durch eine weitgehende **Normalisierung des Stoffwechsels** erreichen, d. h.: **normnahe Blutzucker(BZ)werte (HbA_{1c} < 6,5–7,5 %), Normalisierung** des **Körpergewichtes** bzw. **Gewichtsreduktion**, des **Blutdrucks,** der **Serumlipide** (Ziel LDL < 100 mg /dl) und **Nikotinverzicht**. **Wichtig ist die Vereinbarung individualisierter Behandlungsziele.**
Die Therapie ruht auf 5 Fundamenten:
- Information und Patientenschulung
- Stoffwechselselbstkontrolle
- angepasste Ernährung/Gewichtsnormalisierung
- Lebensstil (sportliche Betätigung, Nikotinverzicht)
- Medikamente (Insulin bzw. orale Antidiabetika).

Patientenschulung

▶ Merke. Die Schulung ist integraler Bestandteil der Diabetestherapie und soll den Patienten dazu führen, seine Krankheit zu akzeptieren, ihn zu Selbstständigkeit und Unabhängigkeit erziehen und ihn positiv motivieren, eine optimale Stoffwechseleinstellung zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Die Schulungsinhalte sind in **patientengerechter** und verständlichen **Sprache** zu vermitteln. Die Inhalte umfassen alle diabetesrelevanten Probleme wie: Ursachen des Diabetes, Ernährung bzw. Diätetik, Zeichen der Hypoglykämie und Behandlung (Vorsichtsmaßnahmen für Straßenverkehr, Diabetikerausweis), Stoffwechselselbstkontrolle (BZ-Bestimmung, Ketonkörperbestimmung i. Urin), Körperpflege (insbesondere Fußpflege), Diabetes und Sport, Verhalten bei Krankheit und Reisen und Informationen zu möglichen Spätschäden.
Bei insulinabhängigen Diabetikern müssen **Insulininjektionstechnik, Wirkprofile** der Insuline, **Dosisanpassung** u. a. ausführlich besprochen werden. Die Inhalte der Schulung sollen in kleinen Schritten vermittelt und häufig wiederholt werden. Die Schulung kann im Einzel- oder Gruppenunterricht erfolgen.

Selbstkontrolle

Ohne eine **regelmäßige Selbstkontrolle** ist eine moderne Diabetestherapie heute kaum noch vorstellbar. Sie stützt die Selbstsicherheit und Verantwortung und bezieht den Patienten aktiv in die Therapie ein. Bei Typ-1-Diabetikern sind regelmäßige **BZ-Selbstkontrollen zur Anpassung der prandialen Insulindosis** unverzichtbar. Auch bei Typ-2-Diabetikern, die mit Diät allein oder mit oralen Antidiabetika behandelt werden und bei älteren Patienten sind sie heute selbstverständlich. Die Werte sollten dokumentiert werden.

Ernährung

▶ Merke. Eine Diabetesbehandlung ohne angepasste Ernährung ist sinnlos, die **Ernährungsberatung** ist deshalb wesentlicher Bestandteil der Schulung.

Steht die Ernährungsberatung am Anfang der Therapie, kann der Patient oft schon durch die Besserung des Allgemeinzustandes von ihrem Nutzen überzeugt werden. Patienten, die längere Zeit behandelt wurden, ohne dass die Relevanz einer adäquaten Ernährung beachtet wurde, sind oft nur noch schwer vom Sinn einer vernünftigen Ernährung zu überzeugen. Daher sind im Rahmen der Beratung neben Sachverstand viel Geduld und Einfühlungsvermögen notwendig. Die Kost des Diabetikers sollte den Grundsätzen einer modernen Ernährung entsprechen. Dies bedeutet, dass ca. **50–55 % der Kalorien auf komplexe Kohlenhydrate, 30 % auf Fett und 15 % auf Eiweiß entfallen.** Die Ernährung sollte ballaststoffreich sein (ca. 30 g täglich), der Fettanteil der Nahrung zu einem großen Teil **einfach ungesättigte Fette** enthalten. Schnell resorbierbare Kohlenhydrate, die zu einem raschen und hohen Anstieg des

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.1.9 Therapie

▶ Merke.

Ziel einer optimalen Diabetestherapie ist eine **Normalisierung des Blutzuckerwerts (HbA_{1c} < 6,5 %, unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos bis 7,5 %), des Körpergewichtes**, **Blutdrucks,** der **Serumlipide** sowie **Nikotinverzicht**.

Patientenschulung

▶ Merke.

Hier werden dem Patienten alle diabetesrelevanten Informationen vermittelt (z. B. Ernährung, Hypoglykämiewarnsymptome, Stoffwechselselbstkontrolle, Fußpflege, Folgeerkrankungen, Lebensstilveränderungen). Bei insulinabhängigen Diabetikern müssen auch **Insulininjektionstechnik, Wirkprofile** der Insuline und **Insulindosisanpassung** behandelt werden.

Selbstkontrolle

Eine **regelmäßige Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels** ist ein wesentlicher Eckpfeiler in der Diabetestherapie.

Ernährung

▶ Merke.

Eine ausgewogene Ernährung besteht aus etwa **50–55 % Kohlenhydraten, 30 % Fett** und **15 % Eiweiß.** Das ist auch die für Diabetiker empfohlene Nahrungszusammensetzung. **Einfach ungesättigte Fette** sowie kohlenhydrathaltige Lebensmittel, die den Blutzuckerspiegel **langsam** ansteigen lassen (z. B. Vollkornprodukte, Obst), sind zu bevorzugen. Die Kohlenydrate sollten auf **mehrere Mahlzeiten (3–6)** verteilt werden.

Blutzuckers führen, sollten gemieden werden, besser geeignet sind Vollkornprodukte, Obst und ballaststoffreiche Rohkost.

In Abhängigkeit von der Therapieform ist auf eine **gleichmäßige Verteilung der Kohlenhydrate auf 3–6 Mahlzeiten** zu achten, dies gilt vor allem für Patienten, die mit Ernährungsumstellung allein, mit oralen Antidiabetika bzw. mit einer konventionellen Insulintherapie behandelt werden.

Als Berechnungsbasis für Kohlenhydrate dient die **BE (Broteinheit oder Berechnungseinheit).** 1 BE = 12 g reine Kohlenhydrate. Neben der Broteinheit gibt es auch noch die **Kohlenhydrateinheit (KHE)**. 1 KHE = 10 g reine Kohlenhydrate. Die nicht resorbierbaren Kohlenhydrate (Ballaststoffe) sind hier nicht berücksichtigt **(BE = KE + Ballaststoffe)**.

Der Nahrungs- bzw. Kalorienbedarf richtet sich nach Gewicht, Alter und körperlicher Tätigkeit. Der tägliche Energiebedarf beträgt je nach körperlicher Arbeit 25–40 kcal/kg Normalgewicht. Langfristig ist eine Normalisierung des Körpergewichts bei Typ-2-Diabetikern anzustreben. Als Berechnungsbasis für Kohlenhydrate dient in Deutschland häufig noch die **BE (Broteinheit, besser: Berechnungseinheit).** 1 BE = 12 g reine Kohlenhydrate (1 BE entspricht z. B. 25 g Vollkornbrot, 60 g Kartoffeln, ca. 15 g (ungekochte) Teigwaren, ca. 100 g Obst oder ¼ l Milch). Mittlerweile wird als Berechnungseinheit die **KE (Kohlenhydrateinheit)** verwendet. Sie entspricht 10 g reinen Kohlenhydraten. Die früher bei der BE mitberechneten, nicht resorbierbaren Kohlenhydrate (Ballaststoffe) sind dabei nicht berücksichtigt **(BE = KE + Ballaststoffe)**. Sog. **Zuckeraustauschstoffe** (Sorbit, Xylit, Fruktose) werden **in die BE-Berechnung nicht einbezogen.** Alkoholische Getränke sind nicht verboten, sind aber bei der Kalorienberechnung zu berücksichtigen.

▶ Merke.

▶ Merke. Jeder Diabetiker muss darauf hingewiesen werden, dass Alkohol den Blutzucker senkt und zu Hypoglykämien führen kann.

Jeder Patient benötigt einen seinen Bedürfnissen und seinem Tagesablauf angepassten individuell ausgearbeiteten Ernährungsplan, der die tägliche Energiezufuhr und die Verteilung der Nahrungsmittel auf die einzelnen Mahlzeiten enthält. **Kalorientabellen** und **Austauschtabellen für Kohlenhydrate (KE) und Fett** ergänzen den Plan.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine adäquate Gewichtsabnahme würde bei vielen Typ-2-Diabetikern zu einer Normalisierung der Stoffwechsellage führen.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Bei der 58-jährigen, deutlich übergewichtigen Patientin war bei einer Routinekontrolle vom Hausarzt ein Blutzucker von 223 mg/dl bestimmt worden. Die Triglyzeride und das Cholesterin waren mit 278 mg/dl bzw. 225 mg/dl erhöht. Der HbA_1-Wert lag bei 9,5 %.

Die Patientin war beschwerdefrei und gab auf Befragen an, dass auch die Mutter „Alterszucker" gehabt hätte. Das jüngste ihrer drei Kinder habe bei der Geburt 4 200 g gewogen. Bei der klinischen Untersuchung hatte die Patientin ein Gewicht von 87,5 kg bei einer Körpergröße von 168 cm. Die Leber war ca. 3 cm vergrößert tastbar, der Blutdruck betrug 165/100 mmHg. Der übrige klinische Befund war unauffällig. Der Patientin wurde bei einer ausführlichen Ernährungsberatung eine Kost mit 1200–1500 kcal/d empfohlen. Sie wurde in die Selbstkontrolle des Blutzuckers eingewiesen. Zwei Wochen nach Beginn der Ernährungstherapie hatte die Patientin 1,5 kg an Gewicht abgenommen, der Blutzucker postprandial nach dem Frühstück bestimmt lag bei 155 mg/dl, die Triglyzeride hatten sich normalisiert. Der Blutdruck lag bei 145/90 mmHg. Da sich der Stoffwechsel durch die Ernährungstherapie völlig normalisiert hatte, konnte auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden.

Orale Antidiabetika (OAD)

Stufenplan s. Abb. **G-1.3**.

Orale Antidiabetika (OAD)

Neben Diabetesdiät und Gewichtsreduktion stellen OAD Mittel der Wahl für den Typ-2-Diabetiker dar. Es existieren verschiedene gültige Leitlinien, die sich im Detail unterscheiden. Ein Therapiealgorithmus ist in Abb. **G-1.3** dargestellt. In der letzten Zeit konnte in mehreren Endpunktstudien ein günstiger Effekt von oralen Antidiabetika auf kardiovaskuläre Endpunkte nachgewiesen werden. Weitere Ergebnisse sind zu erwarten und werden den differenziellen Einsatz der verfügbaren Substanzen beeinflussen und Eingang in die Therapierichtlinien finden.

Biguanide (Metformin)

Wirkungsweise: Verzögerung der Glukoseresorption aus dem Darm, Verminderung die Insulinresistenz. Keine Steigerung der β-Zellsekretion.

Biguanide (Metformin)

Wirkungsweise: Biguanide verzögern die Glukoseresorption aus dem Darm und vermindern die Insulinresistenz vorwiegend an der Leber und zusätzlich an der Muskulatur (verstärkte Glukoseaufnahme), die pankreatische β-Zellsekretion wird nicht gesteigert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

G-1.3 Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes

Menschen mit Typ-2-Diabetes

Hyperglykämie | **Fettstoffwechselstörung** | **arterielle Hypertonie** | **Rauchen** | **Adipositas**

Maßnahmen auf Grundlage der vereinbarten individuellen Therapie

erste Stufe: Basistherapie (gilt zusätzlich auch für alle weiteren Therapiestufen):
Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung

HbA1c-Zielkorridor: 6,5 % bis 7,5 %

individuelles HbA1c-Ziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht

zweite Stufe: Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie

Monotherapie nach DEGAM/AkdÄ: bei Metformin-Unverträglichkeit:
mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien
- **Humaninsulin:** konventionelle Insulin-Therapie (CT) oder präprandial kurzwirksames Insulin (SIT)
- **Glibenclamin (Sulfonylharnstoff)**

ohne Nutzennachweis in klin. Endpunktstudien (in alphabetischer Reihenfolge)
- DPP-4-Inhibitor
- Glukosidasehemmer
- weitere Sulfonylharnstoffe, Glinid

DEGAM/AkdÄ
DDG/DGIM

1. Wahl
Metformin

Monotherapie nach DDG/DGIM bei Metformin-Unverträglichkeit/ -Kontraindikationen:
- DPP-4-Inhibitor
- Insulin (häufig Verzögerungsinsulin)
- SGLT-2-Inhibitor
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Glukosidasehemmer
- Pioglitazon

individuelles HbA1c-Ziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht

dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Insulin allein oder Zweifachkombination nach DEGAM/AkdÄ:
Auf dieser Stufe der Therapie wird keine Empfehlung ausgesprochen, sondern 3 Optionen werden mit ihren Vor- und Nachteilen nebeneinander gestellt.
- **Metformin plus Insulin oder**
  Vorteil: method. zuverlässige Entpunktstudien; Nachteil: Hypoglykämie, Gewichtszunahme
- **Metformin plus Glibenclamid oder**
  Vorteil: orale Gabe; Nachteil höhere CVD-Mortalität in methodisch nicht sehr guten Studien, Hypoglykämie, Gewichtszunahme
- **Metformin plus DPP-4-Inhibitor**
  Vorteil: orale Gabe, kaum Hypoglykämien, gewichtsneutral; Nachteil: keine Daten zu klinischen Endpunkten, Studien mit Hinweis auf Zunahme von Pankreatitis/Pankreas-Tumoren

Wegen der unterschiedlichen Vor- und Nachteile muss für jeden Patienten entschieden werden, welches der 3 Schemata individuell angemessen ist.

Zweifachkombination nach DDG/DGIM
(Substanzen in alphabetischer Reihenfolge)
- DPP-4-Inhibitor
- GLP-1-Rezeptoragonist
- Glukosidasehemmer
- Insulin (häufig Verzögerungsinsulin)
- SGLT-2-Inhibitor
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Pioglitazon

individuelles HbA1c-Ziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht

vierte Stufe: intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

intensive Insulin- und Kombinations-therapie nach DEGAM/AkdÄ:
- **Insulin**
  – präprandial kurzwirkend (SIT) oder
  – konventionell (CT) oder
  – intensiviert (ICT)
- **bei Adipösen plus Metformin**

intensive Insulin- und Kombinationstherapie nach DDG/DGIM:
zusätzlich zu oralen Antidiabetika (insbesondere Metformin, evtl. DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor)
- Verzögerungsinsulin oder
- Verzögerungsinsulin & GLP-1-Rezeptoragonist (Zulassungsstatus beachten) oder
- präprandial kurzwirkendes Insulin (SIT) oder
- konventionelle Insulintherapie (CT) oder
- intensivierte Insulintherapie (ICT, CSII)

(© ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2013 (Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ-2-DiabetesKurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; DOI: 10.6101/AZQ/000215))

- Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K-

t to terms and conditions of license.

Indikation: übergewichtige Typ-2-Diabetiker (ergänzend zur Ernährungstherapie).

Dosierung: 1–3 × 500–1000 mg/d.

Nebenwirkungen: gastrointestinale Störungen (Magendruck, Blähungen, Metallgeschmack), Laktatazidose.

Kontraindikationen: Höhergradige Niereninsuffizienz (GFR < 45 ml/min), hochgradige Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, hochgradige Leberzirrhose, Alkoholismus.

Indikation: Indiziert bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine Ernährungstherapie allein nicht zu einem Erreichen des Therapieziels (HbA_{1c} < 6.5 %) geführt hat.

Dosierung: Die durchschnittliche BZ-Senkung liegt bei 20 %. Die Dosis beträgt 1–3 × 500–1000 mg/d. Metformin kann mit anderen oralen Antidiabetika und mit Insulin kombiniert werden.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Störungen (Magendruck, Blähungen, Metallgeschmack), vor allem zu Beginn der Therapie, Metformin soll deshalb einschleichend dosiert werden.

Kontraindikationen: Niereninsuffizienz (GFR < 45 ml/min), hochgradige Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Zustände, die zu einer Gewebshypoxie prädisponieren oder mit ihr einhergehen, hochgradige Leberzirrhose und Alkoholismus. Bei strenger Beachtung der Kontraindikationen ist eine Laktazidose unwahrscheinlich.

Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Glimepirid)

Sulfonylharnstoffe zählen zu den **insulinotropen** Substanzen, z. B. Glibenclamid.

Wirkungsweise: erhöhtes Ansprechen der β-Zellen auf den BZ-Spiegel und dadurch verstärkte Insulinsekretion des körpereigenen Insulins (**insulinotrope** Wirkung). Sulfonylharnstoffe haben **keinen Einfluss** auf **Insulinsynthese und Neubildung von β-Zellen.**

Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Glimepirid)

Sulfonylharnstoffe zählen zu den **insulinotropen** Substanzen. Von den vielen Sulfonylharnstoffderivaten wird am häufigsten **Glibenclamid,** das unter zahlreichen Handelsnamen erhältlich ist, verordnet.

Wirkungsweise: Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinsekretion aus den β-Zellen des Pankreas durch erhöhtes Ansprechverhalten der β-Zellen auf die Glukosespiegel. Sie haben auf **Insulinsynthese und Neubildung von β-Zellen keinen Einfluss.** Auch extrapankreatische Angriffspunkte (z. B. Insulinrezeptoren) werden beschrieben, sind aber klinisch zu vernachlässigen.
Der Sulfonylharnstoff Glimepirid wirkt im Vergleich zu Glibenclamid etwas stärker blutzuckersenkend.

▶ Merke.

▶ Merke. Vor Therapie mit Sulfonylharnstoffen soll eine Gewichtsreduktion hin zum Normalgewicht angestrebt werden.

Indikation: normalgewichtige Typ-2-Diabetiker mit noch ausreichender Insulineigenproduktion.

Dosierung: Glibenclamid: 1,75 und 10,5 mg/d (einschleichend dosieren).
Glimepirid: 1–3 mg/d (einschleichend dosieren).
Gliclazid: 30–120 mg/d

Nebenwirkungen: Hypoglykämie, selten Allergien, Leuko- oder Thrombopenien.

Indikation: Sulfonylharnstoffe sind indiziert bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern mit zunehmendem endogenem Insulinmangel, aber mit noch ausreichender Eigeninsulinbildung.

Dosierung: Die Dosierung von **Glibenclamid** liegt zwischen 1,75 und 10,5 mg/d. Um Hypoglykämien zu vermeiden, muss **einschleichend dosiert** werden, beginnend mit 1,75 mg morgens vor dem Frühstück. Die **Höchstdosis liegt bei 3 Tabletten** (2 morgens, 1 abends). Auch **Glimepirid** wird einschleichend dosiert und allmählich gesteigert. Die tägliche Einmaldosis von Glimepririd liegt bei 1–3 mg. Sulfonylharnstoffe können mit anderen OAD und mit Insulin kombiniert werden.

Nebenwirkungen: Hypoglykämien sind eine häufige Nebenwirkung und die wahrscheinliche Ursache der in mehreren Studien nachgewiesenen Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Unter Berücksichtigung aktueller Metaanalysen sollten Glimepirid und Gliclazid dem noch häufig verordneten Glibenclamid vorgezogen werden. Selten treten Allergien oder Leuko- und Thrombopenien auf.

Sulfonylharnstoffanaloga (Repaglinid und Nateglinid)

Wirkungsweise: Verminderung des prandialen BZ-Anstieges durch gesteigerte Insulinfreisetzung aus den β-Zellen.

Indikation: normalgewichtige Diabetiker bzw. übergewichtige mit Kontraindikationen für Metformin.

Sulfonylharnstoffanaloga (Repaglinid und Nateglinid)

Wirkungsweise: Betazytotrop (insulinotrop) wirkende Sulfonylharnstoff-Analoga mit einer schnellen und kurzen Wirkdauer, der prandiale BZ-Anstieg wird vermindert.

Indikation: Bei Normalgewichtigen, insbesondere älteren Patienten, da geringere Gefahr von Hypoglykämien, sowie bei adipösen Patienten mit Kontraindikationen für Metformin. Aufgrund der kürzeren Wirksamkeit müssen die Medikamente zu jeder Mahlzeit eingenommen werden. In Deutschland besteht eine Verordnungseinschränkung für niereninsuffiziente Patienten mit einer Kreatininclearance < 25 ml/min, bei denen weder alternative orale Antidiabetika noch Insulin eingesetzt werden können.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Dosierung: Sie sollen unmittelbar vor Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Für Repaglinid beträgt die Dosis zunächst 0,5 mg pro Hauptmahlzeit, sie kann bis 4 mg gesteigert werden. Für Nateglinid betragen die Dosen 60–180 mg.

Nebenwirkungen: Beide Glinide haben den Sulfonylharnstoffen entsprechende Nebenwirkungen und können wie diese kombiniert werden.

Dosierung: Repaglinid: 0,5 (- 4 mg) pro Hauptmahlzeit. Nateglinid: 60–180 mg. Einnahme unmittelbar vor Hauptmahlzeiten.

Nebenwirkungen: entsprechen denen der Sulfonylharnstoffe.

Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose und Miglitol)

Wirkungsweise: Sie hemmen die intestinale α-Glukosidase, dadurch werden Kohlenhydratspaltung und -absorption verzögert und der postprandiale BZ-Anstieg vermindert.

Indikation: Werden bei Typ-2-Diabetes eingesetzt, wenn ernährungstherapeutische Maßnahmen allein nicht zu einer befriedigenden Stoffwechseleinstellung führen. Acarbose kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden.

Dosierung: Mit einer Dosis von 25 mg abends (unmittelbar vor der Mahlzeit) einschleichen, die Dosis kann dann bis zu 3 × 100 mg täglich gesteigert werden.

Nebenwirkungen: Meteorismus, Flatulenz und Diarrhöen, vor allem wenn saccharosehaltige Nahrungsmittel gegessen werden.

Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose und Miglitol)

Wirkungsweise: Verminderung des prandialen BZ-Anstieges durch Hemmung der intestinalen α-Glukosidase.

Indikation: Typ-2-Diabetiker (ergänzend zur Ernährungstherapie).

Dosierung: bis zu 3 × 100 mg/d (einschleichend dosieren).

Nebenwirkungen: Meteorismus, Flatulenz, Diarrhö.

Glitazone (Insulinsensitizer)

Wirkungsweise: Glitazone sind selektive Agonisten des PPAR-γ-Rezeptors (peroxisomal proliferative activated receptor gamma) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione. Diese Substanzen vermindern die Insulinresistenz an Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber. Neben ihrer antihyperglykämischen Wirkung haben sie auch einen günstigen Einfluss auf Lipidparameter und diastolischen Blutdruck.

Indikation: Glitazone sind bei Typ-2-Diabetes indiziert in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (Metformin bzw. Sulfonylharnstoffen), wenn der Zielwert allein mit diesen OAD auch bei max. Dosierung nicht erzielt werden kann. Zugelassen in Deutschland ist Pioglitazon. **Kontraindikationen:** Herzinsuffizienz, Leberfunktionstörungen, Insulintherapie.

Dosierung: Die Therapie mit Pioglitazone wird mit 15 mg/d begonnen und bei Bedarf nach 8 Wochen auf 30 mg/d gesteigert.
Nebenwirkungen: Gewichtszunahme, Ödeme, Diarrhöen, Flatulenz und Zephalgien.

Glitazone (Insulinsensitizer)

Wirkungsweise: Verminderung der Insulinresistenz an Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber (Insulinsensitizer).

Indikation: Typ-2-Diabetes. Als Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit oder in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen. **KI:** Herzinsuffizienz, Leberfunktionstörungen, Insulintherapie.

Dosierung: Pioglitazon: 15 oder 30 mg/d.
Nebenwirkungen: Gewichtszunahme, Ödeme, Diarrhöen, Flatulenz, Zephalgien.

DPP-4 Hemmer (Gliptine)

Wirkungsweise: Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Hemmer hemmen den Abbau des Inkretinhormons GLP-1 und erhöhen somit die nahrungsabhängige Insulinausschüttung.

Indikation: Insbesondere übergewichtige Patienten mit Typ-2-DM mit Hypoglykämiegefahr.

Dosierung: Alogliptin 6,25–25 mg/d, Saxagliptin 2,5–5 mg/d, Sitagliptin: 25–100 mg/d. Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Stadium 1–2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nebenwirkungen: Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Hypoglykämierate in Kombination mit insulinotropen Substanzen, fraglich Pankreatitis und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz.

DPP-4 Hemmer (Gliptine)

Wirkungsweise: Erhöhung der nahrungsabhängigen Insulinausschüttung durch Hemmung des GLP-1-Abbaus.

Indikation: übergewichtige Typ-II-Diabetiker mit Hypoglykämiegefahr.

Dosierung: Alogliptin 6,25–25 mg/d, Saxagliptin 2,5–5 mg/d, Sitagliptin: 25–100 mg/d.

Nebenwirkungen: Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Hypoglykämierate in Kombination mit insulinotropen Substanzen.

GLP-1-Agonisten (Inkretinmimetika)

Wirkungsweise: Glukagon-like-Peptide-1-Analoga ahmen die Wirkung von GLP1 an der Bauchspeicheldrüse nach und führen zu einer nahrungsabhängigen Steigerung der Insulinsekretion.

Indikation: Insbesondere übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Hypoglykämiegefahr.

GLP-1-Agonisten (Inkretinmimetika)

Wirkungsweise: nahrungsabhängige Steigerung der Insulinsekretion durch analoge GLP-1-Wirkung.

Indikation: übergewichtige Typ-II-Diabetiker mit Hypoglykämiegefahr.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Dosierung: Exenatid 5–20µg/d s.c., Liraglutid 0,6–1,8mg/d s.c. (weitere Dosierungen s. Haupttext).

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsabnahme, Hypoglykämie.

SGLT-2-Hemmer (Gliflozine)

Wirkungsweise: Hemmung des natriumabhängigen Glucosetransporters in der Niere: renale Glukusorie, Blutglukose ↓, Natriumausscheidung ↑, Blutdruck ↓, Gewichtsabnahme.
Indikation: übergewichtige Typ-II-Diabetiker mit Hypoglykämiegefahr.

Dosierung: Dapagliflozin 5–10 mg/d, Empagliflozin 10–25 mg/d.
Nebenwirkungen: Harnwegs- und Genitalinfektionen, Exsikkose, Hypotension, vereinzelt Ketoazidose.

Insulintherapie

Allgemeines: Die physiologische Insulinsekretion bei einem normalgewichtigen gesunden Menschen setzt sich zusammen aus einer Basalsekretion und einer prandialen Insulinausschüttung. Die Basalsekretion entspricht ca. 40–50 % der täglichen Insulinproduktion.

Verabreichung: Insulin (Maßeinheit: I.E. = internationale Einheit) wird meist mittels einer Injektionshilfe (Pen) subkutan injiziert. Einstichstellen sind Bauchregion (um den Bauchnabel), seitliche Flanken, Oberschenkelvorderseite.

Insulinpräparate: Gentechnologisch hergestellte **Human- und Analoginsuline** (Tab. **G-1.11**).

Indikation:
- Typ-1-Diabetes
- Präkoma/Coma diabeticum
- Typ-2-Diabetiker nach unzureichendem Therapieerfolg mit OAD und Ernährungsbehandlung
- Gestationsdiabetes
- Schwangere Typ-2-Diabetikerinnen mit OAD
- pankreopriver Diabetes.

Nebenwirkungen: Hypoglykämie. Zu Beginn der Insulintherapie **Sehstörungen** (infolge Refraktionsanomalie).

Dosierung: Exenatid 5–20 µg/d s. c., 2 mg/1 × wöchentlich s. c., Albiglutid 30–50 mg 1 × wöchentlich s. c., Dulaglutid 0,75–1,5 mg 1 × wöchentlich s. c., Liraglutid 0,6–1,8 mg/d s. c. Dosisreduktion bei höhergradiger Niereninsuffizienz.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsabnahme, Hypoglykämie in Kombination mit insulinotropen Substanzen, Pankreatitis

SGLT-2-Hemmer (Gliflozine)

Wirkungsweise: Gliflozine hemmen den natriumabhängigen Glukosetransporter 2 in der Niere. Es folgt eine renale Glukosurie und Absenkung der Blutglukose, eine Erhöhung der Natriumausscheidung und Blutdrucksenkung sowie eine Gewichtsabnahme.

Indikation: Therapie des Typ-2-Diabetes, insbesondere bei Übergewichtigen Patienten mit Hypoglykämiegefahr sowie Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko.

Dosierung: Dapagliflozin 5–10 mg/d, Empagliflozin 10–25 mg/d.

Nebenwirkungen: erhöhte Rate an Harnwegs- und Genitalinfektionen, Exsikkose, Hypotension, vereinzelt Ketoazidose

Insulintherapie

Allgemeines: Die physiologische Insulinsekretion bei Gesunden ist durch eine Basalsekretion (mit einem Gipfel morgens und nachmittags) einerseits und einer prandialen Insulinausschüttung andererseits gekennzeichnet (S. 691). Die Basalsekretion bei Gesunden beträgt ca. 1IE/h und entspricht ca. 40–50 % der täglichen Insulinproduktion. Der prandiale Insulinbedarf ist morgens höher als mittags und abends. Die Ersteinstellung eines Patienten auf Insulin kann bei parallel laufender Schulung und Beratung sowie guter Kooperation ambulant durchgeführt werden. Vorraussetzung sind engmaschige BZ-Kontrollen.

Verabreichung: Insulin wird in internationalen Einheiten (IE) dosiert und heute meist mit einer Injektionshilfe (Pen) subkutan injiziert. Die Ampullen für Pens und Insulinpumpen enthalten 100 I.E./ml (U100). Insulin-Injektionsspritzen sind als U40 und U100–300 verfügbar. Einstichstellen sind die Bauchregion (rund um den Bauchnabel), seitliche Flanken und Oberschenkelvorderseite. Auf eine Desinfektion der Haut kann verzichtet werden, da Insulinlösungen bakterizide Substanzen enthalten.

Insulinpräparate: In der Regel werden heute gentechnologisch hergestellte **Human- und Analoginsuline** verwendet, die nach Wirkdauer und Wirkprofil unterschieden werden (Tab. **G-1.11**).

Indikationen der Insulintherapie:
- alle Typ-1-Diabetiker
- diabetische Komplikationen: Präkoma, Coma diabeticum
- Typ-2-Diabetiker, die auf orale Antidiabetika (OAD) und Ernährungsumstellung nicht (mehr) ausreichend ansprechen
- Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes, bei denen der Stoffwechsel mit Ernährung allein nicht normalisiert werden kann
- Schwangere Typ-2-Diabetikerinnen mit OAD
- pankreopriver Diabetes.

Nebenwirkungen der Insulintherapie: Die häufigste Nebenwirkung sind **Hypoglykämien.** Jeder Mensch mit Diabetes mellitus, der mit insulinotropen OAD oder mit Insulin behandelt wird, muss deshalb genau über die Symptome und Maßnahmen einer Hypoglykämie (S. 716) informiert werden. **Häufige Ursachen einer Hypoglykämie** sind eine zu geringe Kohlenhydrataufnahme, übermäßiger Alkoholkonsum, Insulinüberdosierung, stärkere körperliche Aktivität oder eine Kombination dieser Faktoren.
Bei Beginn der Insulinbehandlung kann sich das Brechungsvermögen der Linse verändern (Refraktionsanomalie). Die **Sehstörungen** bilden sich nach 2–3 Wochen zurück.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

G-1.11 Insulinpräparate

Substanzgruppe	Wirkprofil	
kurz wirkende Insulinanaloga (Lys-Pro-Insulin, Insulin Aspart)	Wirkungseintritt:	0–15 min
	Wirkhöhepunkt:	nach 1 h
	Wirkdauer:	2–3 bis zu 4 h
	Spritz-Ess-Abstand:	keiner; kann auch nach dem Essen gespritzt werden
	Zwischenmahlzeiten:	keine nötig
Normalinsuline (Humaninsuline)	Wirkungseintritt:	15–30 min
	Wirkhöhepunkt:	nach ca. 2 h
	Wirkdauer:	4–6 bis zu 8 h
	Spritz-Ess-Abstand:	15–30 min
	Zwischenmahlzeiten:	ja ca. 2 h nach der Hauptmahlzeit
Verzögerungsinsuline (Intermediärinsuline = NPH-Insuline)	Wirkungseintritt:	nach ca. 1 h
	Wirkhöhepunkt:	4–12 h
	Wirkdauer:	8–12 bis zu 20 h
	Spritz-Ess-Abstand:	vom Essen unabhängig
langwirkende Insulinanaloga (Levemir)	Wirkungseintritt:	nach ca. 60 min
	Wirkhöhepunkt:	3–14 h
	Wirkdauer:	ca. 14 bis zu 24 h
	Spritz-Ess-Abstand:	vom Essen unabhängig
Glargin	Wirkungseintritt:	nach ca. 3 h
	Wirkhöhepunkt:	gleichmäßig flach
	Wirkdauer:	ca. 24 h
	Spritz-Ess-Abstand:	vom Essen unabhängig
Mischungsverhältnis Normal-/Verzögerungsinsulin	**Wirkprofil**	
15 %/85 %	Wirkungseintritt:	wie Normalinsulin und NPH-Insulin
25 %/75 %	Wirkhöhepunkt:	wie Normalinsulin und NPH-Insulin
30 %/70 %	Wirkdauer:	wie Normalinsulin und NPH-Insulin
50 %/50 %	Spritz-Ess-Abstand:	15–30 min
	Zwischenmahlzeiten:	ja ca. 2 h nach der Hauptmahlzeit
Mischungsverhältnis Analog-/Verzögerungsinsulin	**Wirkprofil**	
30 %/70 %	Wirkungseintritt:	wie Insulinanaloga und NPH-Insulin
25 %/75 %	Wirkhöhepunkt:	wie Insulinanaloga und NPH-Insulin
50 %/50 %	Wirkdauer:	wie Insulinanaloga und NPH-Insulin
	Spritz-Ess-Abstand:	keiner
	Zwischenmahlzeiten:	evtl. Nachmittag

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Diese Form der Insulintherapie wird auch heute noch häufig durchgeführt (Abb. **G-1.4**). Das Insulin wird 2 × tgl. (vor Frühstück und Abendessen) in einer fixen Mischung aus Normal- oder schnellwirksamem Analoginsulin mit Verzögerungs- (NPH = Neutral Protein Hagedorn) Insulin verabreicht. Der Basalanteil der zwischen 50–75 % liegt, dient nicht nur zur Abdeckung des basalen Insulinbedarfs, sondern auch für die prandiale Insulinabdeckung des Mittagessens. Es muss ein Ernährungsplan mit festen definierten Kohlenhydratmengen zu festen Zeiten, meist mit Zwischenmahlzeiten, eingehalten werden. Isst der Patient nach der Injektion zu wenig Kohlenhydrate oder lässt eine Zwischenmahlzeit ausfallen, besteht Hypoglykämiegefahr!

Die Insulindosis ist abhängig von Körpergewicht (etwa 0,6–1IE/kg KG). Das Verhältnis ist morgens etwa ⅔, abends ⅓. Eine Anpassung der Insulintherapie ist nur in einem kleinen Rahmen möglich.

Eine CT sollte nur bei Patienten durchgeführt werden, wenn damit ein normaler HbA_{1c}-Wert erreicht werden kann.

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei der konservativen Insulintherapie wird zu festgesetzten Zeiten (2 × tgl.) eine bestimmte Menge Mischinsulin (Normal- oder schnellwirksames Analoginsulin plus Verzögerungsinsulin) gespritzt (Abb. **G-1.4**). Diese Therapieform erfordert die pünktliche Einnahme von festgelegten Mahlzeitenmengen, ansonsten besteht die Gefahr einer Hypoglykämie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Dieses **Basis-Bolus-Prinzip** adaptiert die Insulinsekretion des gesunden Pankreas (Abb. **G-1.4**). Das Basisinsulin (NPH-Verzögerungsinsulin oder lang wirkende Analoginsuline) wird je nach Art 1- bis 2-mal am Tag gespritzt (Tab. **G-1.11**).

Das Bolusinsulin (Normal- oder schnell wirkendes Analoginsulin) wird zu den Mahlzeiten injiziert. Die Insulindosierung wird mit Hilfe des **BE-/KE-Faktors** berechnet. Er dient zur Berechnung der Insulinbolusmenge, die vor jeder Mahlzeit in Abhängigkeit von der geplanten Kohlenhydratzufuhr gespritzt wird.

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

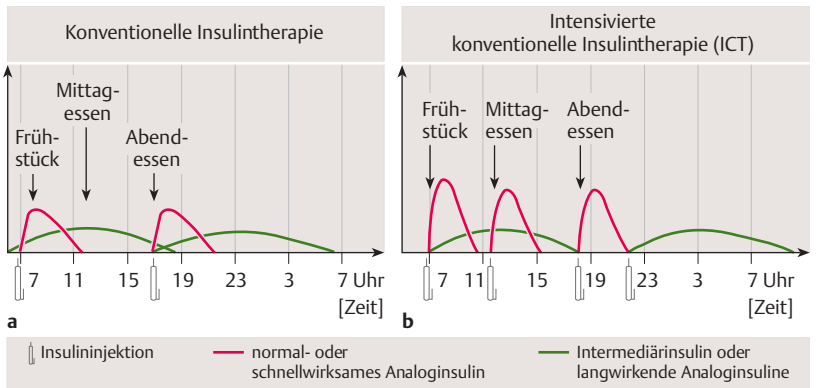
Ziel dieser modernen Form der Insulinsubstitution **(Basis-Bolus-Konzept)** ist es, der physiologischen Insulinsekretion und damit der Normalisierung des Blutzuckers möglichst nahe zu kommen (Abb. **G-1.4**).

Der **basale Insulinbedarf** wird durch 1–2 × tgl. Insulininjektion von NPH-Verzögerungsinsulin oder lang wirkende Analoginsuline ersetzt. Die Anzahl der Injektionen von Verzögerungsinsulin ist vom Wirkprofil und Diabetes-Typ abhängig (Tab. **G-1.11**). Grundsätzlich sollte dabei der basale Insulinbedarf im Fastenzustand völlig von dem prandialen Insulinbedarf getrennt werden.

Der **prandiale Insulinbedarf** wird durch Normal- oder schnellwirkendes Analoginsulin abgedeckt, die vor dem Essen injiziert werden (die schnellen Analoginsuline können auch direkt nach der Mahlzeit injiziert werden, s. Tab. **G-1.11**). Die Dosierung des prandialen Insulins richtet sich nach der vorgesehenen Kohlenhydratzufuhr und dem aktuell vor der Mahlzeit gemessenen BZ-Wert. Die Kohlenhydrate werden in BE/KE berechnet. 1BE/KE = 10–12 g reine Kohlenhydrate. Die Insulindosierung wird mithilfe des **KE/BE Faktors,** der Korrekturregel und dem Ziel-BZ-Wert berechnet. Der KE/BE Faktor sagt aus, wie viel schnell wirkendes Analog- oder Normalinsulin für 1 BE/KE injiziert werden muss. Liegt der Blutzucker über dem individuell festgelegtem Ziel-BZ-Wert, so muss zusätzlich zu den Einheiten für die BE/KE's Korrekturinsulin gespritzt werden. Dazu ist eine individuell angepasste Korrekturregel anzuwenden. Sie gibt Aussage darüber, um wie viel mg/dl (mmol/l) der Blutzucker durch 1 I.E. schnell wirkendes Analog- oder Normalinsulin gesenkt wird. Diese drei notwendigen Parameter (BE/KE Faktor, Korrekturregel und Ziel-BZ) müssen individuell angepasst werden.

G-1.4

G-1.4 Konventionelle (a) und intensivierte konventionelle (b) Insulintherapie (schematische Darstellung)



► Merke.

► Merke. Bei der ICT lassen sich folgende **Richtwerte** angeben:

basaler Insulinbedarf: ca. 0,7–1,5 I.E./h
prandialer Insulinbedarf: ca. 1–2,5IE/BE
(morgens mehr als mittags und abends)

1IE normal- oder schnellwirkendes Insulinanalog senkt den BZ um ca. 30–50 mg/dl
Kinder sind wesentlich insulinempfindlicher als Erwachsene, adipöse Patienten sind insulinresistenter und können weit größere Mengen an Insulin benötigen.

Die ICT setzt eine gründliche Schulung und regelmäßige BZ-Kontrollen voraus.

Die ICT setzt eine gründliche Schulung und regelmäßige BZ-Kontrollen (mind. 3–4 × tgl.) voraus. Je besser ein Diabetiker seine Therapie versteht und beherrscht, umso freier kann er seinen Tagesablauf gestalten und seine Lebensqualität erhalten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Exkurs. **Beispiel für die Berechnung der Normal- oder schnell wirkenden Analoginsuline:**

BE/KE zum Frühstück:	4 BE/KE	
BE/KE-Faktor:	1,5	
Korrekturregel:	30er-Regel	
Zielblutzucker:	100 mg/dl	
aktueller BZ:	160 mg/dl	
BE's/KE's	× BE/KE-Faktor	= Insulin für das Frühstück
4 BE	× 1,5	= 6 I.E. für das Frühstück
aktueller BZ	– Ziel-BZ-Wert	= mg/dl, die der BZ zu hoch ist
160 mg	–100 mg/dl	= 60 mg/dl, die der BZ zu hoch ist
mg/dl, die der BZ zu hoch ist	: Korrekturregel	= Korrekturinsulin
60 md/dl	: 30	= 2 I.E., um den BZ auf den Zielwert (100 mg/dl) zu senken
6 I.E. für Frühstück	+ 2 I.E. zur Korrektur	= 8 I.E. schnell wirkendes Analog- oder Normalinsulin insgesamt.

► Exkurs.

Neumanifestation eines Typ-1-Diabetes: In diesem Fall benötigt der Körper etwa 0,3–0,5 (bis 0,7) I.E./kg KG. Ca. 50 % werden als Basalinsulin (morgens und spätabends oder 1 × tgl. alle 24 h) und 50 % als prandiales Normal- oder schnellwirkendes Insulinanalog verabreicht (letztere werden in einem Verhältnis von 40 %–30 %–30 % auf die drei Hauptmahlzeiten verteilt). In den folgenden Tagen muss die Dosis angepasst werden und kann bis zu 1IE/kg KG am Tag erreichen.

Neumanifestation eines Typ-1-Diabetes: Zu Beginn werden 0,3–0,5 (bis 0,7) I.E./kg KG Insulin verabreicht (50 % als Basalinsulin und 50 % als Bolusinsulin).

Patienten mit Dawn-Phänomen (s. u.): Hier ist eine Verschiebung der abendlichen Gabe von Verzögerungsinsulin auf einen Zeitpunkt vor dem Schlafengehen sinnvoll oder eine Umstellung auf ein lang wirkendes Insulinanalogon.

Patienten mit Dawn-Phänomen: Hier sollte das abendliche Verzögerungsinsulin erst vor dem Schlafengehen gegeben werden.

► Merke. **Hohe Nüchtern-BZ-Werte** bei Diabetikern können drei Ursachen haben:

1. **Dawn-Phänomen** (erhöhter morgendlicher Insulinbedarf durch BZ-Anstieg nach nächtlicher, vor allem vermehrter Sekretion des somatotropen Hormons [besonders bei Typ 1])
2. reaktiv nach nächtlichen Hypoglykämien **(Somogy-Effekt)**
3. **zu geringe Insulindosis** am Vorabend.

► Merke.

Supplementäre Insulintherapie (SIT) oder prandiale Insulintherapie

Ziel ist es, die physiologische Insulinausschüttung postprandial möglichst nachzuahmen und damit postprandiale Hyperglykämien zu vermeiden. Es wird vor jeder Mahlzeit ein Normal- oder schnellwirksames Analoginsulin injiziert (entweder feste Dosismenge unter Einhaltung einer fest definierten Kohlenhydratmenge/Mahlzeit oder wie bei der ICT berechnet).
Diese Therapieform ist besonders geeignet für kooperative insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker, die keinen Basalinsulinbedarf haben.

Supplementäre Insulintherapie (SIT) oder prandiale Insulintherapie
Die supplementäre Insulintherapie wendet sich primär an Diabetiker, die noch über eine eigene Sekretionsrate an Insulin verfügen. Es wird vor jeder Mahlzeit ein Normal- oder schnellwirksames Analoginsulin injiziert.

► Klinischer Fall. Die 23-jährige Patientin bemerkte in der letzten Woche ein vermehrtes Durstgefühl mit häufigem Wasserlassen (Poydipsie und Polyurie). Sie fühlte sich immer abgeschlagener, berichtete über einen Gewichtsverlust von 8 kg in den letzten Wochen und äußerte eine Verschlechterung der Sehkraft. Deshalb suchte sie ihren Hausarzt auf. Der Blutzucker war mit dem Messgerät nicht messbar. Die Urinanalyse ergab 3-fach positive Ketonkörper. Es erfolgte eine Einweisung in ein Krankenhaus mit diabetologischem Schwerpunkt. **Klinisch** erschien die Patientin in einem leicht reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand (1,65 m, 50 kg; BMI 18). Der Hautturgor war schlaff, die Zunge trocken, und der Atem roch obstähnlich. Die laborchemischen Untersuchungen bestätigten die Befunde des Hausarztes. Der gemessene Blutzucker betrug 759 mg/dl. Die Blutgasanalyse ergab Normalwerte für pH-Wert, PaCO und Standardbikarbonat. Zur weiteren Diagnostik wurden noch Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Blutfette, HbA_{1c}-W, C-Peptid und Antikörper (GAD, ICA, IA2, IAA) abgenommen. Nach der Befundkonstellation konnte die **Erstmanifestation eines Diabetes mellitus** gesichert werden. Eine genaue Aussage zur Form des Diabetes (Typ 1/Typ 2) kann erst nach Auswertung aller Blutanalysen erfolgen. Aufgrund des Untergewichtes, des Alters und der vorliegenden Laborwerte ist ziemlich sicher von einem Typ-1-Diabetes auszugehen. Es wurde sofort mit einer **Insulintherapie** begonnen, wobei die Patientin zunächst eine Initialdosis von 8 I.E. N

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

kutan injiziert bekam. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme zur Einstellung und Diabetikerschulung. Nach 2 Stunden wurden erneut der Blutzucker gemessen und die Ketonkörper im Urin bestimmt. Der Blutzucker sank auf 402 mg/dl, im Urin waren Ketonkörper einfach positiv. Die Patientin wurde auf die Internistische Station aufgenommen und ausführlich über die Erkrankung aufgeklärt und ihr wurde der Grund für den sofortigen Beginn einer Insulintherapie erklärt. Blutzucker und Ketonkörper im Urin wurden weiter 2-stündlich kontrolliert und die Patientin angehalten, 1 Liter Wasser oder Tee pro Stunde zu trinken. Sie erlernte die Blutzucker- und Ketonkörperselbstkontrolle und führte am Mittag die Insulininjektion mit der Diabetesberaterin gemeinsam durch. Es wurde eine Insulintherapie mit Normalinsulin präprandial von 5–4–4 I.E. und NPH-Verzögerungsinsulin 6–0–0–6 I.E. begonnen. Am nächsten Tag fühlte sich die Patientin schon deutlich besser, der Blutzucker lag bei 289 mg/dl, Ketonkörper im Urin waren negativ.

Im weiteren **Verlauf** wurde die Patientin in folgenden Inhalten geschult: Was ist Diabetes, Ernährung, Berechnung der BE/KE's, Berechnung der Insulindosis mit BE-Faktor, Korrekturregel, Hypoglykämie, Hyperglykämie und Ketoazidose, Selbstkontrolle, Dosisanpassung bei körperlicher Aktivität, soziale Aspekte.

Nach einer Woche lag der Blutzucker nüchtern im Durchschnitt bei 120 mg/dl, und 2 Stunden postprandial stieg er bis auf 165 mg/dl an. Das Basalinsulin konnte auf 8IE reduziert werden (Remissionsphase), und die BE-Faktoren, Korrekturregel und Ziel-BZ-Wert wurden festgelegt. Im Laufe des Aufenthaltes erfolgten noch diagnostische Untersuchungen (Sonografie Abdomen, Carotis Doppler, USKG, augenärztliche Kontrolle). Die Blutwerte ergaben folgende pathologischen Ergebnisse: HbA_{1c} 13,8 % (Normwert: 4–6 %), GAD Antikörper positiv, C-Peptid < 0,2 ug/l (Normwerte: 0,90–4,00 ug/l), Triglyzeride 325 mg/dl (Normwert: < 200 mg/dl). Damit konnte die Diagnose eines Typ-1-Diabetes gesichert werden. Nach 10 Tagen wurde die Patientin entlassen und eine diabetologische Weiterbehandlung empfohlen. Zu Hause muss täglich 4–6-mal eine BZ-Kontrolle, dreimal eine Normalinsulin- und zweimal eine Verzögerungsinsulininjektion durchgeführt werden.

Basalunterstützte orale Therapie (BOT)

Bei der BOT wird der Patient durch ein orales Antidiabetikum in Kombination mit einem 1 × täglich verabreichten Verzögerungsinsulin versorgt.

Werden hierbei keine zufriedenstellenden morgendlichen Nüchtern-BZ-Werte erreicht, kann zusätzlich ein NPH-Verzögerungsinsulin oder langwirkendes Insulinanalogon vor dem Schlafengehen injiziert wird **(„bedtime"-Insulingabe).**

Insulinpumpentherapie

Für die **kontinuierlich subkutane Insulininfusion** (CSII) kommen ausschließlich **Normalinsulin** oder **schnell wirksame Insulin-Analoga** infrage. Grundlage für die Insulinpumpentherapie ist wie bei der ICT das Basis-Bolus-Prinzip.

Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen: Tab. **G-1.12**.

Die **Basalrate** wird **kontinuierlich** abgegeben. **Zu den Mahlzeiten** wird zusätzlich durch Knopfdruck ein **Bolus** injiziert.

Basalunterstützte orale Therapie (BOT)

Bei der BOT wird die orale Therapie beibehalten und mit einem Basalinsulin unterstützt. Besonders eignen sich dazu die neueren lang wirksamen Analoginsuline (Tab. **G-1.11**). Die BOT setzt einen relativ starren Tagesablauf mit regelmäßiger Nahrungsaufnahme (Kohlenhydrate) voraus.

Die Therapie ist besonders für ältere Menschen und Patienten geeignet, die nicht mehrmals täglich Blutzucker messen und Insulin spritzen wollen. Wird unter dieser Therapie das Ziel, ein zumindest normnaher HbA_{1c}-Wert, nicht erreicht, muss auf eine konventionelle Insulintherapie (S. 711) oder prandiale Insulintherapie (S. 714) umgestellt werden.

Eine weitere Form der BOT ist die **„bedtime"-Insulingabe**, bei der zusätzlich zur oralen Therapie ein NPH-Verzögerungsinsulin oder langwirkendes Insulinanalogon vor dem Schlafengehen injiziert wird. Sie wird eingesetzt, wenn unter einer oralen Therapie keine zufriedenstellenden morgendlichen Nüchtern-BZ-Werte erreicht werden. Liegen die BZ-Werte auch am Tag über dem definierten Zielbereich kann zusätzlich zur „bedtime"-Insulingabe morgens ein Basalinsulin verabreicht werden.

Insulinpumpentherapie

Bei der Insulinpumpentherapie erfolgt eine **kontinuierlich subkutane Insulininfusion** (CSII) und wie bei der ICT eine Trennung des basalen und des prandialen Insulinbedarfs. In der Pumpe befindet sich **ausschließlich Normal- oder Analoginsulin**. Das Insulin gelangt aus der Ampulle in der Pumpe, über einen Katheter mit einer Teflon- oder Metallkanüle, in das subkutane Fettgewebe. Je nach Katheter erfolgt der Wechsel alle 1–3 Tage. Hiervon zu unterscheiden sind die **schlauchlosen Patchpumpen**, die alle 3 Tage gewechselt werden und deren Insulinabgabe über ein unabhängiges Blutzuckermessgerät gesteuert wird.

Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen der Insulinpumpentherapie zeigt Tab. **G-1.12**.

Der basale Insulinbedarf wird in der Pumpe programmiert und kann bei Bedarf vom Patienten jederzeit verändert (angepasst) werden. Die **Basalrate** wird **kontinuierlich**, **zu den Mahlzeiten** zusätzlich durch Knopfdruck ein **Bolus** abgegeben. Diese Insulindosis wird wie bei der ICT berechnet. Aktuelle Steuergeräte der Pumpen verfügen über Bolusrechner, die nach KE-Eingabe unter Berücksichtigung des noch wirksamen zuvor abgegebenen Insulins die erforderliche Dosis berechnen. Dem Patienten bleiben so die die täglichen 4–6 Injektionen erspart.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

G-1.12 Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen für eine Insulinpumpentherapie

Voraussetzungen	■ Motivation/Wunsch der Patienten ■ mind. 4–6 BZ-Messungen täglich ■ technische Fähigkeiten ■ Routine bei der ICT (es muss jederzeit, eigenständig auf eine ICT umgestellt werden können, z. B. bei Pumpendefekt) ■ gelegentliche nächtliche BZ-Messungen	**Indikationen**	■ Dawn-Phänomen ■ wenn trotz Anstrengung mit ICT Ziele nicht erreicht werden ■ Hypoglykämie Wahrnehmungsstörungen ■ sehr geringer Insulinbedarf ■ insulinpflichtige Diabetikerin, die eine Schwangerschaft plant ■ neuropathische Schmerzen ■ Wunsch nach mehr Flexibilität (als alleiniger Grund schwierig) ■ Sportler
Kontraindikationen	■ psychische Störungen ■ intellektuelle Einschränkungen ■ Suchtprobleme		

▶ Merke. BZ-Messungen und Dosisanpassung müssen vom Diabetiker selber vorgenommen werden. Die Pumpe **hat noch keine geschlossene Rückkopplung zum BZ-Wert** und der Körper holt sich nicht die benötigte Insulinmenge. Die sog. Closed-Loop-Systeme befinden sich allerdings in weit fortgeschrittener klinischer Entwicklung und mit einem Einsatz in der Therapie ist in absehbarer Zeit zu rechnen.

▶ Merke.

Vorteil der Pumpe ist die **genaue, individuelle Anpassung des basalen Insulinbedarfs**. Die tageszeitabhängigen Schwankungen können mit berücksichtigt werden (Dawn- und Dusk-Phänomen).
Da subkutan kein Insulindepot besteht (bei der ICT das Langzeitinsulin), kann es bei mangelnder Sorgfalt, Unzuverlässigkeit (Katheterverstopfung, abkoppeln der Pumpe für ein paar Stunden) schnell zu einer Stoffwechselentgleisung mit Ketoazidose kommen.
Bei Rückumstellung einer Pumpentherapie auf eine ICT wird die Basalrate entweder auf zwei Einzeldosen eines NPH-Insulins oder langwirkendes Insulin (z. B. Detemir) aufgeteilt oder als eine einmalige Dosis eines sehr langwirksamen Insulins (z. B. Glargin) verabreicht. Der prandiale Bolus wird als Normal- oder Analoginsulin zugeführt.

Vorteil der Pumpe ist die **genaue individuelle Anpassung des basalen Insulinbedarfs**.

Therapieziele

- keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität
- Vermeidung schwerer Hypoglykämien
- > 50 % der BZ-Werte im Zielbereich (80–120 mg/dl)
- HbA_{1c} normnah (max. 1,2 % über Labornormwert)
- Prävention von Sekundärerkrankungen.

Zu fordern sind weiterhin:

- Normalisierung der oft erhöhten Lipidwerte
- quartalsweise diabetologische Untersuchungen gemäß Gesundheits-Pass Diabetes DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft).

Therapieziele

- Erhalt der Lebensqualität
- Vermeidung schwerer Hypoglykämien
- > 50 % der BZ-Werte im Zielbereich (80–120 mg/dl)
- HbA_{1c} normnah
- Prävention von Sekundärerkrankungen.

Diabetestherapie während der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft wirkt diabetogen. Dies ist in erster Linie Folge der insulinantagonistischen Wirkung von **humanem Plazentalaktogen (HPL)** und kann zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes (S. 694) führen. Bei manifestem Typ-1-Diabetes erhöht sich der Insulinbedarf. Auch die Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes während der Schwangerschaft ist möglich.
In früheren Jahren war die Schwangerschaft der Diabetikerin mit einer hohen kindlichen Mortalität, einer 2- bis 3-mal höheren Fehlbildungsrate und häufiger mit Gestosen und Hydramnion belastet. Sog. Riesenkinder mit einem Geburtsgewicht über 4 000 g (Makrosomie) mit pulmonaler Reifungsstörung und Atemnotsyndrom waren die Folge mütterlicher Hyperglykämie, die einen fetalen Hyperinsulinismus auslöst.

Diabetestherapie während der Schwangerschaft

Die Hauptursache des **Gestationsdiabetes** liegt in der insulinantagonistischen Wirkung des in hoher Konzentration vorliegenden **humanen Plazentalaktogens (HPL).**

▶ Merke. Die erhöhte Fehlbildungsrate lässt sich durch eine schon präkonzeptionelle Normalisierung des Blutzuckers (Planung der Schwangerschaft) beeinflussen.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die BZ-Werte sollten zwischen **60 und 140 mg/dl, die HbA_{1c}-Werte im unteren Normbereich** liegen. Dies lässt sich nur durch eine lückenlose Selbstkontrolle des Blutzuckers und durch eine intensivierte Insulintherapie oder mit der Insulinpumpe erreichen.

Durch strenge Kriterien der Stoffwechselkontrolle während der gesamten Schwangerschaft und enger Zusammenarbeit mit dem Geburtshelfer können die Risiken für Mutter und Kind weitgehend denen nichtdiabetischer Schwangerer angenähert werden. Da schon bei nichtdiabetischen Schwangeren der Blutzucker erniedrigt ist, sollten bei der schwangeren Diabetikerin die BZ-Werte zwischen **60 und 140 mg/dl, die HbA_{1c}-Werte im unteren Normbereich** liegen. Dieses Ziel lässt sich nur durch eine lückenlose Selbstkontrolle des Blutzuckers und durch eine intensivierte Insulintherapie oder mit der Insulinpumpe verwirklichen. Praktisch immer sind drei und mehr Insulininjektionen erforderlich. Stärkere Hypoglykämien sind selten, eine Gefährdung des Fötus durch Hypoglykämien ist nicht gesichert. Meist steigt der Insulinbedarf ab dem 2. Trimenon an. Bei ungestörtem Schwangerschaftsverlauf kann die Entbindung am Termin erfolgen, bei erhöhtem Risiko (z. B. Gestose) vorzeitig in enger Zusammenarbeit mit dem Geburtshelfer.

1.1.10 Langzeitprognosen

Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass eine gute Diabeteskontrolle das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen verringert.

1.1.10 Langzeitprognosen

Die Inzidenz diabetischer Spätschäden hängt entscheidend von der **metabolischen Kontrolle** ab. Das Diabetes Control and Complications Trial (DCCT-Studie) und die UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigten eindrucksvoll eine **Reduktion diabetischer Spätschäden bei verbesserten HbA_{1c}-Werten**. Inzwischen liegen weitere Endpunktstudien vor, die eine Reduktion der Morbidität und Mortalität für GLP-1-Agonisten und SGLT-2-Hemmer zeigen. Es steht außer Zweifel, dass die primäre Ursache für die diabetische Mikroangiopathie die Hyperglykämie ist. Die Makroangiopathie ist nicht spezifisch für Diabetiker, findet sich jedoch hier häufiger und frühzeitiger. Genetische und andere Faktoren mögen dazu beitragen, dass sich die vaskulären Komplikationen bei den einzelnen Patienten unterschiedlich rasch und schwer manifestieren.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Typ-1-Diabetikern findet sich eine Gesamtletalität nach 40-jähriger Krankheitsdauer von etwa 50 %. Bei Typ-2-Diabetikern ist die noch verbleibende Lebenserwartung um ca. 6–10 Jahre vermindert.

Die Lebenserwartung **junger Diabetiker** wird insbesondere durch das Auftreten einer **diabetischen Nephropathie, KHK** oder eines **Myokardinfarkts** bestimmt.

Für die Letalität sind vor allem makrovaskuläre Erkrankungen, für die Morbidität vor allem mikrovaskuläre Erkrankungen verantwortlich. Die Lebenserwartung **junger Diabetiker** wird insbesondere durch das Auftreten der **diabetischen Nephropathie** (S. 701) sowie einer **KHK** bzw. eines **Myokardinfarkts** (S. 66) bestimmt.

Internet-Links: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de, www.diabetes-deutschland.de

1.2 Hypoglykämien

1.2 Hypoglykämien

▶ Definition.

▶ Definition. Als Hypoglykämie wird ein **Absinken des kapillaren Blutzuckers < 50 mg/dl** bezeichnet. Symptome im Rahmen einer Hypoglykämie können jedoch bereits bei BZ-Werten um 80 mg/dl auftreten, andererseits aber auch noch bei BZ-Werten um 30 mg/dl fehlen, dies ist abhängig von der Geschwindigkeit des BZ-Abfalls und der Dauer der Hypoglykämie.

Einteilung und Ätiologie: Tab. **G-1.13**.

Einteilung und Ätiologie: Die absolute oder relative Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen bei Diabetikern ist die häufigste Ursache der Hypoglykämie. Eine Einteilung und mögliche weitere Ursachen zeigt Tab. **G-1.13**.

G-1.13 Einteilung und mögliche Ursachen der Hypoglykämie

spontane Hypoglykämien
- **Insulinom** (S. 685), Inselzellkarzinom
- **extrapankreatische Tumoren** (mit Produktion insulinähnlicher Substanzen)
- **Lebererkrankungen** (Glykogenosen, erworbene diffuse Lebererkrankungen)
- **Endokrinopathien** (Unterfunktion von Nebenniere und Hypophyse, Glukagonmangel)
- **Alkoholexzess** bei Nahrungskarenz (Alkohol hemmt die Glukoneogenese)

reaktive Hypoglykämien:
- reaktiv funktionell i. S. einer inadäquaten Insulinsekretion nach Nahrungsaufnahme (z. B. bei vegetativer Labilität)
- Diabetesfrühstadien (deregulierte Insulinsekretion)
- nach Magenoperation (Dumping)

exogen verursachte Hypoglykämien:
- Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (häufigste Ursache einer Hypoglykämie), suizidal oder versehentlich (Dosierungsfehler, Auslassen einer Mahlzeit)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Physiologie und Pathophysiologie: Die Hypoglykämie resultiert aus einer Störung des Gleichgewichts zwischen Glukoseangebot (Nahrung, Glykogenolyse, Glukoneogenese) und Glukoseverbrauch (Glukoseoxidation, Glykolyse, Glykogensynthese). Die Leber nimmt bei der Glukosehomöostase eine zentrale Rolle ein, sie regelt den Zu- und Abstrom von Glukose.

Physiologie und Pathophysiologie: Hypoglykämie ist die Folge einer Störung zwischen Glukoseangebot und Glukoseverbrauch.

▶ Merke. Der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin steht die blutzuckererhöhende Wirkung anderer Hormone wie Adrenalin, Glukagon, STH und Kortison gegenüber (Gegenregulations-Hormone).

▶ Merke.

Das physiologische Zusammenspiel dieser Hormone bewirkt, dass auch unter Nahrungskarenz keine Hypoglykämien auftreten und die Energieversorgung des ZNS, das auf Glukose als Energielieferant (S. 691) angewiesen ist, sichergestellt wird.

Klinik: Die Symptome der Hypoglykämie unterscheiden sich – unabhängig von der Ursache – grundsätzlich nicht. Sie sind breit gefächert, zeigen aber individuell ziemlich konstante Muster. Je rascher der Blutzucker abfällt, desto ausgeprägter sind meist die Warnsymptome, bei sehr langsamem BZ-Abfall und bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie können Warnsymptome fehlen. Die Symptomatik (Tab. **G-1.14**) ist auf zwei pathogenetische Mechanismen zurückzuführen: auf die durch Katecholaminausschüttung hervorgerufene **adrenerge Gegenregulation (Warnsymptome!)** und auf die **Neuroglukopenie,** die zu zentralnervösen Ausfällen führt. Die psychischen und neurologischen Veränderungen treten dann in den Vordergrund, ohne vom Patienten selbst bemerkt zu werden.

Klinik: Adrenerge Zeichen entstehen durch eine reaktive Adrenalinausschüttung, **neuroglukopenische Zeichen** durch den Glukosemangel im ZNS.
Siehe Tab. **G-1.14**.

G-1.14 Symptome der Hypoglykämie

vegetativ	Heißhunger, Tremor, Tachykardie, Palpitationen, kalter Schweiß
psychisch	Angst, Unruhe, Beklommenheit, Kritiklosigkeit, Verwirrtheit, Somnolenz, depressive Verstimmung, verstärkte Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Teilnahmelosigkeit, Apathie, psychotische oder delirante Zustände
neurologisch	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Parästhesien, Seh- und Sprachstörungen, Paresen, zerebrale Krampfanfälle, Koma

G-1.14

▶ Merke. Die Symptomatik einer Hypoglykämie führt nicht selten zu psychiatrischen oder neurologischen Fehldiagnosen (z. B. Psychose, Alkoholrausch, apoplektischer Insult).

▶ Merke.

Diagnostik: Die Diagnose Hypoglykämie beruht auf dem Nachweis der **Whipple-Trias:**
- klinische Symptome
- Nachweis einer BZ-Erniedrigung < 50 mg/dl
- Besserung der Symptome nach Glukosegabe.

Das Leitsymptom für die Differenzialdiagnose der **Hypoglykämien** ist der Zeitpunkt des Auftretens und somit anamnestisch bedeutsam.
In aller Regel sind bei Erkrankungen, die zu einer **Nüchternhypoglykämie** führen (Tab. **G-1.13**), andere spezifische Symptome richtungsweisend. Die Diagnose bereitet deshalb in der Regel keine Schwierigkeiten. Auch beim **Insulinom** (S. 685) sind Nüchternhypoglykämien typisch, die allerdings oft lange verkannt werden, da die Patienten hypoglykämische Reaktionen durch regelmäßige, auch nächtliche Nahrungszufuhr, kompensieren. Der wichtigste diagnostische Test ist der **3-tägige Hungerversuch** in Verbindung mit der mehrmaligen Bestimmung des **Insulin-/Glukose-Quotienten.**
Reaktive (postprandiale) Hypoglykämien sind durch hypoglykämische Symptome 2–5 Stunden nach Einnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit charakterisiert. Die BZ-Werte liegen selten < 50 mg/dl. Die Symptomatik beschränkt sich meist auf die adrenergen Warnsymptome. Am häufigsten ist die **reaktive funktionelle Hypoglykämie.** Die Symptome dauern ca. 10–20 Minuten und verschwinden spontan bzw. nach oraler Glukosezufuhr. Die Diagnose wird durch einen **oGTT mit BZ-Bestimmungen über 5 Stunden** gesichert. Bei normalem Nüchtern-BZ fällt der Blutzucker in der 2–5. Stunde auf Werte um oder unter 50 mg/dl ab, es treten entsprechende

Diagnostik: Nachweis der **Whipple-Trias:**
- klinische Symptome
- Nachweis einer BZ-Erniedrigung < 50 mg/dl
- Besserung der Symptome nach Glukosegabe.

Die Ursachen der **Nüchternhypoglykämie** können vielfältig sein (Tab. **G-1.13**), meist sind andere krankheitsspezifische Symptome richtungsweisend. Der Nachweis einer Nüchternhypoglykämie erfolgt durch den **Hungerversuch.**

Die **reaktive (postprandiale) Hypoglykämie** beschreibt ein starkes Absinken des Blutzuckerspiegels wenige Stunden nach Verzehr einer Mahlzeit. Mit dem **oralen Glukosetoleranztest** kann zwischen einer Nüchternhypoglykämie und einer **postprandialen Hypoglykämie** unterschieden werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Als **„Nichthypoglykämie"** bezeichnet man die Symptome einer Katecholaminausschüttung ohne Hypoglykämie.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **G-1.13**.

Therapie: bei bewusstseinsklaren Patienten orale Zufuhr von Kohlenhydraten (z. B. Traubenzucker).

Bei bewusstlosen Patienten wird entweder **Glukose intravenös** gegeben oder **Glukagon i. m. bzw. s. c.** verabreicht.

▶ Merke.

Nach Abklärung der Hypoglykämie sollte eine kausale Therapie erfolgen.

Bei **Tumorhypoglykämien** erfolgt wenn möglich die operative Entfernung des Tumors.

Bei der **reaktiven funktionellen Hypoglykämie** sollte auf rasch resorbierbare Kohlenhydrate verzichtet werden.

Die **hereditäre Fruktoseintoleranz** wird durch eine strenge fruktosearme Diät behandelt.

Prognose: Wenn die Hypoglykämie nur kurz dauert, ist die Prognose gut. Prolongierte Hypoglykämien können zu neurologischen Folgeschäden führen.

Symptome auf. Die BZ-Werte steigen spontan wieder an; eine „Hypoglykämie-Symptomatik" ohne hypoglykämische BZ-Werte ist möglich. Bei **Frühdiabetes** zeigt die Belastungskurve (oGTT) einen diabetischen Verlauf und einen BZ-Abfall in der 3–4. Stunde unter 50 mg/dl, bedingt durch eine verzögerte, aber überschießende Insulinsekretion nach Glukosereiz. Ähnlich verläuft die Belastungskurve bei magenoperierten Patienten. Die rasche Resorption der Kohlenhydrate führt zu einer verstärkten postprandialen Hyperglykämie mit erhöhter Insulinsekretion und nachfolgender Hypoglykämie.

Als **„Nichthypoglykämie"** bezeichnet man die Symptome einer Katecholaminausschüttung ohne Hypoglykämie. Zur Erkennung eignet sich die Selbstbestimmung des Blutzuckers durch den „Patienten".

Differenzialdiagnose: Pseudodumping, s. Tab. **G-1.13**.

Therapie: Bei leichteren Hypoglykämien und bewusstseinsklaren Patienten genügt die **orale Zufuhr** von Kohlenhydraten in Form von z. B. Traubenzucker oder Obstsäften.

Der hypoglykämische Schock ist ein internistischer Notfall. Die Therapie besteht in der raschen Gabe von 40–60 ml 40 %iger **Glukose streng i. v.** (da sonst Nekrosen entstehen können) oder, falls dies nicht möglich ist, in der Injektion von 1–2 mg **Glukagon i. m. oder s. c.** (bei fehlendem Leberglykogen wirkungslos!). Die Patienten sollten nach Erwachen sofort oral Kohlenhydrate (2–4 BE) erhalten.

▶ Merke. Sulfonylharnstoffinduzierte Hypoglykämien verlaufen bei älteren Patienten oft atypisch, protrahiert und neigen zu Rezidiven, sie erfordern deshalb eine stationäre Überwachung mit laufenden Bestimmungen des Blutzuckers.

Nach Abklärung der Hypoglykämie ist, wenn möglich, eine kausale Therapie durchzuführen. Bei exogenen Hypoglykämien muss die Diabetestherapie überprüft und evtl. geändert werden.

Die Behandlung von **Tumorhypoglykämien** besteht in der operativen Entfernung des Tumors. Ist diese nicht möglich, muss die Hypoglykämie symptomatisch behandelt werden. Die kausale Behandlung von Hypoglykämien bei **Endokrinopathien** besteht in der Behandlung des Grundleidens. Die Hypoglykämie in den Endstadien einer **Leberinsuffizienz** ist lediglich einer symptomatischen Behandlung zugänglich. Zur Therapie des **Insulinoms** (S. 685).

Die **reaktive funktionelle Hypoglykämie** wird durch psychische Führung des Patienten und diätetisch behandelt. Rasch resorbierbare Kohlenhydrate sollten weggelassen, die Kohlenhydrate auf viele kleine Mahlzeiten verteilt werden. Bei Frühdiabetes wird eine kalorienreduzierte Diabetesdiät verordnet.

Bei der **hereditären Fruktoseintoleranz** müssen wegen der Gefahr schwerer Hypoglykämien fruktosehaltige Nahrungsmittel (Obst, Zucker oder Honig) vollständig aus der Nahrung eliminiert werden. Auch fruktosehaltige Infusionslösungen dürfen nicht verabreicht werden.

Prognose: Die Prognose kurz dauernder Hypoglykämien ist gut; dauert ein hypoglykämischer Schock länger als eine Stunde, können irreversible Schäden des ZNS, selten auch Todesfälle auftreten. Bei Kindern, die häufig Hypoglykämien erleiden, ist mit Entwicklungsstörungen zu rechnen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Stoffwechsel

2.1 Störungen des Lipidstoffwechsels 719
2.2 Störungen durch Über- und Untergewicht 729
2.3 Störungen des Harnsäurestoffwechsels 732



© XtravaganT / Fotolia.com

S. Fischli, K.-H. Usadel, P. Wahl†*

2.1 Störungen des Lipidstoffwechsels

▶ **Synonym.** Dyslipoproteinämien

2.1.1 Hyperlipoproteinämien

▶ **Definition.** Hyperlipidämien sind Krankheiten mit erhöhten Blutfetten im Nüchternserum. Da Lipide grundsätzlich an Proteine (Apolipoproteine) gebunden sind, sind Hyperlipidämien immer auch Hyperlipoproteinämien.

Epidemiologie: Aufgrund sich wandelnder Ernährungsgewohnheiten und einer zunehmend bewegungsarmen Lebensweise nehmen in den westlichen Industrienationen Fettstoffwechselstörungen stetig zu (> 50 % der > 40jährigen haben erhöhte Cholesterinwerte).

Physiologie und Pathogenese: Lipoproteine sind Transportvehikel für die sonst wasserunlöslichen Blutbestandteile Triglyzeride und Cholesterin im Blut. Sie setzen sich aus mehreren **Apolipoproteinen** und **Lipidfraktionen** (Triglyzeride, Cholesterin und -ester, Phospholipide) zusammen und können entsprechend ihrer Dichte mittels Ultrazentrifuge oder nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit in der Lipoproteinelektrophorese aufgetrennt werden (Tab. **G-2.1**). **Apolipoproteine** auf der Oberfläche der Lipoproteine regulieren den Lipoproteinstoffwechsel. Sie dienen als Strukturproteine, Enzyme oder Aktivatoren von Enzymen, Lipidtransferfaktoren oder Liganden für Zelloberflächenrezeptoren.
Chylomikronen transportieren das **exogen** aufgenommene **Nahrungsfett** (Triglyzeride und Cholesterin) nach Verdauung und Resorption unter Umgehung der Leber über den Ductus thoracicus in die Blutbahn. In den Kapillaren erfolgt eine rasche Spaltung durch Lipoproteinlipasen, abhängig vom Energiebedarf werden die frei werdenden Fettsäuren entweder im Fettgewebe gespeichert oder oxidiert. Es entstehen triglyzeridarme und cholesterinreiche Chylomikronenreste, die an HDL angelagert oder als **„Remnants"** (Überbleibsel) zur weiteren Verstoffwechselung in die **Leber** transportiert werden. Das **Cholesterin** wird teilweise in Gallensäuren umgewandelt und über die Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Der größte Teil wird über den **enterohepatischen Kreislauf** unter Bildung von Chylomikronen wieder aufgenommen.
Endogen gebildete Lipide (Cholesterin, Triglyzeride) stammen aus der Leber, die aus überschüssigen Nahrungskalorien (v. a. Kohlenhydrate) **VLDL** synthetisiert. In den Kapillaren der Zielorgane (Muskel- und Fettgewebe) werden diese durch Lipoproteinlipasen hydrolysiert. Die frei werdenden Fettsäuren werden entweder zur Energiegewinnung genutzt oder im Fettgewebe gespeichert.
Nach Delipidierung der VLDL entstehen **IDL** (intermediate density lipoproteins; sog. VLDL-Remnants), die den Großteil des Cholesterins (65–70 %) zu extrahepatischen Zellen transportieren. Sie sind Vorläufer der LDL und regulieren die Cholesterinhomöostase.

▶ Synonym.

2.1.1 Hyperlipoproteinämien

▶ Definition.

Epidemiologie: In den westlichen Industrienationen nehmen Fettstoffwechselstörungen stetig zu.

Physiologie und Pathogenese: Lipoproteine sind Transportvehikel für Triglyzeride und Cholesterin im Blut. Sie bestehen aus mehreren **Apolipoproteinen** und **Lipidfraktionen** (Triglyzeride, Cholesterin und -ester, Phospholipide; Tab. **G-2.1**). **Apolipoproteine** auf der Oberfläche der Lipoproteine regulieren den Lipoproteinstoffwechsel.

Chylomikronen transportieren das **exogen** aufgenommene **Nahrungsfett** nach Verdauung und Resorption über den Ductus thoracicus in die Blutbahn, wo sie rasch gespalten werden. Die entstehenden triglyzeridarmen und cholesterinreichen Chylomikronenreste werden an HDL angelagert oder als **„Remnants"** (Überbleibsel) **zur Leber transportiert** und dort weiter verstoffwechselt.

VLDL werden in der Leber aus überschüssigen Nahrungskalorien synthetisiert (**endogen** gebildetes Fett). Nach Hydrolyse werden die frei werdenden Fettsäuren zur Energiegewinnung genutzt oder im Fettgewebe gespeichert.

IDL entstehen durch Katabolisierung aus VLDL. Sie transportieren 65–70 % des Cholesterins zu extrahepatischen Zellen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Stoffwechsel

2.1 Störungen des Lipidstoffwechsels 719
2.2 Störungen durch Über- und Untergewicht 729
2.3 Störungen des Harnsäurestoffwechsels 732



© XtravaganT / Fotolia.com

S. Fischli, K.-H. Usadel, P. Wahl†*

2.1 Störungen des Lipidstoffwechsels

▶ **Synonym.** Dyslipoproteinämien

2.1.1 Hyperlipoproteinämien

▶ **Definition.** Hyperlipidämien sind Krankheiten mit erhöhten Blutfetten im Nüchternserum. Da Lipide grundsätzlich an Proteine (Apolipoproteine) gebunden sind, sind Hyperlipidämien immer auch Hyperlipoproteinämien.

Epidemiologie: Aufgrund sich wandelnder Ernährungsgewohnheiten und einer zunehmend bewegungsarmen Lebensweise nehmen in den westlichen Industrienationen Fettstoffwechselstörungen stetig zu (> 50 % der > 40jährigen haben erhöhte Cholesterinwerte).

Physiologie und Pathogenese: Lipoproteine sind Transportvehikel für die sonst wasserunlöslichen Blutbestandteile Triglyzeride und Cholesterin im Blut. Sie setzen sich aus mehreren **Apolipoproteinen** und **Lipidfraktionen** (Triglyzeride, Cholesterin und -ester, Phospholipide) zusammen und können entsprechend ihrer Dichte mittels Ultrazentrifuge oder nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit in der Lipoproteinelektrophorese aufgetrennt werden (Tab. **G-2.1**). **Apolipoproteine** auf der Oberfläche der Lipoproteine regulieren den Lipoproteinstoffwechsel. Sie dienen als Strukturproteine, Enzyme oder Aktivatoren von Enzymen, Lipidtransferfaktoren oder Liganden für Zelloberflächenrezeptoren.
Chylomikronen transportieren das **exogen** aufgenommene **Nahrungsfett** (Triglyzeride und Cholesterin) nach Verdauung und Resorption unter Umgehung der Leber über den Ductus thoracicus in die Blutbahn. In den Kapillaren erfolgt eine rasche Spaltung durch Lipoproteinlipasen, abhängig vom Energiebedarf werden die frei werdenden Fettsäuren entweder im Fettgewebe gespeichert oder oxidiert. Es entstehen triglyzeridarme und cholesterinreiche Chylomikronenreste, die an HDL angelagert oder als **„Remnants"** (Überbleibsel) zur weiteren Verstoffwechselung in die **Leber** transportiert werden. Das **Cholesterin** wird teilweise in Gallensäuren umgewandelt und über die Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Der größte Teil wird über den **enterohepatischen Kreislauf** unter Bildung von Chylomikronen wieder aufgenommen.
Endogen gebildete Lipide (Cholesterin, Triglyzeride) stammen aus der Leber, die aus überschüssigen Nahrungskalorien (v. a. Kohlenhydrate) **VLDL** synthetisiert. In den Kapillaren der Zielorgane (Muskel- und Fettgewebe) werden diese durch Lipoproteinlipasen hydrolysiert. Die frei werdenden Fettsäuren werden entweder zur Energiegewinnung genutzt oder im Fettgewebe gespeichert.
Nach Delipidierung der VLDL entstehen **IDL** (intermediate density lipoproteins; sog. VLDL-Remnants), die den Großteil des Cholesterins (65–70 %) zu extrahepatischen Zellen transportieren. Sie sind Vorläufer der LDL und regulieren die Cholesterinhomöostase.

▶ Synonym.

2.1.1 Hyperlipoproteinämien

▶ Definition.

Epidemiologie: In den westlichen Industrienationen nehmen Fettstoffwechselstörungen stetig zu.

Physiologie und Pathogenese: Lipoproteine sind Transportvehikel für Triglyzeride und Cholesterin im Blut. Sie bestehen aus mehreren **Apolipoproteinen** und **Lipidfraktionen** (Triglyzeride, Cholesterin und -ester, Phospholipide; Tab. **G-2.1**). **Apolipoproteine** auf der Oberfläche der Lipoproteine regulieren den Lipoproteinstoffwechsel.

Chylomikronen transportieren das **exogen** aufgenommene **Nahrungsfett** nach Verdauung und Resorption über den Ductus thoracicus in die Blutbahn, wo sie rasch gespalten werden. Die entstehenden triglyzeridarmen und cholesterinreichen Chylomikronenreste werden an HDL angelagert oder als **„Remnants"** (Überbleibsel) **zur Leber transportiert** und dort weiter verstoffwechselt.

VLDL werden in der Leber aus überschüssigen Nahrungskalorien synthetisiert (**endogen** gebildetes Fett). Nach Hydrolyse werden die frei werdenden Fettsäuren zur Energiegewinnung genutzt oder im Fettgewebe gespeichert.

IDL entstehen durch Katabolisierung aus VLDL. Sie transportieren 65–70 % des Cholesterins zu extrahepatischen Zellen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

G-2.1 Charakteristika der Lipoproteine

Lipoproteinklasse		Hauptfunktion	Dichteklasse	Lipidanteil	Wanderung in der Elektrophorese
	**Chylomikronen***	Transport exogener Triglyzeride vom Darm in Leber und extrahepatische Gewebe	< 95 %	98–99,5 %	geringe bis keine Wanderung
	**VLDL** (very low density lipoproteins)	Transport endogener Triglyzeride, Vorläufer der LDL	0,95–1,006	85–90 %	Prä-β-Lipoproteine
	**LDL** (low density lipoproteins)	Katabolisierungsprodukt der VLDL, werden zur Leber rücktransportiert (50 %) oder intravasal zu IDL umgewandelt (50 %)	1,006–1,063	ca. 75 %	β-Lipoproteine
	**HDL** (high density lipoproteins)	Transport von ca. 20 % des Cholesterins zur Leber, Regulation der Lipolyse und Cholesterinhomöostase.	1,063–1,25	50 % (50 % Proteine)	α-Lipoproteine

* Chylomikronen werden durch Lipoproteinlipasen rasch abgebaut und sind im Nüchternserum nicht nachweisbar.

Triglyceride | Cholesterin | Cholesterinester | Phospholipide | Proteine

Die **cholesterinreichen LDL** versorgen die peripheren Zellen mit Cholesterin. Die **Cholesterinaufnahme in die Zellen wird durch LDL-Rezeptoren gesteuert.** Bei Störung der zellulären Aufnahme von LDL kommt es zu unspezifischen Abbauwegen durch Makrophagen und andere Zellen des RES mit der Bildung atherogener Plaques.

Cholesterinreiche LDL versorgen die peripheren Zellen mit Cholesterin (endogene Synthese in den Leberzellen oder exogene Zufuhr aus der Nahrung). Die **Cholesterinaufnahme in die Zellen wird durch LDL-Rezeptoren gesteuert.** Die Dichte der hepatischen LDL-Rezeptoren entscheidet darüber, in welchem Ausmaß die Leber LDL aus dem Blut eliminieren kann. Ist die zelluläre Aufnahme von LDL durch Rezeptormangel oder -defekte gestört, gewinnen unspezifische Abbauwege durch Makrophagen und andere Zellen des RES an Bedeutung. Die Makrophagen entarten in der Gefäßwand zu Schaumzellen, die sich anhäufen und über die Entstehung von „fatty streaks" zur Bildung atherogener Plaques (S. 274) führen.

► Merke.

► Merke. **LDL** kommen eine **Schlüsselfunktion** im Rahmen der **Atherogenese** zu. Im Gegensatz dazu besitzen **HDL eine antiatherogene Wirkung** (Aufnahme von Cholesterin aus den Zellen und Abgabe an die Leber).

Lipoprotein a (Lp (a)) setzt sich aus LDL und Apo (a) zusammen. Apo (a) konkurriert mit Plasminogen um endotheliale Bindungsstellen. Diese „antiplasminogene" Wirkung begünstigt möglicherweise eine lokale Thrombenbildung. Lp (a) gilt als unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose.

Einteilung: Hyperlipoproteinämien werden nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt:

- **Ätiologie: Primäre Formen** sind **genetisch** determiniert, **sekundäre Formen** können **reaktiv** oder **symptomatisch** (Tab. **G-2.2**) auftreten.
- **vermehrte Lipoproteinfraktion:** Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und kombinierte Hyperlipidämie.
- **Typisierung nach Fredrickson:** Einteilung der primären Hyperlipoproteinämien nach Lipoproteinmuster.

Das Plasmalipoprotein **Lipoprotein a** (Lp (a)) setzt sich aus LDL und dem Apolipoprotein Apo (a) zusammen. Apo (a) ist mit Plasminogen strukturverwandt und konkurriert mit diesem um endotheliale Bindungsstellen. Diese „antiplasminogene" Wirkung begünstigt möglicherweise eine lokale Thrombenbildung. Der Plasmaspiegel von **Lp (a)** ist genetisch determiniert und gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose. Der Normwert liegt bei 0–30 mg/dl.

Einteilung: Hyperlipoproteinämien werden nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt:

- **Ätiologie: Primäre** Hyperlipoproteinämien sind **genetisch determinierte** Fettstoffwechselstörungen. **Sekundäre** Hyperlipoproteinämien entwickeln sich **reaktiv** aufgrund eines ungünstigen Ernährungs- und Lebensstils (s. u.) oder treten **symptomatisch** bei Medikamenteneinnahme und zahlreichen Organ-, Stoffwechsel- oder endokrinologischen Erkrankungen auf (Tab. **G-2.2**).
- **vermehrte Lipoproteinfraktion im Serum:** Man unterscheidet **Hypercholesterinämie** (> 200 mg/dl), **Hypertriglyzeridämie** (> 150 mg/dl) und **kombinierte Hyperlipidämie** (pathologische Erhöhung von Cholesterin und Triglyzeriden)
- **Typisierung nach Fredrickson:** Einteilung der primären Hyperlipoproteinämien entsprechend ihrem Lipoproteinämiemuster. Nach dieser Einteilung ist jedoch weder eine Differenzierung von primären oder sekundären Formen noch eine sichere ätiologische Zuordnung möglich.

► Merke.

► Merke. Im Krankheitsverlauf oder durch exogene Einflüsse (z. B. Ernährung, Alkoholkonsum, Therapie) kann sich das Lipoproteinmuster im Sinne eines Typenwechsels ändern.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Sekundäre Hyperlipoproteinämien

► Definition. Im Rahmen zahlreicher Erkrankungen auftretende Hyperlipoproteinämien (Tab. **G-2.2**), die nach Behandlung oder Heilung der Grundkrankheit nicht mehr nachweisbar sind.

► Definition.

G-2.2 Ursachen sekundärer Hyperlipoproteinämien

Ursachen	Pathomechanismus
Diabetes mellitus	▪ Typ-2-Diabetes: VLDL-Überproduktion bei Hyperinsulinismus, Adipositas und erhöhtem Blutzucker (ca. 50 %) ▪ schlecht eingestellter Typ-1-Diabetes oder ketoazidotische Entgleisung: durch Insulinmangel hervorgerufene Störung der Lipoproteinlipase; nach Stoffwechselnormalisierung voll reversibel!
Lebererkrankungen	▪ primär biliäre Zirrhose: Hypercholesterinämie mit Xanthomen und Xanthelasmen durch abnormes Lipoprotein (LPX) in der LDL-Fraktion ▪ Hepatitis: Hypertriglyzeridämie durch Verminderung des Lipoproteinlipasesystems
Nierenerkrankungen	▪ Niereninsuffizienz: verminderter Triglyzeridabbau und vermehrte Triglyzeridsynthese bei Hyperinsulinismus führen zu Hypertriglyzeridämie durch VLDL-Vermehrung (ca. 75 %) ▪ nephrotisches Syndrom: zunächst Cholesterinanstieg (LDL), in schweren Fällen auch Erhöhung der Triglyzeride (VLDL) ▪ Z. n. Nierentransplantation: wahrscheinlich durch Kortikosteroidbehandlung
Hypothyreose	▪ Cholesterinerhöhung (LDL) durch verlangsamten Cholesterinkatabolismus
Pankreatitis	▪ akute Pankreatitis: starke Triglyzeriderhöhung durch erhöhte Mobilisierung von Triglyzeriden bei Fettgewebenekrosen (häufig)
exogene Ursachen	▪ ernährungsbedingt: – Alkohol, zucker-/fettreiche Nahrung: Steigerung der endogenen Triglyzeridsynthese – fett- und cholesterinreiche Kost (z. B. tierische Fette, Eier): reaktiv-adaptive Hypercholesterinämie – Medikamente: Thiazide: erhöhte Triglyzeridspiegel Östrogene und Kortikosteroide: erhöhte Triglyzeridspiegel und Hypercholesterinämie (LDL-Vermehrung)

Primäre Hyperlipoproteinämien

Primäre Hyperlipoproteinämien

In Tab. **G-2.3** sind die wichtigsten Merkmale primärer, familiärer Hyperlipoproteinämien zusammengefasst.

Siehe Tab. **G-2.3**.

Ätiopathogenese: Bei der familiären Hypertriglyzeridämie und bei den kombinierten Hyperlipoproteinämien ist der metabolische Defekt noch unklar und wahrscheinlich heterogen. Sicher überwiegen jedoch **manifestationsfördernde exogene Faktoren** (z. B. Überernährung mit Adipositas, Hyperinsulinismus, Bewegungsmangel) die genetische Disposition. Pathogenetisch sind eine gesteigerte VLDL-Produktion und ein gestörter Katabolismus wahrscheinlich. Dies gilt auch für die kombinierte Hyperlipoproteinämie.

Ätiopathogenese: Der metabolische Defekt bei familiärer Hypertriglyzeridämie und bei kombinierten Hyperlipoproteinämien ist unbekannt. **Manifestationsfördernde exogene Faktoren** (Überernährung mit Adipositas, Hyperinsulinismus) überwiegen die genetische Disposition.

G-2.3 Primäre hereditäre Hyperlipoproteinämien (nach Motulski)

Bezeichnung	Serumlipide Cholesterin	Triglyzeride	Lipoproteinmuster (Fredrickson)	Erbgang	frühzeitige KHK	Häufigkeit (Allgemeinbevölkerung)
polygene Hypercholesterinämie	↑	meist normal	IIa (IIb)	polygen	++	je nach Definition des Normalwertes 10–20 %
familiäre Hypercholesterinämie	↑	meist normal	IIa (IIb)	autosomal-dominant	++++	0,1–0,5 %
familiäre Hypertriglyzeridämie	normal	↑	IV (V)	autosomal-dominant	+	0,2–0,3 %
Typ-V-Hyperlipoproteinämie	↑	↑	V (VI)	unbekannt	++	0,2 %
familiäre kombinierte Hyperlipidämie	↑ (bei ⅔)	↑ (bei ⅔)	IIa, IIb, IV, (V)	autosomal-dominant	+++	0,3–0,5 %
familiärer Lipoproteinlipase-Mangel	mäßig	↑	I	autosomal-rezessiv	–	sehr selten
familiäre Dysbetalipoproteinämie	↑	↑	III	autosomal-rezessiv	+++	selten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Polygene Hypercholesterinämie

Jahrelange Überernährung führt zu verminderter **Anzahl und Aktivität der LDL-Rezeptoren**. Die Hypercholesterinämie ist bei entsprechender Disposition **erworben und ernährungsinduziert.**

Es gibt keine typische klinische Symptomatik.

Diagnostik: Diagnosestellung nach Ausschluss familiärer oder sekundärer Hypercholesterinämie.

Familiäre Hypercholesterinämie

Eine autosomal-dominant vererbte funktionelle Mutation im LDL-Rezeptorgen führt zu fehlenden, defekten oder fehlverteilten LDL-Rezeptoren mit **LDL-Anhäufung** im Plasma. Symptome sind **Arcus lipoides**, **Xanthelasmen** und **Sehnenxanthome** (s. Abb. **G-2.1**). Sehr **frühzeitige** Entwicklung einer **KHK**.

Polygene Hypercholesterinämie

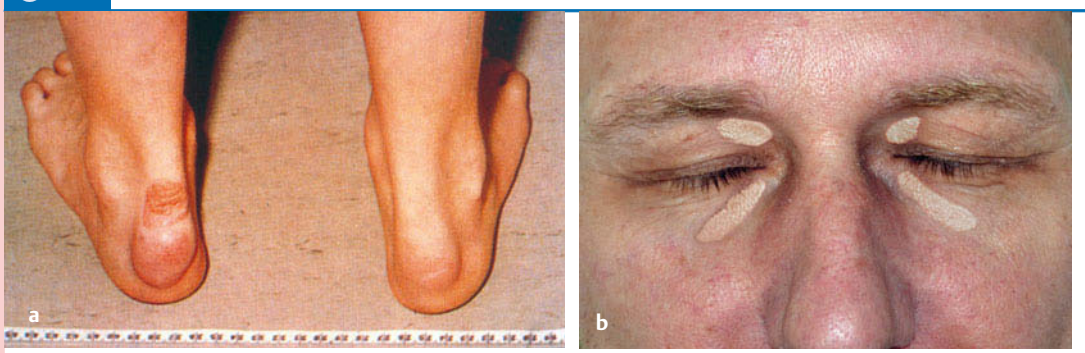
Eine jahrelange Überernährung mit Fett und Cholesterin führt bei entsprechender Disposition zu einer verminderten **Anzahl und Aktivität der LDL-Rezeptoren**. Die Mehrzahl aller Patienten mit einer isolierten Hypercholesterinämie (10–20 % der Bevölkerung) hat nur in geringem Ausmaß **hereditäre Fettstoffwechseldefekte**. Bei entsprechender Disposition ist die Hypercholesterinämie **erworben und ernährungsinduziert.** Es gibt keine typische klinische Symptomatik. Der Cholesterinspiegel ist meist nur gering erhöht. Patienten sind verstärkt **KHK-** und **herzinfarktgefährdet**.

Diagnostik: Die Diagnose wird nach Ausschluss familiärer oder sekundärer Hypercholesterinämie gestellt. Cholesterin ist erhöht, die Triglyzeride sind meist normal.

Familiäre Hypercholesterinämie

Eine funktionelle Mutation im LDL-Rezeptorgen führt zu fehlenden, defekten oder fehlverteilten LDL-Rezeptoren mit **LDL-Anhäufung** im Plasma. Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt, die Häufigkeit bei heterozygoten Patienten beträgt ca. 2 : 1000, bei homozygoten Patienten ca. 1 : 1 Mio.
Klinisch lassen sich **Arcus lipoides** (juvenilis), **Xanthelasmen** im Bereich der Augenlider und **Sehnenxanthome** (Achillessehne) nachweisen (Häufigkeit steigt mit Patientenalter und Höhe des Cholesterinspiegels; s. Abb. **G-2.1**). Sehr **früh** entwickelt sich eine **KHK**. Heterozygote Patienten erleiden ohne Therapie häufig bereits im mittleren Lebensalter Myokardinfarkte, bei homozygoten Patienten werden Herzinfarkte bereits im Kindesalter beschrieben.

G-2.1 Symptome bei familiärer Hypercholesterinämie



a **Strecksehnenxanthome** der Achillessehne.
b **Xanthelasma palpebrarum** bei einem 45-jährigen Mann.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: klares Serum, Cholesterinspiegel bei homozygoten Patienten 500–1000 mg/dl, bei heterozygoten 220–650 mg/dl. LDL erhöht (> 200 mg/dl). Bestätigend sind **Xanthome** und **Familienuntersuchungen**.

Familiäre Hypertriglyzeridämie

▸ Synonym.

Autosomal-dominant vererbte Fettstoffwechselstörung, häufig kombiniert mit **Übergewicht, gestörter Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus und Hyperurikämie**. Der biochemische Defekt ist nicht bekannt. Klinischer Verlauf meist über Jahrzehnte asymptomatisch, mäßig erhöhtes Arteriosklerose-risiko. Sonderform: **Hyperlipoproteinämie Typ V**. Klinisch ist sie der Hyperlipoproteinämie Typ I ähnlich.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das Serum ist klar, die Cholesterinspiegel liegen bei homozygoten Patienten bei 500–1000 mg/dl, bei heterozygoten bei 220–650 mg/dl. LDL ist auf > 200 mg/dl erhöht. Das typische klinische Bild **(Xanthome)** und **Familienuntersuchungen** bestätigen die Diagnose. Sekundäre Hyperlipoproteinämien mit Erhöhung des Serum-Cholesterins müssen ausgeschlossen werden.

Familiäre Hypertriglyzeridämie

▸ Synonym. Typ-IV-Hyperlipoproteinämie

Diese autosomal-dominant vererbte Fettstoffwechselstörung ist häufig mit **Übergewicht, gestörter Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus und Hyperurikämie** vergesellschaftet. Der biochemische Defekt ist nicht bekannt (möglicherweise heterogen und auf Überproduktion oder verminderten Katabolismus der VLDL zurückzuführen). Klinisch verläuft die familiäre Hypertriglyzeridämie meist über Jahrzehnte asymptomatisch, das Arteriosklerose-risiko ist nur mäßig erhöht.
Eine Sonderform der familiären Hypertriglyzeridämie ist die **Hyperlipoproteinämie Typ V**. Klinisch ist sie der Hyperlipoproteinämie Typ I ähnlich. Charakteristisch sind eine Manifestation bereits in jugendlichem Alter, Übergewicht, Glukoseintoleranz, rezidivierende abdominelle Schmerzattacken, (Pankreatitis), Hepatosplenomegalie und eruptive Xanthome.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Charakteristisch sind **deutlich erhöhte Triglyzeride** (> 400 mg/dl), vermehrte VLDL, verminderte HDL und häufig **trübes Serum**. Die Diagnose kann nur durch Familienuntersuchungen gestellt werden, richtungsweisend ist das Vorliegen der familiären Hypertriglyzeridämie bei mehreren Verwandten 1. Grades.

Diagnostik: Charakteristisch sind **deutlich erhöhte Triglyzeride**, vermehrte VLDL, verminderte HDL und häufig **trübes Serum**. Diagnosestellung durch Familienuntersuchungen.

Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie

Autosomal-dominant vererbte Hyperlipoproteinämie (häufigste familiäre Form: 0,3–0,5 %). Es besteht eine gesteigerte Synthese von Apolipoprotein B 100 und damit eine vermehrte Produktion von LDL und VLDL. Klinisch lassen sich keine spezifischen Befunde nachweisen, häufig bestehen **Übergewicht** und **Glukoseintoleranz** bzw. **Diabetes mellitus.** Das **Herzinfarktrisiko** ist stark erhöht.

Diagnostik: Die Cholesterin- und Triglyzeridspiegel sind erhöht. Die Patienten sind meist > 30 Jahre alt.

Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie

Autosomal-dominant vererbte Hyperlipoproteinämie unbekannter Ursache (0,3–0,5 %). Häufig bestehen **Übergewicht**, **Glukoseintoleranz** bzw. **Diabetes mellitus**. Stark erhöhtes Herzinfarktrisiko.

Diagnostik: erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

Familiäre Dysbetalipoproteinämie

▶ **Synonym.** Typ-III-Hyperlipoproteinämie

Ursächlich ist eine **Apo-E2-Homozygotie** (normal E3) mit konsekutiver Störung des hepatischen Apo-E-Rezeptors. Folge ist eine Abbaustörung der Chylomikronen und VLDL mit konsekutiver Anhäufung von IDL. Die Krankheit manifestiert sich im Erwachsenenalter, jedoch nur bei 10 % der E2/E2 homozygoten Individuen.

Klinik: Typisch sind **gelbe Handlinienxanthome, tuberöse Xanthome** (z. B. an Knie und Ellenbogen) und **eruptive Xanthome** (z. B. an Rücken und Gesäß, Abb. **G-2.2**). Häufig bestehen **Diabetes mellitus** und **Glukoseintoleranz** sowie eine **Hyperurikämie**. Das Risiko für KHK und pAVK ist erhöht.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Charakteristisch ist eine verbreiterte β-Bande (broad beta disease) in der Lipoproteinelektrophorese sowie ein abnorm leichtes β-Lipoprotein (β-VLDL) in der Ultrazentrifuge. Cholesterin und Triglyzeride sind zunächst gleich stark erhöht, ab Werten > 500 mg/dl nehmen die Trigyzeride stärker zu. IDL sind erhöht. Im Kühlschranktest rahmt das Serum auf. Typisch ist ein Quotient VLDL-Chol./TG ≥ 0,3. Zur Diagnosesicherung wird der Apo-E2-Phänotyp mittels isoelektrischer Fokussierung bestimmt. Auch bei schweren Lebererkrankungen, diabetischer Ketoazidose und Dysglobulinämie kann ein Typ-III-Muster auftreten.

Familiäre Dysbetalipoproteinämie

▶ **Synonym.**

Ursächlich ist eine **Apo-E2-Homozygotie** (normal E3) mit Abbaustörung der Chylomikronen und VLDL und konsekutiver Anhäufung der IDL.

Klinik: Typisch sind **gelbe Handlinienxanthome, tuberöse und eruptive Xanthome** (Abb. **G-2.2**). Häufig bestehen **Diabetes mellitus**, **Glukoseintoleranz** und **Hyperurikämie**.
Diagnostik und Differenzialdiagnose: verbreiterte β-Bande (Elektrophorese) und abnorm leichtes β-Lipoprotein (Ultrazentrifuge). Ab Werten > 500 mg/dl nehmen Triglyzeride stärker zu. Typisch ist ein Quotient VLDL-Chol./TG ≥ 0,3 und erhöhte IDL. Diagnosesicherung mittels Apo-E2-Phänotyp. Differenzialdiagnose: Lebererkrankungen, diabetische Ketoazidose, Dysglobulinämie.

Familiärer Lipoproteinlipase- oder Apolipoprotein-C-II-Mangel

▶ **Synonym.** Hyperchylomikronämie, Typ-I-Hyperlipoproteinämie

Ein stark gestörter Katabolismus der Chylomikronen verursacht diese sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Hyperlipoproteinämie. Ursächlich ist ein **Lipoproteinlipasemangel**. Die Krankheit manifestiert sich bereits im Kindesalter. Typische Symptome sind **eruptive Xanthome** (Abb. **G-2.2**), **Hepatosplenomegalie** und **rezidivierende abdominelle Krisen** bzw. **Pankreatitiden**.

Diagnostik: Starke Erhöhung der Triglyzeride (2–10 g/dl), das Serum ist lipämisch und rahmt im Kühlschranktest auf. In der Lipoproteinelektrophorese zeigt sich eine deutliche Chylomikronenbande.

Familiärer Lipoproteinlipase- oder Apolipoprotein-C-II-Mangel

▶ **Synonym.**

Sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Hyperlipoproteinämie durch **Lipoproteinlipasemangel**. Typisch sind **eruptive Xanthome** (s. Abb. **G-2.2**), **Hepatosplenomegalie** und **rez. abdominelle Krisen** bzw. **Pankreatitiden**.

Diagnostik: Triglyzeriderhöhung, Serum rahmt im Kühlschranktest auf (Lipämie).

G-2.2 Eruptive Xanthome



G-2.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik und Folgekrankheiten

Meistens werden Hyperlipoproteinämien im Rahmen von Routine- oder Screening-Laboruntersuchungen diagnostiziert. Es finden sich jedoch auch folgende Symptome:

Manifestationsformen der Hypercholesterinämie:

- **Arteriosklerose** (S. 704) und **Folgekrankheiten** (S. 284): s. auch Diabetes mellitus (S. 66)
- **Xanthome** (selten): z. B. an Ellenbogen und Achillessehne (Abb. **G-2.3a**)
- **Xanthelasmen** (Abb. **G-2.3b**)
- **Arcus lipoides corneae** (selten) (Abb. **G-2.3b**).

Manifestation einer starken Hypertriglyzeridämie:

- **Pankreatitis:** bei sehr stark erhöhten Triglyzeridwerten
- **eruptive Xanthome** (Abb. **G-2.2**): an Gesäß und Unterarmstreckseiten
- **Fettleber:** unspezifisch.

Klinik und Folgekrankheiten

In den meisten Fällen werden Hyperlipoproteinämien im Rahmen von Routine- oder Screening-Laboruntersuchungen diagnostiziert. Bei chronischen Verlaufsformen und/oder stark erhöhten Werten finden sich jedoch auch folgende Symptome:

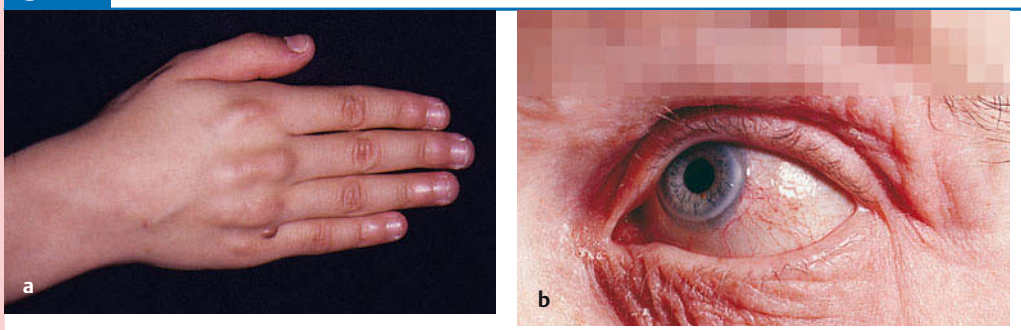
Manifestationsformen der Hypercholesterinämie:

- **Arteriosklerose** (S. 704) und **Folgekrankheiten:** KHK (S. 66), Myokardinfarkt, pAVK (S. 284), AVK der Gehirnarterien und Schlaganfall.
- **Xanthome** (selten): gelbliche Hautknoten (durch intrazelluläre Lipidablagerungen in Schaumzellen), die bevorzugt an Ellenbogen, Achilles- und Patellarsehne sowie Fingerstrecksehnen oder in den Zwischenfingerfalten auftreten (Abb. **G-2.3a**)
- **Xanthelasmen:** unregelmäßige Einlagerungen an den Augenlidern (Abb. **G-2.3b**).
- **Arcus lipoides corneae** (selten): grauweiße ringförmige Trübung der Cornea (Abb. **G-2.3b**).

Manifestation einer starken Hypertriglyzeridämie:

- **Pankreatitis:** sehr stark erhöhte Triglyzeridwerte (> 2000 mg/dl) können (v. a. in Kombination mit Chylomikronämie) eine Pankreatitis verursachen
- **eruptive Xanthome** (Abb. **G-2.2**): stecknadelkopf- bis linsengroße generalisierte Knötchen an Gesäß und Unterarmstreckseiten
- **Fettleber:** unspezifisch, bei stark erhöhten Triglyzeriden.

G-2.3 Symptome bei starker Hypercholesterinämie



a **Xanthome*** der Fingerstrecksehnen bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. (aus: Füeßl H. S., Middecke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2014)

b **Arcus lipoides corneae*** bei 60-jährigem Patienten mit seit 10 Jahren bekanntem Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie.

* unspezifische Symptome, die auch bei normolipämischen Patienten beobachtet werden. (aus: KV 12, Abb. 15, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Diagnostik

Anamnese und körperliche Untersuchung (z. B. Xanthome, Arcus lipoides) sind diagnostisch richtungsweisend. Zur Klärung des Arteriosklerose-Risikoprofils ist nach sog. lipidunabhängigen Risikofaktoren zu fragen (Tab. **G-2.4**).

► Merke.

Basislabordiagnostik: Bestimmung von **Triglyzeriden** und **Gesamtcholesterin** im Nüchternserum.

Routinemäßige Bestimmung von HDL- und LDL-Cholesterin . Erhöhtes koronares Risiko bei **erhöhten LDL-** und **erniedrigten HDL-Werten**.

► Merke.

Diagnostik

Eine sorgfältige Anamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten (Xanthome, Xanthelasmen, Arcus lipoides?) sind diagnostisch richtungsweisend. Zur Klärung des Arteriosklerose-Risikoprofils ist v. a. die Frage nach sog. lipidunabhängigen Risikofaktoren (z. B. familiäre Belastung, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Hypertonie, Diabetes mellitus, körperliche Aktivität; Tab. **G-2.4**) wichtig.

► Merke. Die Blutentnahme sollte nach einer mindestens 12-stündigen Nahrungs- und 72-stündigen Alkoholkarenz erfolgen, da eine ausreichend lange Nüchternphase Vorraussetzung für die exakte Bestimmung, v. a. der Triglyzeridwerte, ist.

Im Rahmen der **Basislabordiagnostik** werden **Triglyzeride** und **Gesamtcholesterin** im Nüchternserum bestimmt. Damit lassen sich Hypertriglyzeridämien, Hypercholesterinämien und gemischte Hyperlipidämien voneinander abgrenzen, ohne jedoch die ätiologischen oder genetischen Formen differenzieren zu können.
Routinemäßig werden heute zusätzlich HDL- und LDL-Cholesterin bestimmt . Erhöhte **LDL-Cholesterinwerte** gehen ebenso wie erniedrigte **HDL-Werte** (antiatherogene Wirkung) mit einem **erhöhten koronaren Risiko** einher.

► Merke. Zur Berechnung der LDL-Cholesterin-Werte dient die **Friedewald-Formel:** LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – Triglyzeride/5.

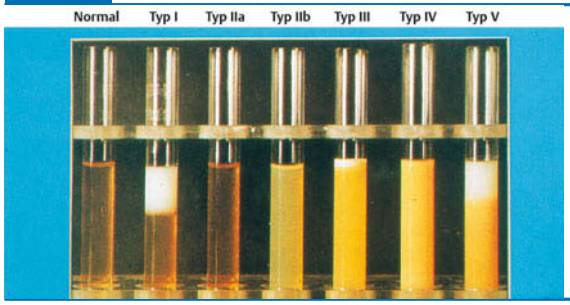
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Der sog. **Kühlschranktest** (Abb. **G-2.4**) erlaubt eine weitere Differenzierung: Bei exogener Hypertriglyzeridämie durch Chylomikronen setzen sich diese nach ca. 24 h als Rahmschicht in der Probe ab. Bei Vermehrung der VLDL ist das Serum trübe.
Zur Differenzierung der unterschiedlichen Hyperlipoproteinämien werden die einzelnen Lipoproteinklassen mittels **Lipoproteinelektrophorese** oder **Ultrazentrifuge** aufgetrennt (selten nötig).

Kühlschranktest (Abb. **G-2.4**): Chylomikronen setzen sich nach 24 h als Rahmschicht in der Probe ab. Trübes Serum bei Vermehrung der VLDL.
Mittels **Lipoproteinelektrophorese** oder **Ultrazentrifuge** werden die einzelnen Lipoproteinklassen aufgetrennt.

G-2.4 Kühlschranktest



Seren bei Störungen des Lipidstoffwechsels. Klassifikation nach Lipoproteinmuster (Fredrickson).

G-2.4

Allgemeine Therapiestrategien

Arteriosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind deutschlandweit die häufigste Krankheits- und Todesursache. Hyperlipoproteinämien (v. a. Hypercholesterinämie) stellen einen der Hauptrisikofaktoren dar. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass eine Senkung des Cholesterinspiegels bei der Primär- und Sekundärprävention arteriosklerotisch bedingter Herz-Kreislauferkrankungen sinnvoll ist.
Grundlegende und wichtigste Maßnahme bei der Behandlung jeder Form der Hyperlipoproteinämie ist eine **Umstellung der Ernährungs-** (s. u.) und **Lebensgewohnheiten**, kombiniert mit **regelmäßigem körperlichem Training** (LDL-Senkung, HDL-Erhöhung und Triglyzeridsenkung). Bei sekundären Hyperlipoproteinämien müssen die auslösenden Ursachen beseitigt bzw. zugrunde liegende Erkrankungen therapiert werden.
Die Reduktion der Risikofaktoren (Tab. **G-2.4**) ist langfristig die beste Maßnahme zur Bekämpfung der Folgekrankheiten. Wichtig ist in diesem Zusammenhang eine ausführliche und zur Verhaltensänderung motivierende Beratung des Patienten.

Allgemeine Therapiestrategien

Arteriosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind deutschlandweit die häufigste Krankheits- und Todesursache. Eine Cholesterinsenkung ist zur Prävention arteriosklerotisch bedingter Herz-Kreislauf-Erkrankungen sinnvoll.
Grundlegende und wichtigste Behandlungsmaßnahme ist eine **Umstellung der Ernährung und Lebensgewohnheiten**, kombiniert mit **regelmäßigem körperlichem Training.**
Die Reduktion der Risikofaktoren (Tab. **G-2.4**) ist langfristig die beste Maßnahme zur Bekämpfung der Folgekrankheiten.

▶ Merke. Der häufigste Fehler bei der Behandlung von Hyperlipoproteinämien ist die Verordnung lipidsenkender Medikamente ohne entsprechende Ernährungsberatung und Therapie (Pille statt Behandlung). Oft wird vergessen, dass Alkohol die häufigste Ursache erhöhter Triglyzeridwerte ist.

▶ Merke.

Nur wenn durch o. g. Maßnahmen eine Senkung der Cholesterinspiegel < 200 mg/dl und der Triglyzeridspiegel < 150 mg/dl nicht erreicht wird, ist **zusätzlich** (nicht anstatt!) eine **medikamentöse Therapie** (S. 726) indiziert.

Bei unzureichender Senkung der Cholesterin- bzw. Triglyzeridspiegel ist eine **zusätzliche** medikamentöse Therapie indiziert.

▶ Merke. Die Ernährungstherapie ist bei allen Patienten ausreichend, bei denen sich die Hyperlipoproteinämie erst im Erwachsenenalter durch Fehl- und Überernährung manifestiert hat.

▶ Merke.

Die **Therapieziele** werden individuell entsprechend dem Risikoprofil des Patienten festgelegt. Unter Berücksichtigung des Arteriosklerose-risikos wurden aus klinischen Studien die in Tab. **G-2.4** dargestellten Zielwerte für die Therapie der Hyperlipoproteinämien abgeleitet.

Die **Therapieziele** werden individuell entsprechend dem Risikoprofil des Patienten festgelegt. Zu Therapiezielwerten s. Tab. **G-2.4**.

G-2.4 Zielwerte für die Therapie von Hyperlipoproteinämien in mg/dl (mmol/l)

	Triglyzeride	Gesamtcholesterin	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	LDL/HDL-Cholesterin-Quotient
keine weiteren Risikofaktoren*	< 150 (1,7)	< 250 (6,5)	< 160 (4,0)	> 40 (> 1,0)	< 4
mit weiteren Risikofaktoren*	< 150 (1,7)	< 200 (< 5,0)	< 130 (< 2,6)	> 40 (> 1,0)	< 3
bei manifester Gefäßkrankheit	< 150 (1,7)	< 180 (4,5)	< 100 (< 1,8)	> 40 (> 1,0)	< 2

* Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Nikotin, Diabetes mellitus, Adipositas, pAVK oder KHK in der Familienanamnese, männliches Geschlecht, Bewegungsmangel, Stress, Hyperhomozysteinämie, hohes Fibrinogen oder LP (a).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapeutisches Vorgehen bei Hypercholesterinämien

Ernährungstherapie: Empfohlen bei Patienten mit fehlernährungsbedingt erhöhten Cholesterinspiegeln. Basis ist eine **kalorienangepasste, fettreduzierte** und **modifizierte, cholesterinarme und ballaststoffreiche** Kost. Bei Übergewicht ist zusätzlich die Energiezufuhr zu kontrollieren.

► Merke.

Bei **familiärer Hypercholesterinämie** ist meist eine **zusätzliche medikamentöse Therapie** erforderlich. Bei Therapieresistenz sind Verfahren der extrakorporalen LDL-Elimination indiziert.

Therapeutisches Vorgehen bei Hypertriglyzeridämien

Bei der Mehrzahl der Patienten kann durch diätetische Maßnahmen eine Normalisierung der Triglyzeridwerte erreicht werden. Im Vordergrund steht eine kalorienreduzierte Ernährung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion. Die Kost soll **alkoholreduziert** und **ballaststoffreich** sein und entspricht in ihrer Nahrungszusammensetzung einer Diabetesdiät (S. 705).

Medikamentöse Therapie

Fibrate

Sehr häufig eingesetzt (z. B. Bezafibrat, Gemfibrozil).
Wirkung: VLDL-Triglyzeridsenkung und leichter HDL-Cholesterin-Anstieg.

Dosierung: 200–900 mg 1 × /d (Retardform).
Neben- und Wechselwirkungen: Die Verträglichkeit ist gut, nur selten gastrointestinale Nebenwirkungen. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz!

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Derivate: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin.

Wirkung: Hemmung der HMG-CoA-Reduktase mit LDL-Senkung (ca. 30 %), leichtem HDL-Anstieg und geringer Senkung der Triglyzeride.
Dosierung: je nach Präparat 10–80 mg 1 × tgl.

Therapeutisches Vorgehen bei Hypercholesterinämien

Ernährungstherapie: Diese wird bei Patienten mit durch Fehlernährung bedingten erhöhten Cholesterinspiegeln empfohlen. Basis ist eine **kalorienangepasste**, **fettreduzierte** und **-modifizierte**, **cholesterinarme** und **ballaststoffreiche** Kost: Elimination gesättigter Nahrungsfette (Ersatz tierische Fette durch pflanzliche Fette), Cholesterinzufuhr reduzieren (< 300 mg/d; z. B. Eier und Innereien meiden) und Verwendung linolsäurereicher Öle (z. B. Olivenöl und Margarine). Bei Übergewicht ist zusätzlich die Energiezufuhr zu kontrollieren.

► Merke. Allein durch diätetische Maßnahmen kann der Cholesterinspiegel um 10–25 % gesenkt werden.

Bei Patienten mit **familiärer Hypercholesterinämie** ist meist eine **zusätzliche medikamentöse Therapie** erforderlich, z. B. Statine, Anionenaustauscher und Clofibratanaloga (S. 726). Bei therapieresistenten homozygoten Typ-II-Patienten müssen Verfahren der extrakorporalen LDL-Elimination eingesetzt werden (Plasmaaustausch, Immunabsorptionsbehandlung, LDL-Apherese).

Therapeutisches Vorgehen bei Hypertriglyzeridämien

Bei der Mehrzahl der Patienten kann durch diätetische Maßnahmen eine Normalisierung der Triglyzeridwerte erreicht werden. Im Vordergrund steht eine kalorienreduzierte Ernährung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion. Die Kost soll **alkoholreduziert** und **ballaststoffreich** sein und entspricht in ihrer Nahrungszusammensetzung einer Diabetesdiät (S. 705). Nur selten sind ergänzend Medikamente nötig (z. B. Clofibratanaloga, Nikotinsäurederivate).
Bei **Typ V** ist eine fettarme Kost in Kombination mit Nikotinsäurederivaten und Fibratanaloga wirksam. Da Medikamente bei der **familiären Hyperchylomikronämie** (Typ I) wirkungslos sind, wird sie rein diätetisch (zunächst fettfrei, dann fettarm [< 25 g/d]) behandelt.

Medikamentöse Therapie

Fibrate

Sehr häufig eingesetzte Lipidsenker (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil).

Wirkung: Senkung der VLDL-Triglyzeride und in geringerem Maße LDL-Cholesterin, leichter Anstieg des HDL-Cholesterin.

Dosierung: 200–900 mg 1 × täglich (Retardform).

Neben- und Wechselwirkungen: Die Verträglichkeit ist gut, nur selten werden gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Brechreiz, Diarrhö) beobachtet. Potenzstörungen und CK-Anstieg mit Muskelschmerzen sind beschrieben. Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko der Gallensteinbildung. Die Wirkung von Kumarinderivaten und Sulfonylharnstoffen kann verstärkt werden, bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Es besteht eine erhöhte Gefahr für Rhabdomyolyse bei Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen).

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Folgende Derivate sind im Handel: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin. In der 4S-Studie (Langzeitstudie) konnte eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate bei KHK-Patienten durch Simvastatin gezeigt werden.

Wirkung: Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und damit der Cholesterinsynthese mit konsekutiver LDL-Cholesterin-Senkung um ca. 30 %, leichtem HDL-Cholesterin-Anstieg und geringem senkenden Einfluss auf Triglyzeride.

Dosierung: Je nach Präparat 10–80 mg 1 × täglich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Neben- und Wechselwirkungen: Gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Mundtrockenheit und Geschmacksstörungen. Ein Anstieg der Transaminasen wird gelegentlich beobachtet und ist vorübergehend; bei Anstieg der Werte über das Dreifache der Norm sollte das Medikament abgesetzt werden. Auch ein Anstieg der CK und myositisähnliche Syndrome wurden beobachtet. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen auf Linsentrübungen indiziert.

Neben- und Wechselwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Mundtrockenheit und Geschmacksstörungen, ggf. Transaminasenanstieg. Therapiebegleitend regelmäßige Kontrolluntersuchungen auf Linsentrübungen durchführen.

Anionenaustauscher

Wirkung: Colestipol-HCl und Cholestyramin hemmen die Rückresorption von Gallensäuren und senken das LDL-Cholesterin um ca. 15–35 %.

Dosierung: Colestipol: 15–30 g/d, Cholestyramin: 16–32 g/d. Zur besseren Verträglichkeit wird die Tagesdosis auf zwei Einzelgaben verteilt (Cave: Nicht zusammen mit anderen Medikamenten, die gebunden werden können, verabreichen!).

Neben- und Wechselwirkungen: Unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Obstipation, Völlegefühl, Flatulenz und Verstärkung von Hämorrhoidalbeschwerden. Bei Langzeitanwendung höherer Dosen sind Hypovitaminosen (fettlösliche Vitamine) und Fettmalabsorption möglich. Bei jüngeren Patienten kann eine hyperchlorämische Azidose auftreten.

Anionenaustauscher

Wirkung: LDL-Cholesterin-Senkung durch Hemmung der Rückresorption von Gallensäuren.
Dosierung: Colestipol: 15–30 g/d, Cholestyramin: 16–32 g/d (zwei Einzelgaben).

Neben- und Wechselwirkungen: Übelkeit, Obstipation, Völlegefühl, Flatulenz und Verstärkung von Hämorrhoidalbeschwerden. Ggf. Hypovitaminosen und Fettmalabsorption bei Langzeitanwendung.

Nikotinsäure und -derivate

Nikotinsäure und -derivate werden heute nur noch selten verwendet.

Wirkung: Senkung der VLDL-Triglyzeride und in höherer Dosis auch des LDL-Cholesterin. Kein oder geringer Anstieg des HDL-Cholesterin.

Dosierung: Xantinolnicotinat: 1–3 g/d, Inositolnicotinat: 400–800 mg.

Neben- und Wechselwirkungen: Flush, Pruritus, Diarrhöen, Erbrechen und Oberbauchbeschwerden werden beschrieben, auch RR-Senkungen treten auf. Regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers, der Harnsäure und der Transaminasen werden empfohlen.

Nikotinsäure und -derivate

Heute nur noch selten verwendet.

Wirkung: Senkung der VLDL-Triglyzeride und in höherer Dosis des LDL-Cholesterin.

Dosierung: Xantinolnicotinat: 1–3 g/d, Inositolnicotinat: 400–800 mg.
Neben- und Wechselwirkungen: Flush, Pruritus, Diarrhöen, Erbrechen und Oberbauchbeschwerden sowie RR-Senkungen.

Cholesterinabsorptionshemmer: Ezetimib

Wirkung: Hemmt die Aufnahme von exogenem (aus Nahrung) und endogenem (aus Galle) Cholesterin aus dem Darm, dadurch werden Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin gesenkt und HDL erhöht. Der Wirkmechanismus ist nicht restlos geklärt. Ezetimib wird meist in Kombination mit einem Statin verschrieben (Kombinationspräparate).

Dosierung: 1 × 10 mg/Tag

Neben-/Wechselwirkungen: Kopf- und Abdominalschmerzen, gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Durchfall), Nebenwirkungen der Statine (s. o.) wenn in Kombination mit Statinen verwendet.

Cholesterinabsorptionshemmer: Ezetimib

Wirkung: Hemmt die Aufnahme von exogenem und endogenem Cholesterin aus dem Darm, dadurch werden Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin gesenkt und HDL erhöht.

Dosierung: 1 × 10 mg/Tag

Neben-/Wechselwirkungen: Kopf- und Abdominalschmerzen, gastrointestinale Symptome

PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab, Evolocumab)

Eine neue Medikamentenklasse sind die sog. **PCSK9-Inhibitoren** (Alirocumab, Evolocumab): Es handelt sich dabei um monoklonale Antikörper (erkennbar an der der Endigung –ab für engl. antibody). Sie binden an das PCSK9-Protein (Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9), erhöhen dadurch die Aufnahme von LDL in die Leber, was zur Senkung des LDL-Cholesterins im Blut führt. PCSK9-Hemmer sind die potentesten LDL-Senker (über 50 %). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine genügenden Langzeitdaten hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und die Präparate sind ausgesprochen teuer. PCSK9-Inhibitoren sind momentan Reservemedikamente und einzig zugelassen für die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie.

PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab, Evolocumab)

PCSK9-Inhibitoren: monoklonale Antikörper, binden an PCSK9-Protein und erhöhen dadurch die Aufnahme von LDL in die Leber.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.1.2 Seltene Formen von Hypolipoproteinämien
Abetalipoproteinämie

2.1.2 Seltene Formen von Hypolipoproteinämien

Abetalipoproteinämie

▶ Synonym. Bassen-Kornzweig-Syndrom

▶ Definition. Apolipoprotein-B-Mangel aufgrund einer gestörten Synthese (sehr selten).

Klinik: Die Erkrankung manifestiert sich im Kindesalter. Erste Symptome sind Steatorrhö und Bauchschmerzen. Längenwachstum und Gewichtszunahme sind verzögert. Zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr entwickeln sich eine Retinitis pigmentosa und neurologische Symptome, ähnlich der Friedreich-Ataxie.

Diagnostik: Die Diagnose stützt sich auf die klinische Symptomatik, erniedrigte Cholesterinwerte und Fehlen von Apolipoprotein B (immunologischer Nachweis).

Laborbefunde und Histologie: Charakteristisch sind erniedrigte Plasmaspiegel für Cholesterin (< 100 mg/dl), Triglyzeride und Phospholipide. Die Fettsäurenzusammensetzung ist in allen Lipidklassen verändert: Chylomikronen, Präbeta- und Betalipoproteine fehlen. Es besteht ein Vitamin-A- und -E-Mangel. Die Erythrozyten haben Stechapfelform (Akanthose). Dünndarmbiopsien zeigen histologisch pathognomonische Mukosaveränderungen mit Lipidablagerungen in den Spitzen der Dünndarmzotten.

Therapie: Die Behandlung besteht in einer fettarmen Kost und häufigen kleinen Mahlzeiten sowie Substitution von Triglyzeriden mit mittelkettigen Fettsäuren. Vitamin A und E sollten parenteral verabreicht werden.

Familiäre Hypoalphalipoproteinämie

▶ Definition. Sehr seltene Stoffwechselkrankheit mit Strukturdefekt und Verminderung der Alphalipoproteine (vermutlich autosomal-rezessiv vererbt). Das Verhältnis der Apolipoproteine A1 und A2 ist stark vermindert und beträgt 1 : 11 (normal 3 : 1). Folge sind **Cholesterinablagerungen** im RES.

Klinik: Leitsymptom sind **orangefarbene, vergrößerte Tonsillen.** Oft finden sich eine Hepatosplenomegalie und neurologische Symptome (Muskelschwäche, Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten).

Diagnostik: Hinweisend sind der typische klinische Befund und erniedrigte Cholesterinwerte (< 100 mg/dl). **Histologisch** findet man **Schaumzellen** im Knochenmark, im RES und vereinzelt in der Haut.

Therapie: Eine Therapie ist nicht bekannt.

▶ Klinischer Fall. Der 49-jährige Patient wurde mit allen Symptomen eines akuten Herzinfarktes stationär aufgenommen. Die Anamnese war leer, er gab an, dass der Vater mit 64 Jahren an einem Herzinfarkt verstorben war. Bei der Untersuchung des Patienten wurde als einziger Risikofaktor ein erhöhter Cholesterinspiegel von 327 mg/dl bestimmt. Das HDL-Cholesterin lag bei 30 mg/dl, die Triglyzeride bei 158 mg/dl. Klinisch ergaben sich keine Hinweise auf eine Hypercholesterinämie (Xanthelasmen, Xanthome), das Körpergewicht war normal.
Bei der Entlassung wurde dem Patienten empfohlen, neben den kardiologisch notwendigen Medikamenten eine kalorienangepasste, fettreduzierte und modifizierte, cholesterinarme, ballaststoffreiche Ernährung einzuhalten. Da bei einer Kontrolle nach 8 Wochen der Cholesterinspiegel immer noch auf 285 mg/dl erhöht war, wurde eine medikamentöse Behandlung mit Atorvastatin (40 mg mit dem Abendessen) begonnen. Nach 4 Wochen war der Cholesterinspiegel auf 190 mg/dl, das LDL-Cholesterin auf 100 mg/dl zurückgegangen, die Kontrolle von Transaminasen und CK zeigten Normalwerte.
Die bei dem Patienten bestehende polygene Hypercholesterinämie ist wesentlicher ätiologischer Faktor der bestehenden KHK. Die Progression kann durch die sekundäre Prävention günstig beeinflusst werden.

Internet-Link: Lipid Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, DGFF)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2 Störungen durch Über- und Untergewicht

2.2.1 Adipositas

► Synonym. Fettsucht

► Definition. **Adipositas** ist eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Berechnungsgrundlage zur indirekten Abschätzung des Fettgewebeanteils ist der Körpermassenindex **(Body-Mass-Index = BMI**, Abb. **G-2.5**). **Übergewicht** ist definiert als BMI ≥ 25 kg/m², **Adipositas** als BMI ≥ 30 kg/m².

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

Eine Gewichtsklassifikation definiert durch den BMI ist in Tab. **G-2.5** dargestellt. Sie ist abhängig von Alter und Geschlecht.

Die **Broca-Formel** (= Körpergröße in cm –100) dient der Berechnung des **Normalgewichts,** besitzt jedoch heute nur noch geringe klinische Bedeutung. Das **Idealgewicht** ist das Gewicht mit der statistisch höchsten Lebenserwartung. Es wird unter Berücksichtigung von Körpergröße und Geschlecht berechnet: Idealgewicht = Broca – 10 % (m) und Broca – 15 % (w).

Adipositas stellt kein eigenständiges Krankheitsbild dar; hohen Krankheitswert haben die durch sie verursachten potenziell schwer wiegenden Folgeschäden (v. a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen), die zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko werden neben dem Grad des Übergewichts insbesondere durch das **Fettverteilungsmuster** bestimmt. Ein einfaches Maß hierfür ist die Schätzung der intraabdominalen Fettmasse durch **Messung des Taillenumfangs**. Bei einem Taillenumfang > 88 cm (Frauen) bzw. > 102 cm (Männer) besteht eine **abdominelle Adipositas** mit einem erhöhten Risiko für Folgekrankheiten.

2.2 Störungen durch Über- und Untergewicht
2.2.1 Adipositas
► Synonym.
► Definition.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

Eine Gewichtsklassifikation definiert durch den BMI ist in Tab. **G-2.5** dargestellt.

Die **Broca-Formel** dient der Berechnung des **Normalgewichts** (= Körpergröße in cm – 100). **Idealgewicht** = Broca – 10 % (m) und Broca – 15 % (w).

Adipositas stellt kein eigenständiges Krankheitsbild dar; potenziell schwerwiegende Folgeschäden haben hohen Krankheitswert. Ein wichtiger, das Gesundheitsrisiko beeinflussender Faktor ist das **Fettverteilungsmuster**. Ein erhöhter **Taillenumfang** ist Zeichen einer **abdominellen Adipositas**, die mit einem erhöhten Risiko für Folgekrankheiten einhergeht.

G-2.5 BMI-Bestimmung aus Gewicht (kg) und Körpergröße (m)

Körpergröße [m] \ Körpergewicht (kg)	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160
1,40	20	23	26	28	31	33	36	38	41	43	46	48	51	54	56	59	61	64	66	69	71	74	77	79	82
1,42	20	22	25	27	30	32	35	37	40	42	45	47	50	52	55	57	60	62	64	67	69	72	74	77	79
1,44	19	22	24	27	29	31	34	36	39	41	43	46	48	51	53	55	58	60	63	65	68	70	72	75	77
1,46	19	21	23	26	28	30	33	35	38	40	42	45	47	49	52	54	56	59	61	63	66	68	70	73	75
1,48	18	21	23	25	27	30	32	34	37	39	41	43	46	48	50	53	55	57	59	62	64	66	68	71	73
1,50	18	20	22	24	27	29	31	33	36	38	40	42	44	47	49	51	53	56	58	60	62	64	67	69	71
1,52	17	19	22	24	26	28	30	32	35	37	39	41	43	45	48	50	52	54	56	58	61	63	65	67	69
1,54	17	19	21	23	25	27	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	51	53	55	57	59	61	63	65	67
1,56	16	18	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	55	58	60	62	64	66
1,58	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64
1,60	16	18	20	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	55	57	59	61	63
1,62		17	19	21	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	51	53	55	57	59	61
1,64		17	19	20	22	24	26	28	30	32	33	35	37	39	41	43	45	46	48	50	52	54	56	58	59
1,66		16	18	20	22	24	25	27	29	31	33	34	36	38	40	42	44	45	47	49	51	53	54	56	58
1,68		16	18	19	21	23	25	27	28	30	32	34	35	37	39	41	43	44	46	48	50	51	53	55	57
1,70		16	17	19	21	22	24	26	28	29	31	33	35	36	38	40	42	43	45	47	48	50	52	54	55
1,72			17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54
1,74			17	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53
1,76			16	18	19	21	23	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	40	42	44	45	47	48	50	52
1,78			16	17	19	21	22	24	25	27	28	30	32	33	35	36	38	39	41	43	44	46	47	49	50
1,80				17	19	20	22	23	25	26	28	29	31	32	34	35	37	39	40	42	43	45	46	48	49
1,82				17	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	33	35	36	38	39	41	42	44	45	47	48
1,84				16	18	19	21	22	24	25	27	28	30	31	32	34	35	37	38	40	41	43	44	46	47
1,86				16	17	19	20	22	23	25	26	27	29	30	32	33	35	36	38	39	40	42	43	45	46
1,88				16	17	18	20	21	23	24	25	27	28	30	31	33	34	35	37	38	40	41	42	44	45
1,90					17	18	19	21	22	24	25	26	28	29	30	32	33	35	36	37	39	40	42	43	44
1,92					16	18	19	20	22	23	24	26	27	28	30	31	33	34	35	37	38	39	41	42	43
1,94					16	17	19	20	21	23	24	25	27	28	29	31	32	33	35	36	37	39	40	41	43
1,96					16	17	18	20	21	22	23	25	26	27	29	30	31	33	34	35	36	38	39	40	42
1,98						17	18	19	20	22	23	24	26	27	28	29	31	32	33	34	36	37	38	40	41
2,00						16	18	19	20	21	23	24	25	26	28	29	30	31	33	34	35	36	38	39	40
	Untergewicht							Normalgewicht					Präadipositas				← Adipositas →								
Risiko für Begleiterkrankungen	niedrig							durchschnittlich					gering erhöht				erhöht				hoch				sehr hoch

Adipositas: WHO I WHO II WHO III

(nach: Suter P. M.: Checkliste Ernährung, Thieme; 2008)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

G-2.5

G-2.5 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5–24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
▪ Präadipositas	25–29,9	gering erhöht
▪ Adipositas WHO I	30–34,9	erhöht
▪ Adipositas WHO II	35–39,9	hoch
▪ Adipositas WHO III	≥ 40	sehr hoch

Androider Fettverteilungstyp: abdominale Fettverteilung mit dünnem Gesäß und unteren Extremitäten (sog. Apfelform). **Gynäkoider Fettverteilungstyp:** Betonung von Hüften und Oberschenkeln (sog. Birnenform).

Man unterscheidet den **androiden** und **gynäkoiden Fettverteilungstyp:** Der androide Fettverteilungstyp ist vorwiegend durch eine abdominale Fettverteilung mit eher dünnem Gesäß und unteren Extremitäten (sog. Apfelform) gekennzeichnet. Beim gynäkoiden Fettverteilungstyp sind insbesondere Hüften und Oberschenkel betont (sog. Birnenform). Das Gesundheitsrisiko des androiden Typs ist höher als das des gynäkoiden Typs.

Epidemiologie: kontinuierlicher Anstieg der Prävalenz in den westlichen Industrieländern.

Epidemiologie: In den westlichen Industrieländern steigt die Prävalenz der Adipositas seit Jahrzehnten kontinuierlich an. In Deutschland hat nur noch etwa jeder 3. Erwachsene ein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht, europaweit sind ca. 25 % der Kinder adipös.

Ätiopathogenese: Adipositas ist die **Folge einer dauerhaften positiven Energiebilanz**. Man unterscheidet:

Primäre Adipositas: durch **Zusammenwirken von genetischen und Umweltfaktoren** (Überernährung, Lebensstil, mangelnde körperliche Aktivität). Auch psychische Faktoren sind ein wichtiger Einflussfaktor. Seltener wird die psychogene Hyperphagie, sog. „Binge-Eating-Störung“ (S. 1438) beobachtet.

Sekundäre Adipositas: im Rahmen endokrinologischer Erkrankungen oder zentral bedingt.

Ätiopathogenese: Adipositas ist die **Folge einer dauerhaften positiven Energiebilanz,** d. h. die Energiezufuhr mit der Nahrung ist größer als der Energieverbrauch. Man unterscheidet zwei Formen:
Primäre Adipositas: Ursächlich ist das **Zusammenwirken von genetischen und Umweltfaktoren** (Überernährung, Lebensstil, mangelnde körperliche Aktivität). Als genetisch determinierte Faktoren werden eine veränderte nutritive Thermogenese („gute Futterverwerter“?), gestörte Appetit- bzw. Hunger-Sättigungsregulation und Störungen der Insulinsekretion diskutiert. Auch psychische Faktoren (z. B. Stress, Einsamkeit, Frustration, Essen als Ersatzbefriedigung) sind ein wichtiger Einflussfaktor. Seltener wird eine psychogene Hyperphagie, sog. „Binge-Eating-Störung“ (S. 1438) beobachtet.
Sekundäre Adipositas: Ebenso kann sich eine Adipositas im Rahmen endokrinologischer Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, Morbus Cushing, Insulinom, Testosteronmangel bei Männern) oder zentral bedingt (Hirntumoren und Z. n. Operation oder Bestrahlung) entwickeln.

Klinik und Komplikationen: Kosmetische Auswirkungen der übermäßigen Fettansammlung prägen das Beschwerdebild adipöser Patienten ebenso wie **Überbeanspruchung verschiedener Organsysteme:** Folgen sind **Überlastung des kardiovaskulären, respiratorischen und Skelettsystems**. Häufige Begleiterkrankungen sind **Typ-2-Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie** und **Cholelithiasis.**

Klinik und Komplikationen: Kosmetische Auswirkungen der übermäßigen Fettansammlung prägen das Beschwerdebild adipöser Patienten ebenso wie die bei länger bestehender Adipositas resultierende **Überbeanspruchung verschiedener Organsysteme**: **Verminderte körperliche Belastbarkeit** mit rascher Ermüdung, Dyspnoe und Zeichen der Herzinsuffizienz sind Ausdruck einer **Überlastung des kardiovaskulären und respiratorischen Systems**. Wirbelsäulen- und Gelenkbeschwerden sind Folge einer Mehrbelastung des **Skelettsystems**. Weiterhin verursachen eine Varikose der Beine und intertriginöse Ödeme Beschwerden. Bei ausgeprägter Adipositas besteht eine deutliche Tendenz zu Ödemen mit stärkeren Gewichtsschwankungen. Als metabolische Komplikationen entwickeln sich häufig Begleiterkrankungen wie **Typ-2-Diabetes mellitus** (S. 693) (über eine Insulinresistenz), **Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie** und **Cholelithiasis**, s. Exkurs (S. 693).

► Merke.

► Merke. Infolge der Adipositas entwickelt sich ein **Hyperinsulinismus,** der mit dem relativen Körpergewicht korreliert. Dieser hat eine **periphere Insulinresistenz** zur Folge, die bei entsprechender Disposition zu gestörter Glukosetoleranz bzw. manifestem Diabetes mellitus führt.

Eine gesteigerte Triglyzeridsynthese führt zu **Hypertriglyzeridämie. Hypertonie** entsteht möglicherweise durch erhöhte Kochsalzzufuhr und erhöhte Na^+-Retention bei Hyperinsulinämie.

Eine **Hypertriglyzeridämie** resultiert aus einer gesteigerten Triglyzeridsynthese. Die häufig zu beobachtende arterielle **Hypertonie** bei Adipösen ist möglicherweise auf eine erhöhte nahrungsbedingte Kochsalzzufuhr und eine erhöhte Na^+-Retention und Steigerung der Sympathikusaktivität bei Hyperinsulinämie zurückzuführen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Wichtig ist eine Ernährungsanamnese, z. B. Essverhalten, Esstörungen (S. 1436), körperliche Aktivität. Die klinische Untersuchung mit Inspektion, Bestimmung von Körpergewicht, Körpergröße und Messung des Taillenumfangs zur Schätzung der abdominellen Fettmasse (S. 729) ist zur Diagnosestellung ausreichend. Typische Laborbefunde lassen sich nicht nachweisen. Grundsätzlich sollte nach weiteren koronaren Risikofaktoren oder Manifestationen des metabolischen Syndroms (S. 693) und den o. g. Begleiterkrankungen gefahndet werden. Endokrine Störungen als Ursache der Adipositas müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Diagnostik: Wichtig ist eine Ernährungsanamnese. Die klinische Untersuchung mit Inspektion, Bestimmung von Körpergewicht, Körpergröße und Messung des Taillenumfangs zur Schätzung der abdominellen Fettmasse (S. 729) ist zur Diagnosestellung ausreichend. Ausschluss endokriner Störungen als Ursache der Adipositas.

Therapie: Eine Behandlung sollte ab einem **BMI ≥ 30 kg/m²** erfolgen. Bei einem BMI von **25–29,9 kg/m²** besteht eine Therapieindikation, wenn gleichzeitig übergewichtsbedingte Gesundheitsstörungen (z. B. Hypertonie, Typ-2-Diabetes), ein abdominelles Fettverteilungsmuster, Erkrankungen, die durch Übergewicht verschlechtert werden oder hoher psychosozialer Leidensdruck vorliegen.

Therapie: Eine Therapieindikation besteht ab einem **BMI ≥ 30 kg/m²** bzw. bei einem BMI von **25–29,9 kg/m²** bei gleichzeitig vorliegenden übergewichtsbedingten Gesundheitsstörungen oder abdominellem Fettverteilungsmuster.

► Merke. Das Prinzip besteht in einer **langfristigen Negativierung** der Energiebilanz. Dies bedeutet nicht nur eine Verringerung der Energiezufuhr, sondern auch eine Erhöhung des Energieverbrauchs durch vermehrte körperliche Bewegung.

► Merke.

Voraussetzung für einen dauerhaften Erfolg ist die **Motivation des Patienten,** die durch den Arzt entscheidend mitgeprägt wird. Dabei sollte jede negative Motivation vermieden und der schwierigen Situation des Adipösen Verständnis entgegengebracht werden. Zur Unterstützung der Motivation sind Ernährungs- und Bewegungsprotokolle, ebenso wie Gruppentherapie, Selbsthilfegruppen und verhaltenstherapeutische Techniken hilfreiche Maßnahmen.

Voraussetzung für dauerhaften Erfolg ist die **Motivation des Patienten** (Mitprägung durch den Arzt!). Unterstützend sind Ernährungs- und Bewegungsprotokolle, Gruppentherapie, Selbsthilfegruppen und verhaltenstherapeutische Techniken.

► Merke. Grundsätzlich ist eine allmähliche und dauerhafte, nicht eine rasche Gewichtsabnahme anzustreben.

► Merke.

Im Rahmen der Ernährungstherapie eignet sich eine **energiereduzierte, ballaststoffreiche** Kost mit Einschränkung sehr energiereicher Nahrungsmittel und schnell resorbierbarer Kohlenhydrate. Insbesondere sollte der Alkoholkonsum reduziert werden (Alkohol ist Kalorienträger). Langsames Essen ist oft hilfreich, da die Sättigung Zeit benötigt. Ergänzt wird die Reduktionskost durch erhöhte **körperliche Bewegung**, z. B. Freizeitsport.

Geeignet ist eine **energiereduzierte, ballaststoffreiche** Kost mit Einschränkung sehr energiereicher Nahrungsmittel und schnell resorbierbarer Kohlenhydrate, ergänzt durch **körperliche Bewegung**.

► Merke. Bei Senkung der täglichen Energiezufuhr um 500 kcal kann in 14 Tagen eine Gewichtsabnahme von 1 kg erreicht werden.

► Merke.

Zahlreiche Diätformen (z. B. sog. Außenseiterdiäten: Trennkost etc.) können eine Überzeugungshilfe darstellen. Sie sollten nur das Prinzip der Kalorienreduktion verfolgen. Einseitige Kostformen und Außenseiterdiäten sind jedoch meistens nur kurzfristig erfolgreich. Sie erleichtern zwar die Einhaltung der Diät, können aber langfristig zu einer Minderversorgung mit Eiweiß, Vitaminen und Spurenelementen führen. Wesentlich für einen dauerhaften Erfolg ist eine **Änderung des Essverhaltens**.

Einseitige Kostformen und sog. Außenseiterdiäten sind meist nur kurzfristig erfolgreich. Wesentlich für einen dauerhaften Erfolg ist eine **Änderung des Essverhaltens**.

Derzeit ist nur ein Medikament zur Behandlung der Adipositas zugelassen: der im Gastrointestinaltrakt wirkende Lipaseinhibitor **Orlistat**. Der gewichtsreduzierende Effekt ist jedoch gering und die Nebenwirkungsrate hoch. Der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Sibutramin wurde aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos vom Markt genommen. Neuere medikamentöse Therapieansätze stellen die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid) dar, die unter anderem zentrale Appetit- und Sättigungsmechanismen beeinflussen. Diese Substanzen werden – verglichen mit der Behandlung bei Typ 2 Diabetes – in dieser Indikation höher dosiert.

Derzeit ist nur **Orlistat** zur Behandlung des Übergewichts zugelassen. Aufgrund häufiger Nebenwirkungen ist eine Anwendung jedoch kaum zu empfehlen.

Bei schweren Adipositasformen (in der Regel BMI > 35) und im Besonderen bei Vorliegen von Adipositas-assoziieren Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ 2) kommen operative Maßnahmen (bariatrische Chirurgie) infrage (z. B. Roux-en-Y-Magenbypass, gastric sleeve resection). Die Indikation ist streng zu stellen. Nähere Informationen siehe „Metabolische Folgezustände nach Magenresektion“ (S. 535).

Bei schweren Adipositasformen kommen ggf. operative Maßnahmen (bariarische Eingriffe) zum Einsatz (S. 535).

Internet-Link: www.adipositas-gesellschaft.de (Deutsche Adipositasgesellschaft: Link Leitlinien).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.2 Unterernährung

► Definition.

► Definition. Zustand, bei dem der Mindestbedarf an Energie und essenziellen Nahrungsbestandteilen nicht gedeckt ist. Als Mindestbedarf ist die kleinste Nährstoffmenge definiert, die klinische und biochemische Mangelerscheinungen verhindert. Magersucht bedeutet ein Absinken des Körpergewichts unter 75 % des Normalgewichts (nach Broca) bzw. ein BMI ≤ 17,5 kg/m^2.

Ätiologie: Weltweit ist die häufigste Ursache für Unterernährung eine **verminderte Nahrungsaufnahme durch Mangel** an **Nahrungsmitteln**. Andere Ursachen sind psychosomatische bzw. psychiatrische Krankheiten (v. a. in westlichen Ländern) sowie gastrointestinale Erkrankungen und ein erhöhter Energieumsatz.

Ätiologie: Die weltweit häufigste Ursache für eine Unterernährung ist eine **verminderte Nahrungsaufnahme** bedingt **durch** einen **Mangel an Nahrungsmitteln** (Entwicklungsländer). In den westlichen Ländern sind häufig psychosomatische bzw. psychiatrische Krankheiten, v. a. **Anorexia nervosa**, Bulimia nervosa (S. 1437), sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit Maldigestion oder Malabsorption und ein erhöhter Energieumsatz (Hyperthyreose, konsumierende Erkrankungen, chronische Infekte) ursächlich.

► Merke.

► Merke. Ein Gewichtsverlust bis 25 % des Normalgewichts kann von gesunden Menschen ohne Lebensgefahr toleriert werden, als **lebensgefährlich** gilt eine Unterschreitung des Soll-Gewichts von 50 % und mehr.

Pathogenese: Im Verlauf der Gewichtsabnahme entwickeln sich Energiesparmechanismen mit der Folge eines **verminderten Ruheumsatzes** und **Absinken der Körpertemperatur**. Folgen sind: z. B. eingeschränkte Bewegungsaktivität, Absinken des Blutzuckerspiegels ohne Auslösung von Hypoglykämie-Symptomen, Umstellung des zerebralen Energiestoffwechsels auf Ketonkörper, erniedrigter Insulinspiegel, verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems (verminderter Noradrenalinspiegel). **Libidoverlust, Impotenz** und **Amenorrhö** sind auf hypothalamische Regulationsstörungen zu beziehen.

Pathogenese: Im Verlauf der Gewichtsabnahme entwickeln sich Energiesparmechanismen, die einen **verminderten Ruheumsatz** und das **Absinken der Körpertemperatur** zur Folge haben. Der Körper reagiert mit einer eingeschränkten Bewegungsaktivität. Der Blutzuckerspiegel sinkt ab, ohne jedoch hypoglykämische Symptome auszulösen, das Gehirn stellt seinen Energiebedarf von Glukose auf Fett (Ketonkörper) um, der Insulinspiegel ist erniedrigt. Ausdruck einer verminderten Aktivität des sympathischen Nervensystems ist ein verminderter Noradrenalinspiegel. Blutdruck, Puls und HMV nehmen ab. Durchfälle und Meteorismus sind auf Tonusverluste des Darms zurückzuführen. Wie Insulin und Noradrenalin sinkt auch Trijodthyronin (T_3) ab, während Wachstumshormone und Kortisol ansteigen. **Libidoverlust, Impotenz** und **Amenorrhö** sind auf hypothalamische Regulationsstörungen zu beziehen. Weitere Zeichen der Mangelernährung sind **Mundwinkelrhagaden, Hungerosteopathie, trophische Haut-, Muskel- und Organveränderungen** (z. B. Herzmuskelatrophie). Ein Eiweißmangel äußert sich in Polyurie, später in Hungerödemen; Depressionen und Antriebslosigkeit sind Folgen zerebraler Mangelerscheinungen.

Komplikationen: Schwerste Untergewichtigkeit führt zum Tod (Eiweißmangel, endokrine Störungen und Herzrhythmusstörungen). Vorsichtige und langsam aufbauende Ernährungstherapie. Bei Anorexia nervosa (S. 1436) ggf. intensivstationäre Behandlung mit psychiatrischer Unterstützung.

Komplikationen: Schwerste Untergewichtigkeit führt über Eiweißmangel, endokrine Störungen und Herzrhythmusstörungen zum Tod. Eine Ernährungstherapie muss (insbesondere bei Untergewicht durch Nahrungsmangel) eine vorsichtige und langsam aufbauende sein. Bei Anorexia nervosa (S. 1436) kann eine intensivstationäre Behandlung mit psychiatrischer Unterstützung notwendig werden (Akzeptanz und Prognose sind jedoch schlecht).

2.3 Störungen des Harnsäurestoffwechsels

2.3.1 Hyperurikämie und Gicht

► Synonym.

► Synonym. Gicht: Arthritis urica

► Definition.

► Definition. Hyperurikämie ist eine chronische Erhöhung des Serum-Harnsäurespiegels > 7,0 mg/dl (Normalwerte: Mann bis 6,4 mg/dl, Frau vor der Menopause 0,5–1 mg niedriger; wahrscheinlich bedingt durch urikosurische Östrogenwirkung). Die klinisch manifeste Hyperurikämie wird als Gicht bezeichnet.

Epidemiologie: Genaue Häufigkeitsangaben liegen nicht vor. Schätzungswerte: Hyperurikämie (ca. 15 %), klinisch manifeste Gicht (ca. 1–2 %). Die Manifestationswahrscheinlichkeit der Gicht nimmt mit steigendem Harnsäurespiegel zu.

Epidemiologie: Genaue Häufigkeitsangaben liegen nicht vor. Man schätzt die Häufigkeit der Hyperurikämie in den Wohlstandsländern heute auf ca. 15 % mit deutlicher Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die klinisch manifeste Gicht ist wesentlich seltener (ca. 1–2 %) und manifestiert sich bevorzugt im Alter von 40–60 Jahren (M:F ~ 10 : 1). Die Wahrscheinlichkeit der Gicht nimmt mit steigendem Harnsäurespiegel zu (bei Harnsäurewerten < 6 mg/dl kommt es in 0,6 %, bei > 9 mg/dl in ca. 90 % zur klinischen Manifestation).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiologie: Prinzipiell wird zwischen einer primären und sekundären Hyperurikämie unterschieden:

- **primäre Hyperurikämie und Gicht:** Die häufigste Ursache der primären Hyperurikämie ist eine **Störung der renalen Harnsäuresekretion (99 % d. F.)**. Sie ist vermutlich Folge einer polygen vererbten Stoffwechselstörung, die genaue Ursache ist noch nicht geklärt. Zur Manifestation kommt es bei erhöhter Harnsäurezufuhr bzw. erhöhter endogener Harnsäureproduktion. **Manifestationsfördernd** wirken **Überernährung** (v. a. purinreiche Ernährung), **übermäßiger Alkoholkonsum** und berufliche **Stresssituationen**. Weiterhin können Unterkühlung, Fastenkuren und Ketoazidosen einen Gichtanfall auslösen. Die Gicht ist eine typische **Wohlstandskrankheit**, wie z. B. auch der Diabetes mellitus. Selten (1 %) entsteht die primäre Hyperurikämie aufgrund einer Steigerung der Harnsäuresynthese infolge eines definierten Enzymdefektes. Am häufigsten besteht ein Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (HGPRT). Bei starkem Mangel dieses Enzyms entwickelt sich das **Lesch-Nyhan-Syndrom** (Gicht im Kindesalter mit Mikrozephalie kombiniert mit Choreoathetose und Aggressivität, Lippenbeißen und Selbstverstümmelung).
- **sekundäre Hyperurikämie:** Ursache ist eine erhöhte Harnsäurebildung und/oder eine verminderte renale Harnsäureexkretion aufgrund unterschiedlichster Grunderkrankungen (Tab. **G-2.6**).

▶ Merke. Die klinisch manifeste Hyperurikämie wird als Gicht bezeichnet. Aufgrund derselben Manifestationsfaktoren sind primäre Hyperurikämie bzw. Gicht häufig mit anderen Erkrankungen des metabolischen Syndroms vergesellschaftet.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Hyperurikämie:

- **primäre Hyperurikämie und Gicht:** Die häufigste Ursache der primären Hyperurikämie ist eine **Störung der renalen Harnsäuresekretion (99 % d. F.)**. Manifestationsfördernd sind Überernährung, übermäßiger Alkoholkonsum und berufliche Stresssituationen. Die Gicht ist eine typische **Wohlstandskrankheit**. Selten (1 %) entsteht die primäre Hyperurikämie aufgrund einer Steigerung der Harnsäuresynthese infolge eines Enzymdefektes. Am häufigsten besteht ein Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (HGPRT). Bei starkem Enzymmangel resultiert das **Lesch-Nyhan-Sndrom**.
- **sekundäre Hyperurikämie:** durch erhöhte Harnsäurebildung und/oder verminderte renale Harnsäureexkretion (Tab. **G-2.6**).

▶ Merke.

G-2.6 Ursachen der sekundären Gicht

Ursachen	Beispiele
erhöhte Harnsäurebildung bei vermehrtem Zellumsatz	v. a. myeloproliferative Erkrankungen, s. Tumorlysesyndrom (S. 1224) bei Zytostatikagabe oder Bestrahlung
verminderte renale Harnsäureausscheidung	Nierenerkrankungen, Medikamente (Hemmung der Harnsäureausscheidung z. B. durch Thiazide [Harnsäurerückresorption ↑], Salizylate, Pyrazinamid, Ethambutol oder Nikotinsäure)
erhöhter Anfall organischer Säuren	kompetetive Hemmung der Harnsäureausscheidung durch Ketoazidose (Diabetes mellitus, Fasten), Laktatazidose (z. B. Alkoholintoxikation)

Pathogenese: Bei genetischer Disposition beginnt die Hyperurikämie beim Mann mit der Pubertät, bei der Frau nach der Menopause (Wegfall der urikosurischen Östrogenwirkung). Die Dauer bis zur Manifestation der Gicht beträgt ca. 20–30 Jahre. Die positive Harnsäurebilanz führt allmählich zu einer Erhöhung des Harnsäurepools mit **Ablagerung von Uraten** in Gelenkknorpel und Synovien, Sehnenscheiden und Bursae, Helix und Subkutis, sowie im Interstitium und in den Nierentubuli. Reaktiv entstehen Fremdkörperreaktionen und Nierenfibrose.
Harnsäuresteine entstehen durch einen renal-tubulären Sekretionsdefekt und bei den sog. Hyperexkretoren (ursächlich sind Enzymdefekte mit Steigerung der Harnsäuresynthese) durch eine erhöhte Harnsäureausscheidung. Hinzu kommt eine verminderte Löslichkeit der Harnsäure durch vermehrte Harnsäuerung (Säurestarre des Urins mit pH < 5,4).

Pathogenese: Bei genetischer Disposition beginnt die Hyperurikämie beim Mann mit der Pubertät, bei der Frau nach der Menopause. Bis zur Manifestation der Gicht vergehen ca. 20–30 Jahre.

Harnsäuresteine entstehen durch den renal-tubulären Sekretionsdefekt und bei den sog. Hyperexkretoren durch eine erhöhte Harnsäureausscheidung.

▶ Merke. Der **akute Gichtanfall** ist auf eine **Ausfällung von Uraten** bei Erhöhung der Harnsäure in der Gelenkflüssigkeit mit **reaktiver Invasion von Leukozyten** und nachfolgender **Entzündung** zurückzuführen.

▶ Merke.

Die Entzündung führt durch Überwärmung und Hyperämie zu einer besseren Löslichkeit und einem vermehrten Abtransport der Harnsäure, die Leukozyteninvasion zum Abbau der Harnsäure, daraus resultiert auch ohne Behandlung eine „Selbstheilung".

Klinik und Komplikationen: Man unterscheidet vier Stadien der Gicht:
1. asymptomatische Hyperurikämie (Dauer: ca. 20–30 Jahre)
2. akuter Gichtanfall
3. interkritische Gicht (symptomloses Intervall)
4. chronische Gicht (Tophusbildung und irreversible Gelenkveränderungen).

Die Entzündung führt zu besserer Löslichkeit und vermehrtem Abtransport der Harnsäure, die Leukozyteninvasion zum Abbau der Harnsäure („Selbstheilung").
Klinik und Komplikationen: vier Stadien der Gicht:
1. asymptomatische Hyperurikämie
2. akuter Gichtanfall
3. interkritische Gicht
4. chronische Gicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **akuter Gichtanfall:** Die akute Gichtarthritis ist meist die erste klinische Manifestation. Auslösend können z. B. reichliche Mahlzeiten, erhöhter Alkoholkonsum oder psychischer Stress wirken. Überwiegend ist das **Metatarsophalangealgelenk einer Großzehe** (**Podagra 90 %**, Abb. **G-2.6**) oder auch das DIP betroffen, seltener Finger-, Hand- (Chiragra) und Kniegelenke. Typisch sind schmerzhafte **Schwellung, Rötung und Überwärmung des Gelenkbereichs** (Abb. **G-2.6**), begleitet von Allgemeinsymptomen. Abklingen der Symptome nach 3–5 Tagen.

- **akuter Gichtanfall:** Die akute Gichtarthritis ist meist die erste klinische Manifestation nach 20–30-jähriger symptomloser Hyperurikämie. Typisch ist das **plötzliche** (häufig nächtliche) Auftreten aus völliger Gesundheit. Auslösend wirken können reichliche Mahlzeiten, erhöhter Alkoholkonsum (Ess- und Trinkexzesse), Kälteeinwirkungen, Traumen und Operationen, aber auch psychischer Stress. Überwiegend ist das Metatarsophalangealgelenk einer Großzehe **(Podagra 90 %**, Abb. **G-2.6**) oder auch (seltener) das distale Interphalangealgelenk (DIP) betroffen, seltener Finger-, Hand- (Chiragra) und Kniegelenke. Bei ca. 90 % der Patienten ist nur ein Gelenk betroffen. Typisch sind die schmerzhafte **Schwellung, Rötung und Überwärmung des Gelenkbereichs** (Abb. **G-2.6**), begleitet von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Tachykardie. Die BSG ist beschleunigt, die Leukozytenzahl erhöht. Die Symptome klingen nach 3–5 Tagen, bei weiteren Anfällen nach 1–2 Wochen, auch ohne Therapie spontan ab und hinterlassen eine Schuppung und Hautjucken über dem betroffenen Gelenkbereich. Der Harnsäurespiegel ist meist erhöht, kann jedoch bei vorangegangener harnsäuresenkender Therapie normal sein.

G-2.6

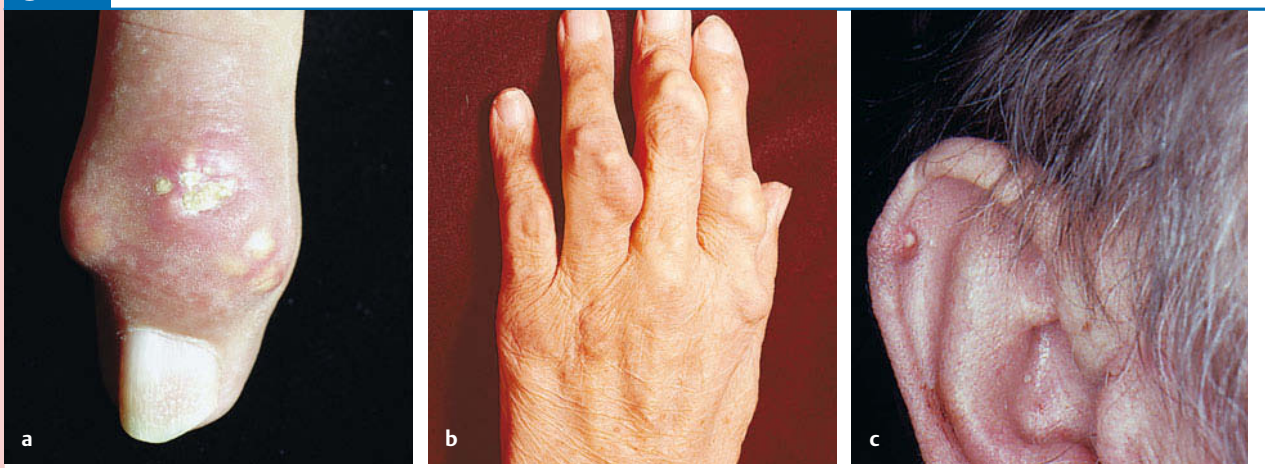
G-2.6 Akute Arthritis urica (Podagra)



- **interkritische Gicht:** Das **symptomfreie Intervall** kann sich über Jahre ausdehnen. Spätere Anfälle betreffen mehrere Gelenke und sind schwerer und länger.
- **chronische Gicht:** Weichteil- und Knochentophi (Uratablagerungen) bevorzugt an Ohrmuscheln, Händen, Füßen und Olekranon (Abb. **G-2.7**).

- **interkritische Gicht:** Das **symptomfreie Intervall** zwischen zwei Gichtanfällen kann sich über Jahre ausdehnen. Nur wenige Patienten erleiden innerhalb eines Jahres einen zweiten Gichtanfall. Bei späteren Anfällen sind mehrere Gelenke betroffen. Der Anfall ist schwerer, länger und häufiger mit Fieber verbunden.
- **chronische Gicht:** Die chronische Gicht ist durch **Weichteil- und Knochentophi** (Uratablagerungen) gekennzeichnet (Abb. **G-2.7**). Sie finden sich bevorzugt an den Ohrmuscheln, Händen, Füßen und am Olekranon. Die Uratablagerungen in Gelenken und gelenknahen Knochenanteilen, ebenso wie die Beteiligung von Sehnen und Sehnenscheiden können zu erheblichen Funktionseinschränkungen führen.

G-2.7 Chronische Gicht



a Gichttophi.
b Massive Uratablagerungen an allen Fingern und Fingergelenken der Hände (hier linke Hand). (KV 13, Abb. 11, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)
c Gichttophus. (aus: Füeßl H. S., Middecke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2010)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Uratnephrolithiasis und -nephropathie (renale Manifestationen): Patienten ohne Gicht zeigen in nur 0,01 % eine Uratnephrolithiasis, bei Gichtpatienten sind bis zu 25 % betroffen, bei sog. Hyperexkretoren (S. 733) sogar bis zu 40 %. Die Gichtniere ist durch **interstitielle Ablagerungen von Uratmikrokristallen** im Sinne einer **abakteriellen interstitiellen Nephritis** gekennzeichnet. Frühzeitig tritt eine Proteinurie auf. Hämaturie und Leukozyturie sind auf eine häufig zusätzlich bestehende Nephrolithiasis und Pyelonephritis zurückzuführen. Nach neueren Untersuchungen führen Hyperurikämie und Gicht allein nicht zur Einschränkung der Nierenfunktion, wohl aber in Kombination mit anderen Faktoren wie Hypertonie und höherem Lebensalter. Infolge der Uratnephrolithiasis können sich Hypertonie und Niereninsuffizienz entwickeln.

Uratnephrolithiasis und -nephropathie (renale Manifestationen): **interstitielle Ablagerungen** von **Uratmikrokristallen** im Sinne einer **abakteriellen interstitiellen Nephritis.** Frühzeitiges Auftreten einer Proteinurie. Häufig zusätzlich bestehende Nephrolithiasis und Pyelonephritis führen zu Hämaturie und Leukozyturie. Hyperurikämie und Gicht alleine führen nicht zur Nierenfunktionseinschränkung, aber in Kombination mit anderen Faktoren wie Hypertonie und höherem Lebensalter.

Diagnostik: Der V. a. eine klinisch manifeste Gicht ergibt sich durch die **typische Anamnese** und den **klinischen Untersuchungsbefund**. Bestätigend sind eine schlagartige Besserung der Beschwerden nach Colchizingabe und das Vorliegen einer Hyperurikämie. Diese wird durch **enzymatische Bestimmung** der Harnsäure im Serum diagnostiziert (**> 7,0 mg/dl**). Wegen nutritiv bedingter Schwankungen der Serumspiegel sind ggf. mehrere Messungen notwendig (Cave: harnsäuresenkenden Einfluss verschiedener Medikamente beachten!). Der polarisationsmikroskopische Nachweis von **Harnsäurekristallen** in den polymorphkernigen Leukozyten der Gelenkflüssigkeit sichert die Diagnose.
Wesentliche Bedeutung bei chronischer Gicht kommt den Harnsäureablagerungen in Form von Weichteil- und Knochentophi zu:
Radiologisch lassen sich **Knochentophi** (am häufigsten an den Großzehengrundgelenken und Fingergelenken) als sog. **Lochdefekte** (Usur) nachweisen. Die **Murexidprobe** (Rotfärbung des Punktats bei Erhitzen mit einem Tropfen Salpetersäure) dient dem Nachweis von Uratablagerungen in **Weichteiltophi**.

Diagnostik: Der V. a. eine klinisch manifeste Gicht ergibt sich durch die **typische Anamnese** und den **klinischen Untersuchungsbefund**. Zur Diagnosesicherung ist die **enzymatische Bestimmung** der Harnsäure im Serum notwendig **(Erhöhung > 7,0 mg/dl)**. Diagnosesicherung durch Nachweis von **Harnsäurekristallen** in polymorphkernigen Leukozyten der Gelenkflüssigkeit.

Radiologisch zeigen sich **Knochentophi** als sog. **Lochdefekte**. Mit der **Murexidprobe** werden Uratablagerungen in sog. **Weichteiltophi** nachgewiesen.

▶ **Merke.** Grundsätzlich sollte bei jeder Hyperurikämie der Urin auf Eiweiß, die Nierenretentionswerte und Serumlipide untersucht werden. Mit der Nephrosonografie können Nierensteine ausgeschlossen werden.

▶ **Merke.**

Differenzialdiagnose:
- **Monarthritis:** Hierzu gehören nahezu alle **rheumatischen Erkrankungen**, v. a. Psoriasis, Morbus Reiter und reaktive Arthritiden (z. B. bei Yersiniose, Gonokokken). Auch die akute Sarkoidose kann ähnliche Gelenkbeschwerden hervorrufen (v. a. im Sprunggelenk). Als **Pseudogicht** wird ein seltenes Krankheitsbild bezeichnet, bei dem durch **Kalkablagerungen** an den Gelenken, fibrösen und Kollagenstrukturen ebenfalls Gelenkbeschwerden auftreten können. Betroffen sind hier jedoch überwiegend die großen Gelenke (v. a. das Kniegelenk).
- **Weichteiltophi:** Sie müssen von Rheumaknoten, Kalkknoten, Xanthomen oder Heberden-Knoten abgegrenzt werden. Wichtig ist die chemische oder histologische Untersuchung.

Differenzialdiagnose:
- **Monarthritis:** nahezu alle **rheumatischen Erkrankungen**, v. a. Psoriasis, Morbus Reiter und reaktive Arthritiden. Ähnliche Gelenkbeschwerden durch akute Sarkoidose. **Pseudogicht:** Gelenkbeschwerden durch Kalkablagerungen an Gelenken, fibrösen und Kollagenstrukturen.
- **Weichteiltophi:** Abgrenzung von Rheuma-, Kalkknoten, Xanthomen oder Heberden-Knoten.

Allgemeine Therapiemaßnahmen: Wichtigste allgemeine **Therapiemaßnahmen** sind die Normalisierung des Körpergewichts und diätetische Maßnahmen in Form von Einschränkung der Alkohol- und Purinzufuhr (z. B. Restriktion von Innereien, bestimmten Fischsorten und Fleisch [ca. 100–150 g/d], aber auch von bestimmten Gemüsesorten wie z. B. Spargel und Erbsen). Bei Harnsäurewerten bis 9 mg/dl ist die diätetische Behandlung ausreichend, eine Arzneitherapie ist überflüssig. Kann mit diätetischen Maßnahmen allein keine ausreichende Senkung des Harnsäurespiegels erreicht werden, ist eine **medikamentöse Therapie** indiziert (v. a. bei Harnsäurewerten > 9 mg/dl). Mittel der Wahl ist das **Urikostatikum Allopurinol**. Urikosurika werden nur noch selten eingesetzt (Tab. **G-2.7**). Bei Gicht wird zur Prophylaxe von Uratablagerungen und einer Uratnephropathie eine ausreichende Trinkmenge (> 2 l/d) empfohlen.

Allgemeine Therapiemaßnahmen: Wesentlich sind **Diätmaßnahmen:** Normalisierung des Körpergewichts und Einschränkung der Purin- und Alkoholzufuhr. Bei nicht ausreichender Senkung des Harnsäurespiegels durch Diätmaßnahmen ist eine **medikamentöse Therapie** indiziert. Mittel der Wahl ist **Allopurinol** (Tab. **G-2.7**). Bei Gicht wird eine ausreichende Trinkmenge (> 2 l/d) empfohlen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

G-2.7 Medikamente zur Gichttherapie

	Urikostatikum	Urikosurikum
Beispiele	Allopurinol	Benzbromaron
Indikationen	manifeste Hyperurikämie und Versagen der Diätmaßnahmen	Allopurinol-Allergie
Wirkung	Hemmung der Hypoxanthinoxidase → Harnsäurebildung bzw. De-novo-Purinsynthese ↓ → Serum-Harnsäurespiegel ↓, Ausscheidung von Hypoxanthin ↑	Hemmung der tubulären Rückresorption → Harnsäurereexkretion ↑ Cave: erhöhte renale Harnsäureausscheidung in den ersten Wochen, es besteht **die Gefahr der Nierensteinbildung** (Prophylaxe: reichliche Flüssigkeitszufuhr und Harnalkalisierung)
Dosis	100–300 mg/d (abhängig vom Harnsäurespiegel)	50–100 mg/d
Nebenwirkungen	insgesamt selten; gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen	gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen
Wechselwirkung	Hemmung des Abbaus von 6-Mercaptopurin und Azathioprin (Dosisreduktion dieser Medikamente!), Verstärkung der Wirkung von Dicumarol	Salizylate, Sulfinpyrazon (urikosurische Wirkung abgeschwächt)
Kontraindikationen	Schwangerschaft, Stillzeit	Uratnephropathie

Therapie des akuten Gichtanfalls: Zu den allgemeinen Maßnahmen zählen Ruhigstellung des Gelenks, kühlende Umschläge; ggf. Bettruhe. Die **medikamentöse Therapie** erfolgt mit **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (z. B. Diclofenac); erst 50–100 mg, dann alle 6–8 h 25–50 mg [oral oder Suppositorium]). Im Bedarfsfall können zusätzlich **Kortikosteroide** (z. B. 25–50 mg Prednison 2 × /d) gegeben werden. Reservemittel ist **Colchizin**. Durchfälle unter Colchizin werden symptomatisch mit Loperamid behandelt.

Therapie des akuten Gichtanfalls: Allgemeine Therapiemaßnahmen sind Ruhigstellung des betroffenen Gelenks, kühlende Umschläge und ggf. Bettruhe. Zur medikamentösen Therapie der ersten Wahl zählen **nichtsteroidale Antiphlogistika** (z. B. Indometacin, Diclofenac). Im Rahmen des üblichen Therapieschemas werden zunächst 50–100 mg p. o. oder als Suppositorium verabreicht; anschließend gibt man bis zum Abklingen der Beschwerden alle 6–8 Stunden 25–50 mg. Die Nebenwirkungen dieser nichtsteroidalen Antiphlogistika sind zu beachten (z. B. Magenblutungen, Ulzera, akutes Nierenversagen). Im Bedarfsfall können zusätzlich **Kortikosteroide** (z. B. 25–50 mg Prednison 2 × /d) gegeben werden. **Colchizin** gilt heute aufgrund seiner hohen Nebenwirkungsrate (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) als Reservemittel. Die Tageshöchstdosis von 6–8 mg sollte nicht überschritten werden. Durchfälle unter Colchizin-Therapie können symptomatisch mit Loperamid behandelt werden.

Langzeittherapie: Ziel ist die Normalisierung des Uratpools mit Senkung des Harnsäurespiegels auf Werte < 5 mg/dl.

Langzeittherapie: Ziel ist die Normalisierung des Uratpools. Zur Vermeidung chronischer Schäden sollte der Harnsäurespiegel dauerhaft auf Werte < 5 mg/dl gesenkt werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Die niedrigen Harnsäurekonzentrationen führen zu einer Auflösung der Uratablagerungen und vorübergehend in den ersten Monaten zu hohen interstitiellen Harnsäurekonzentrationen, die einen erneuten Gichtanfall auslösen können. Eine Prophylaxe mit niedrigen Dosen eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums ist zu empfehlen.

Therapie der sekundären Hyperurikämie: Zunächst Therapie der Ursache. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz Therapieindikation, bei Harnsäurespiegeln > 9 mg/dl und klinischen Zeichen einer Gicht.

Therapie der sekundären Hyperurikämie: An erster Stelle steht die Therapie der zugrunde liegenden Ursache. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht Therapieindikation, wenn die Harnsäurespiegel bei > 9 mg/dl liegen und klinische Zeichen einer Gicht auftreten. Die Dosierung liegt zwischen 100–150 mg Allopurinol/d. Bei myeloproliferativen Erkrankungen und bei Zytostatika-Therapie ist eine Behandlung mit Allopurinol bei Harnsäurewerten > 10 mg/dl angezeigt.

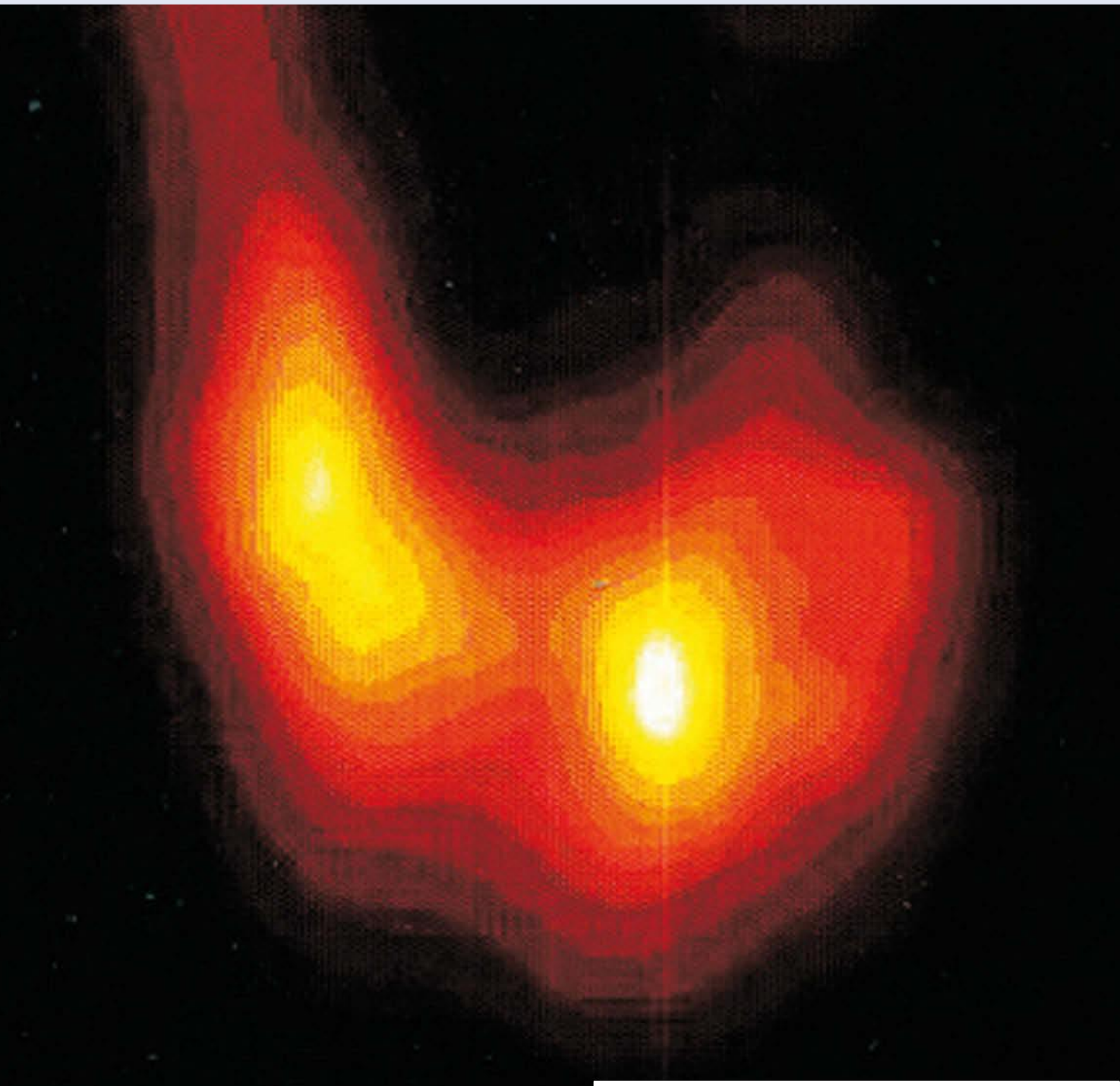
▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Der 51-jährige, deutlich übergewichtige Patient war nach einem Familienfest, bei dem er reichlich gegessen und Alkohol getrunken hatte, in der Nacht mit heftigen Schmerzen im Bereich des rechten Großzehenballens aufgewacht, die Gelenkgegend war geschwollen, hochrot und fühlte sich heiß an. Die Schmerzen wurden im Lauf der Nacht immer stärker, es war ihm unmöglich, Strümpfe oder Schuhe anzuziehen. Die Körpertemperatur betrug 38,5 °C.
Auf Befragen gab der Patient an, dass auch sein Vater an solchen Schmerzanfällen gelitten hätte. Bei der Untersuchung zeigte das Großzehengrundgelenk alle Zeichen einer akuten Entzündung (Calor, Rubor, Dolor, Tumor). Die Leukozytenzahl war auf 11 000/µl erhöht, die Harnsäure betrug 10,8 mg/dl.
Unter Behandlung mit Diclofenac/Supp. 50 mg 3 × täglich klangen die Beschwerden rasch ab, in der Gelenkgegend zeigten sich eine Schuppung und Hautjucken. Eine Ernährungsberatung wurde durchgeführt.
Da der Harnsäurespiegel bei der Patientin diätetisch nicht ausreichend gesenkt werden konnte, wurde zusätzlich eine Behandlung mit Allopurinol eingeleitet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Endokrinologie

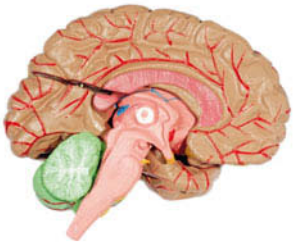
H



ographie und sonographische Differenzialdiagnose. Hrsg.:

1 Hypothalamus und Hypophyse

1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen 739
1.2 Diagnostische Methoden 740
1.3 Erkrankungen des Hypothalamus 741
1.4 Erkrankungen der Hypophyse 742



© Teamarbeit / Fotolia.com

*S. Fischli, H.-U. Schweikert**

1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Hypothalamus und Hypophyse sind sowohl morphologisch als auch funktionell eng miteinander verbunden, sie bilden das zentrale Steuer- und Regelsystem für die Bildung von Hormonen der Schilddrüse, Nebennieren und Gonaden sowie für weitere physiologische Funktionen.

Der **Hypothalamus** liegt als Teil des Zwischenhirns (Dienzephalon) an dessen Basis und umschließt den unteren Teil des III. Ventrikels. Über den **Hypophysenstiel** sind Hypophyse und Hypothalamus miteinander verbunden. Die walzenartige **Hypophyse** (Gewicht 0,4–0,9 g) liegt in einer sattelartigen Ausbuchtung der knöchernen Schädelbasis, der Sella turcica. Entwicklungsgeschichtlich, morphologisch und funktionell setzt sich die Hypophyse aus unterschiedlichen Teilen zusammen: dem **Hypophysenvorderlappen** (HVL = Adenohypophyse) und dem **Hypophysenhinterlappen** (HHL = Neurohypophyse). Die von HVL und HHL sezernierten Hormone sind in Tab. **H-1.1** dargestellt.

1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Hypothalamus und Hypophyse sind das zentrale Steuer- und Regelsystem für die Bildung von Hormonen der Schilddrüsen, Nebennieren und Gonaden.

Der **Hypothalamus** liegt an der Basis des Zwischenhirns und umschließt den unteren Teil des III. Ventrikels. Er ist mit der Hypophyse über den **Hypophysenstiel** verbunden. Die **Hypophyse** setzt sich zusammen aus dem **Hypophysenvorderlappen** (HVL = Adenohypophyse) und dem **Hypophysenhinterlappen** (HHL = Neurohypophyse). Zur Sekretion der HVL- und HHL-Hormone siehe Tab. **H-1.1**.

H-1.1 Hormone des Hypophysenvorder- (HVL) und Hypophysenhinterlappens (HHL)

Hormon		Funktion
HVL	**GH** (growth hormone, Synonym: **STH** [somatotropes Hormon])	Stimulation des Wachstums und Beeinflussung zahlreicher Stoffwechselprozesse, z. B. Eiweißsynthese; stimuliert die Produktion von IGF-1 in der Leber
	Gonadotropine: ▪ **LH** (luteinisierendes Hormon) ▪ **FSH** (follikelstimulierendes Hormon)	*bei beiden Geschlechtern:* Kontrolle von Wachstum und Funktion der Geschlechtsdrüsen *Mann*: LH stimuliert die Testosteronbildung in den Leydig-Zellen des Hodens, FSH das Wachstum der Tubuli contortii und die Produktion des androgenbindenden Proteins in den Sertoli-Zellen, das die für die Spermatogenese erforderliche hohe testikuläre Anreicherung von Testosteron gewährleistet. FSH und LH sind für die Reifung der Spermatozoen erforderlich. *Frau*: LH stimuliert im Ovar die Östrogenbildung, den mittzyklischen Follikelsprung (Ovulation) und in der Lutealphase die Progesteronproduktion. FSH steuert die Follikelentwicklung. Die Sekretion von Östrogenen wird von LH und FSH kontrolliert.
	ACTH (adrenokortikotropes Hormon)	v. a. Stimulation der Bildung und Sekretion von Kortisol, Stimulation der Androgen- und in geringerem Maß auch der Mineralokortikoidbildung in der Nebennierenrinde
	TSH (thyreoideastimulierendes Hormon)	Steuerung der Schilddrüsenhormonbildung und -sekretion
	PRL (Prolaktin)	Stimulation der postpartalen Laktation
HHL	**Vasopressin** (Synonym: **antidiuretisches Hormon**, ADH)	Regulation der renalen Wasserrückresorption (durch Erhöhung der Permeabilität der luminalen Membran der distalen Nierentubuli und Sammelrohre)
	Oxytocin	Stimulation der Uteruskontraktionen (wehenauslösend bei der Geburt), Regulation der Milchausschüttung während der Laktation

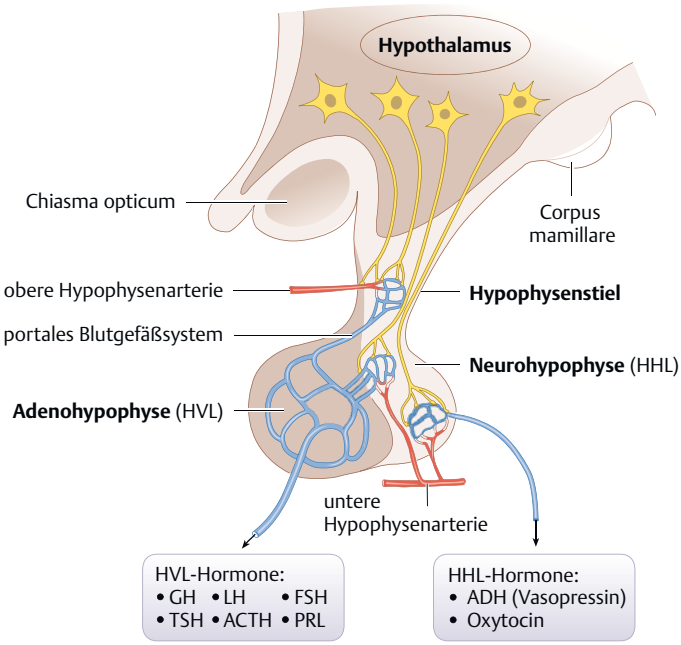
Steuerung der Hormonsekretion: Die bedarfsgerechte Hormonproduktion und -sekretion wird in erster Linie durch **zentral**- und **peripher-endokrine** Faktoren gesteuert. Innerhalb der adrenokortikotropen, thyreotropen und gonadotropen Regelkreise regulieren die peripheren Drüsenhormone über negative und positive Rückkopplungs-**(Feedback)mechanismen** zwischen Adenohypophyse und den von ihr kontrollierten endokrinen Zielorganen (Schilddrüse, Nebennierenrinde und Keimdrüsen) die hypophysäre Hormonsekretion. Die **hypothalamischen Releasing-Hormone** wirken stimulierend auf glandotrope HVL-Hormone (TSH, ACTH, LH und FSH) und unterliegen zumeist über negative Rückkopplung der Kontrolle durch periphere Hormonspiegel (Abb. **H-1.1**). **Somatostatin** und **Dopamin** werden im Hypothalamus gebildet. Somatostatin hemmt die GH- und TSH-Produktion, Dopamin wirkt inhibierend auf die Prolaktin (PRL)- und GH-Bildung.

Steuerung der Hormonsekretion: Feedback-Mechanismen zwischen Adenohypophyse und den von ihr kontrollierten endokrinen Zielorganen garantieren die bedarfsgerechte Hormonsekretion. Die **hypothalamischen Releasing-Hormone** wirken stimulierend auf glandotrope HVL-Hormone (TSH, ACTH, LH und FSH) und unterliegen zumeist über negative Rückkopplung der Kontrolle durch periphere Hormonspiegel (Abb. **H-1.1**). **Somatostatin** hemmt die GH- und TSH-Produktion, **Dopamin** wirkt inhibierend auf die Prolaktin- (PRL) und GH-Bildung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-1.1 Wichtige anatomische und physiologische Nachbarschaftsbeziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse



Hypothalamuskerne:
Bildung der hypophyseotropen und neurohypophysären Hormone
hypophyseotrope Hormone:
- **Releasing-Hormone** (stimulierend): GHRH, GnRH, TRH, CRH
- **Inhibiting-Hormone** (hemmend): Somatostatin, Dopamin (Prolactin-Inhibiting-Factor, PIF)

Die Sekretion der **HVL-Hormone** wird durch im **Hypothalamus** gebildete **Hormone** reguliert. Die hypophyseotropen Hormone werden in den Hypothalamuskernen (Nuclei = Ansammlungen von Ganglienzellen) gebildet und über ein dichtes Kapillarnetz (portales Blutgefäßsystem) durch den Hypophysenstiel zum HVL transportiert. Dort stimulieren **(RH = Releasing-Hormone)** oder hemmen **(IH = Inhibiting-Hormone)** sie die Produktion und Freisetzung der Hypophysenhormone. Bei Unterbrechung des Hormontransports durch den Hypophysenstiel werden infolge des Versiegens der entsprechenden Releasing-Hormone vermindert Wachstumshormon (GH) und Gonadotropine (LH, FSH) sowie TSH und ACTH synthetisiert und sezerniert. Dagegen steigt der Prolaktinspiegel an, weil die hemmende Wirkung von Dopamin (= Prolactin-Inhibiting-Factor, PIF) auf die Prolaktinsekretion entfällt. Die **HHL-Hormone** ADH (Vasopressin) und Oxytocin entstammen dem Hypothalamus. Hier werden sie in den Nuclei supraopticus und paraventricularis gebildet und in deren zu Bündeln zusammengefassten Axonen zur Neurohypophyse transportiert, dort gespeichert und bei Bedarf sezerniert.

1.2 Diagnostische Methoden

1.2.1 Basalwerte

Die Bestimmung von Einzelwerten der Hypophysenhormone dient bei V. a. Hormonmangel der Ursachenklärung: Bei Insuffizienz peripherer endokriner Drüsen sind die regulierenden HVL-Hormone erhöht, bei zentral bedingter Insuffizienz erniedrigt bzw. inadäquat „normal“ als Ausdruck des gestörten Feedback-Mechanismus.

1.2.2 Funktionstests

► Merke.

Dynamische Tests: Bei V. a. Insuffizienz werden **Stimulationstests**, bei Hormonexzess **Suppressionstests** durchgeführt.

1.2 Diagnostische Methoden

1.2.1 Basalwerte

Mittels immunometrischer Verfahren können sämtliche Hypophysenhormone präzise bestimmt werden. Die Bestimmung von Einzelwerten ist bei V. a. einen Hormonmangel zur Differenzierung der Ursache angezeigt: Ist der Hormonmangel Folge einer Insuffizienz peripherer endokriner Drüsen (Schilddrüse, Nebennierenrinde, Gonaden), sind die entsprechenden glandotropen HVL-Hormone (TSH, ACTH, Gonadotropine) erhöht. Eine zentral bedingte Insuffizienz (Erkrankung auf hypothalamischer oder hypophysärer Ebene) ist dann ausgeschlossen.

1.2.2 Funktionstests

► Merke. Die Sekretion der meisten Hypophysenhormone unterliegt einer physiologischen Schwankung, da Produktion und Ausschüttung von unterschiedlichen Faktoren abhängen: die Synthese von ACTH erfolgt abhängig von der Tageszeit (d. h. zirkadian), die von GH und PRL abhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus, Gonadotropine werden schubweise (pulsatil) freigesetzt und die Sekretion und Produktion von GH, PRL und ACTH ist zudem stressabhängig. Daher sind Einzelhormonbestimmungen **nicht** zur Erfassung der endokrinen Funktion und Kapazität des Hypothalamus-Hypophysen-Systems ausreichend.

Die Bestimmung der Kapazität des HVL, Hormone zu bilden, erfolgt mittels **dynamischer Tests:** Bei V. a. eine Insuffizienz werden **Stimulationstests**, bei vermutetem Hormonexzess **Suppressionstests** angewendet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Stimulationstests

Insulin-Hypoglykämietest

Durch die insulininduzierte Hypoglykämie (Stress) wird die **Sekretion** von **GHRH, CRH** und **Prolaktin** stimuliert. Damit kann gleichzeitig die Funktion der somatotropen und adrenokortikotropen Achse erfasst werden. Der Test erfasst die Funktion und Integrität der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse.

Prinzip: Beim nüchternen Patienten werden Glukose, GH und Kortisol im Serum mehrmals vor und nach i. v. Injektion von 0,1–0,15 E. Insulin/kg KG über einen Zeitraum von 90 min bestimmt. Der Test ist nur dann valide, wenn ein ausreichender Blutzuckerabfall (≤ 50 % des Ausgangswertes bzw. < 40 mg/dl) erzielt wurde und entsprechende Hypoglykämiesymptome vorlagen. **Kontraindikationen** sind zerebrale und kardiale Durchblutungsstörungen und Krampfleiden. Bei stärkeren Reaktionen wie Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit ist der Test durch sofortige Injektion einer 20-%-Glukoselösung abzubrechen.

Beurteilung: Ein Anstieg von Kortisol und GH beweist eine regelrechte Funktion des HVL, bei ungenügendem oder ausbleibendem Anstieg liegt eine partielle oder komplette HVL-Insuffizienz vor.

ACTH-Stimulationstest

Durch die Gabe von synthetischem ACTH (Tetracosactid, Handelsname Synacthen) wird die **adrenale Sekretionsreserve** von **Kortisol** erfasst.

Prinzip: Beim nüchternen Patienten wird Kortisol vor, 20–30 und 60 min nach intravenöser Injektion von 1 bzw. 250 µg Synacthen gemessen. **Kontraindikation** ist die Schwangerschaft.

Beurteilung: Ein suffizienter Anstieg des Kortisols nach Synacthen-Gabe beweist eine regelgerechte Funktion der Nebennierenrinde (NNR), bei ungenügendem oder ausbleibendem Anstieg liegt eine partielle oder komplette NNR-Insuffizienz vor.

Suppressionstest

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zur Überprüfung der Suppression von GH. Diagnostik der Akromegalie (S. 746).

1.2.3 Bildgebende Diagnostik

Magnetresonanz- (MR) und Computertomografie (CT)

Methode der Wahl zur Darstellung des **Hypothalamus** und der **Hypophyse** ist die MRT. Der Informationsgewinn durch ein CT ist erheblich geringer. Eine CT-Untersuchung wird bei speziellen Fragestellungen (z. B. nach Verkalkungen) oder Personen mit Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z. B. Pacemaker-Träger) durchgeführt.

Perimetrie

Die **Gesichtsfeld- und Fundusuntersuchung** dienen der Diagnostik oder dem Ausschluss einer Kompression des Chiasma opticum durch suprasellär wachsende Tumoren. Die Untersuchung der Augenmuskelfunktion gibt Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Augenmuskelinnervation durch Druck oder Verdrängung bei perisellärem Tumorwachstum.

1.3 Erkrankungen des Hypothalamus

Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus, v. a. **Tumoren**, können zu endokrinen und/oder nicht endokrinen Funktionsstörungen führen (Tab. **H-1.2**). Im anterioren Bereich des Hypothalamus sind Kraniopharyngeome (S. 755), **Aneurysmen** der A. carotis interna, Gliome des N. opticus, Keilbeinmeningeome, granulomatöse Veränderungen sowie Hypophysenadenome mit suprasellärer Ausdehnung ursächlich. Im posterioren Teil sind es Gliome, Hamartome, Germinome, Teratome und Ependymome.

Stimulationstests

Insulin-Hypoglykämietest

Überprüfung der Funktion der **somatotropen und adrenokortikotropen Achse**.

Prinzip: Serielle Bestimmung von Glukose, GH und Kortisol vor und nach insulininduzierter Hypoglykämie. **Kontraindikationen** sind zerebrale und kardiale Durchblutungsstörungen und Krampfleiden.

Beurteilung: HVL-Insuffizienz (partiell oder komplett) bei ungenügendem oder ausbleibendem Anstieg.

ACTH-Stimulationstest

Überprüfung der **Funktion** der **Kortisolachse**.

Prinzip: Bestimmung von Kortisol vor und nach Gabe von Tetracosactid (Synacthen).

Beurteilung: Nebennierenrindeninsuffizienz (partiell oder komplett) bei ungenügendem oder ausbleibendem Anstieg von Kortisol.

Suppressionstest

oGTT zur Diagnostik der Akromegalie.

1.2.3 Bildgebende Diagnostik

Magnetresonanz- (MR) und Computertomografie (CT)
Die MRT ist **Methode der Wahl** zur Darstellung von **Hypothalamus** und **Hypophyse**.

Perimetrie

Perimetrie und **Augenhintergrunduntersuchung** dienen der Erfassung von Symptomen durch Druck auf das Chiasma opticum und extraokuläre Hirnnerven.

1.3 Erkrankungen des Hypothalamus

Sie können sich klinisch durch endokrine und/oder nicht endokrine Funktionsstörungen manifestieren (Tab. **H-1.2**). Ursächlich sind v. a. **Tumoren** und **Aneurysmen**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-1.2

H-1.2 Funktionsstörungen bei Erkrankungen des Hypothalamus

Funktionsstörung	Folgen
endokrine Dysfunktionen	Verminderte Bildung und Sekretion von hypothalamischen Hormonen mit entsprechenden Hormonstörungen. **Ausnahme** ist die vermehrte Produktion von Prolaktin (Wegfall des hemmenden Einflusses von Dopamin). Vasopressinmangel führt zum **zentralen Diabetes insipidus** (S. 757) und beruht meist auf Erkrankungen oder Läsionen (z. B. nach Schädel-Hirn-Trauma) im Bereich des Hypothalamus und der Neurohypophyse.
nicht endokrine Dysfunktionen	Zusätzlich zu den hormonellen Veränderungen zeigt sich eine Beeinträchtigung mentaler und vegetativer Funktionen (die sich aber auch isoliert entwickeln können): beispielsweise Bewusstseinsstörungen, Körpertemperatur-Regulationsstörung, gestörtes Ess- und Trinkverhalten sowie gestörter Schlaf-wach-Rhythmus oder Veränderung der Persönlichkeitsstruktur.

1.4 Erkrankungen der Hypophyse

1.4.1 Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens (HVL)

Manifestation durch Symptome, die durch Hormonexzess oder -mindersekretion verursacht werden (s. Abb. **H-1.2** und Abb. **H-1.3** und Tab. **H-1.3**).

1.4 Erkrankungen der Hypophyse

1.4.1 Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens (HVL)

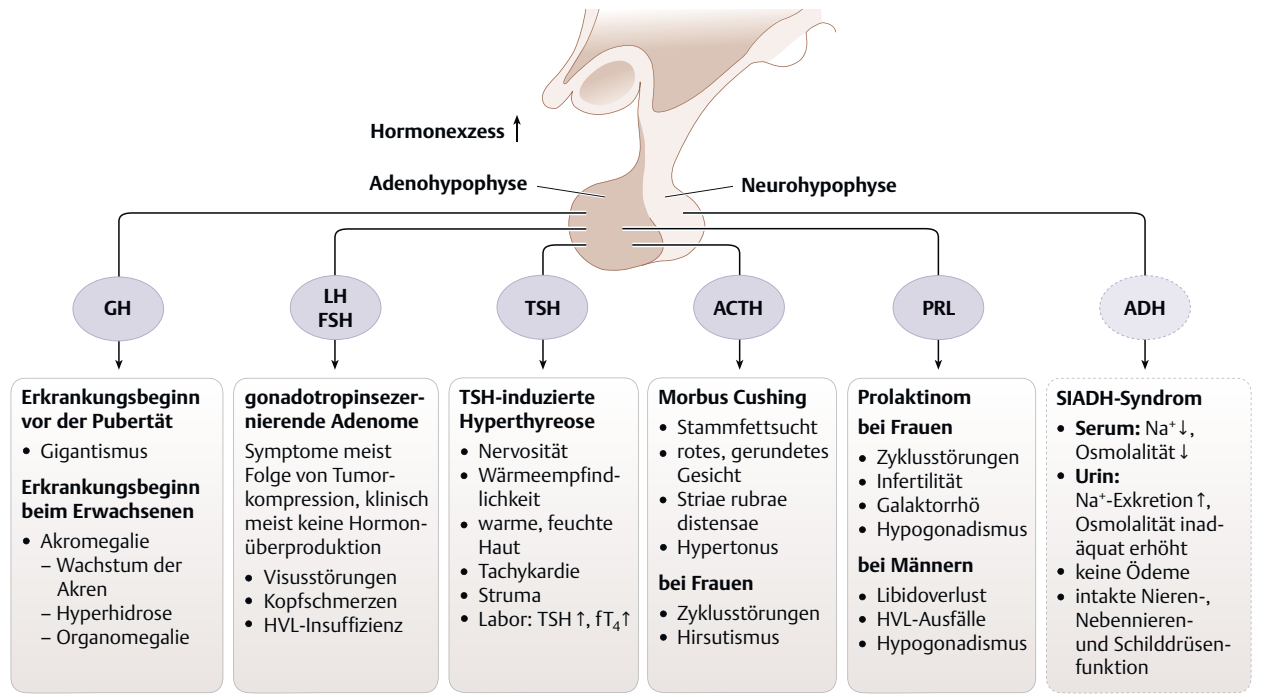
Erkrankungen des HVL manifestieren sich klinisch durch Symptome, die durch eine Mehr- oder Mindersekretion der Hypophysenhormone verursacht werden (s. Abb. **H-1.2** und Abb. **H-1.3**) und außerdem zu Symptomen des lokalen Tumorwachstums (z. Bsp. Gesichtsfeldausfälle) führen können. Zu Ursachen siehe Tab. **H-1.3**.

H-1.3

H-1.3 Ursachen von HVL-Erkrankungen

HVL-Erkrankungen	Ursachen
mit Hypersekretion der HVL-Hormone	hormonproduzierende Tumoren: PRL (Prolaktinom), GH (Gigantismus/Akromegalie), ACTH (Morbus Cushing). Sehr selten sind TSH- und gonadotropinbildende (FSH/LH oder isoliert LH- bzw. FSH-bildende) Tumoren.
mit Mindersekretion der HVL-Hormone	Zerstörung des endokrinen HVL-Gewebes durch endokrin inaktive Tumoren, postoperativ, traumatisch, Bestrahlung, entzündlich-infiltrativ im Rahmen systemisch-granulomatöser Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, Morbus Wegener, Langerhans-Zell-Histiozytose)

H-1.2 Hypophysen-Erkrankungen mit Hormonexzess



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

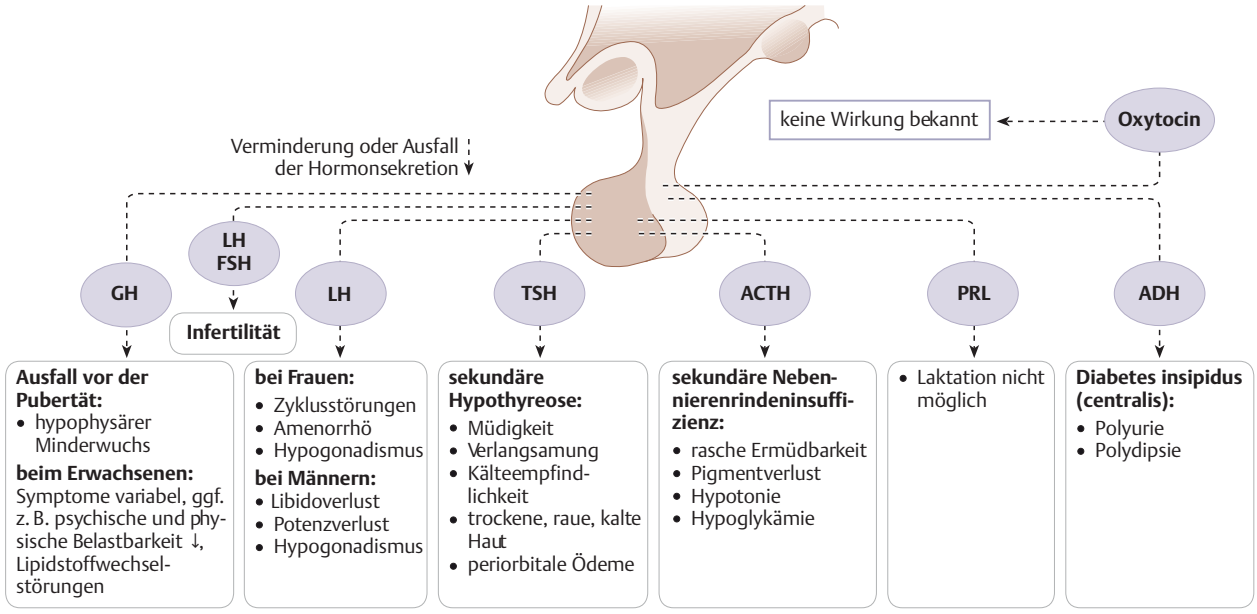
t to terms and conditions of license.

In der klinischen Praxis unterscheidet man Mikro- und Makroadenome: **Mikroadenome** sind intrasellär gelegene Adenome (Durchmesser < 1 cm), die selten invasiv wachsen. Bei progressivem Wachstum entwickeln sich **Makroadenome** (Durchmesser > 1 cm), die im Allgemeinen eine Ausweitung der Sella turcica oder eine Kompression des Chiasma opticum bewirken. Je größer die Tumoren werden, desto eher führen sie, bedingt durch eine Verdrängung und Destruktion anderer Hypophysenzellen, zu deren Funktionseinschränkung oder zum Verlust von adenotropen Hypophysenhormonen und damit zur **partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz** (S. 751). Zusätzlich können Hypophysentumoren, die nach extrasellär wachsen, supra- oder paraselläre Strukturen wie z. B. das Chiasma opticum und okulomotorische Hirnnerven (Nn. III, IV, VI) beeinträchtigen und dadurch z. B. zu Visusstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen oder zum Auftreten von Doppelbildern führen.
Eine Mindersekretion kann neben Raumforderungen der Hypophyse traumatisch oder entzündlich bzw. infiltrativ bedingt sein (s. Tab. **H-1.3**).

Man unterscheidet **Mikro-** (Durchmesser < 1 cm; intrasellär gelegen) und **Makroadenome** (Durchmesser > 1 cm; meist mit Ausweitung der Sella turcica oder Kompression des Chiasma opticum). **Hypophysenadenome** können zur **partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz** (S. 751) und durch Druck auf das Chiasma opticum zur **Gesichtsfeldeinschränkung** sowie zu **Visusstörungen** führen.

Eine Mindersekretion kann unterschiedliche Ursachen haben (s. Tab. **H-1.3**).

H-1.3 Hypophysen-Erkrankungen mit Verminderung oder Ausfall der Hormonsekretion



Endokrin aktive HVL-Tumoren

Endokrin aktive HVL-Tumoren

▸ Merke. Die Mehrsekretion (Hormonexzess) von HVL-Hormonen wird durch endokrinaktive Hypophysentumoren meist Adenome (S. 742) verursacht. Die Mehrzahl (60–80 %) der Hypophysentumoren ist endokrin aktiv.

▸ Merke.

Die **häufigsten** Hypophysentumoren sind **Prolaktinome** (ca. 30–50 %). Etwa 20 % der Hypophysentumoren gehen mit einem **Wachstumshormonexzess** (S. 742) einher. Etwa 5–10 % der Tumoren sezernieren vermehrt **ACTH** und verursachen durch einen **Hyperkortisolismus** den **Morbus Cushing** (S. 821). TSH- oder gonadotropinsezernierende Hypophysenadenome, die zu entsprechenden klinischen Symptomen führen, sind sehr selten.

Die häufigsten Hypophysentumoren sind **Prolaktinome** (ca. 30–50 %). Etwa 20 % der Hypophysentumoren sezernieren vermehrt **Wachstumshormon**, 5–10 % vermehrt ACTH. TSH- und LH- bzw. FSH-produzierende Tumoren sind selten.

Prolaktinom

Prolaktinom

▸ Definition. Häufigster endokrinaktiver Hypophysentumor, der durch eine Proliferation prolaktinsezernierender Zellen entsteht.

▸ Definition.

Ätiopathogenese: Man nimmt an, dass Prolaktinome meist eigenständige prolaktinsezernierende Adenome der Hypophyse sind, die unabhängig von hypothalamischen Faktoren entstehen. Der **Prolaktinexzess** führt durch Hemmung der pulsatilen Gonadotropinsekretion zu einer Beeinträchtigung der Hypophysen-Gonaden-Achse und dadurch zu **Symptomen des Hypogonadismus**. Eine Hemmung des mittzyklischen LH-Anstiegs bei der Frau führt zur **Anovulation** und **Hypoöstrogenämie**.

Ätiopathogenese: Der **Prolaktinexzess** führt durch eine Beeinträchtigung der Hypophysen-Gonaden-Achse zu **Symptomen des Hypogonadismus**. Eine Hemmung des mittzyklischen LH-Anstiegs bei der Frau führt zur **Anovulation** und **Hypoöstrogenämie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Bei Frauen sind **Galaktorrhö** und **Zyklusstörungen** die Leitsymptome des Prolaktinexzesses.

Klinik: Leitsymptome des Prolaktinexzesses bei **Frauen** sind **Galaktorrhö** und **Zyklusstörungen**. Eine Galaktorrhö lässt sich bei ca. 50 % der Patientinnen nachweisen, wobei die Milchsekretion häufig nicht spontan auftritt und erst durch die sorgfältige Untersuchung der Brust nachgewiesen wird. Kann keine Galaktorrhö nachgewiesen werden, liegt dies meist daran, dass die Tumormasse bereits zu einer Verminderung bzw. zu einem Ausfall der Gonadotropinsekretion – ohne die eine Laktation nicht möglich ist – geführt hat. Anovulation und Zyklusstörungen (Amenorrhö und Oligomenorrhö) sowie Hypoöstrogenämie, verbunden mit Infertilität, findet man bei ca. 90 % der Betroffenen.

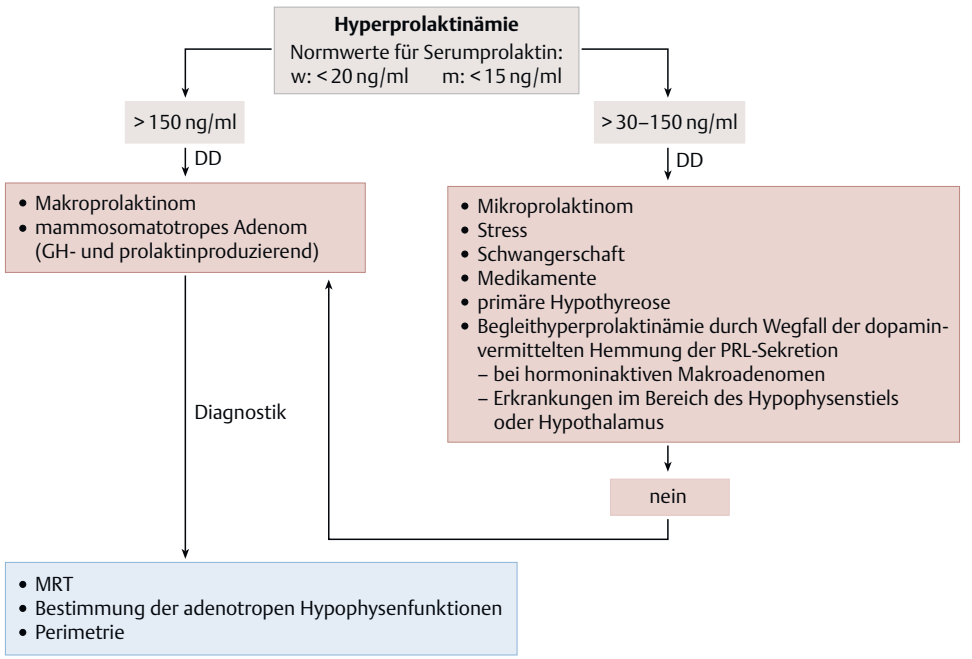
Beim Mann sind **Potenz- und Libidoverlust** unspezifische Frühsymptome. Erst im fortgeschrittenen Stadium führen Spätsymptome (z. B. **Gesichtsfeldeinschränkungen**, Symptome einer **partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz**) zur Diagnose. Eine Langzeitfolge eines unbehandelten Hypogonadismus ist die **Osteoporose**.

Beim **Mann** führt der Prolaktinexzess zunächst zu eher unspezifischen Frühsymptomen wie **Potenz-** und **Libidoverlust**. Daher wird die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn Makroprolaktinome Spätsymptome wie **chronische Kopfschmerzen**, **Gesichtsfeldeinschränkungen** oder Zeichen einer **partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz** verursachen. Ein weiteres Spätsymptom ist die **Osteoporose**, die sich infolge eines Hypogonadismus entwickelt. Die Entwicklung einer Galaktorrhö bei Männern mit Prolaktinom ist sehr selten.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das diagnostische Vorgehen bei Hyperprolaktinämie ist in Abb. **H-1.4** dargestellt.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das diagnostische Vorgehen bei Hyperprolaktinämie ist in Abb. **H-1.4** dargestellt. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus der Prolaktinsekretion (während des Schlafes höher als im Wachzustand) wird der Prolaktinspiegel frühestens 1–2 h nach dem Aufstehen bestimmt. Zu beachten ist, dass Stress (z. B. starker Schmerz, schmerzhafte Blutabnahme, Hypoglykämie) einen Prolaktinanstieg bewirkt. Die Blutentnahme sollte bei gering erhöhten Werten in diesem Fall wiederholt werden.

H-1.4 Diagnostischer Algorithmus bei Hyperprolaktinämie



Tumornachweis mittels **MRT** der Hypophyse. Anschließend Ermittlung der Hypophysenpartialfunktionen und Perimetrie. **Differenzialdiagnostisch** abzuklärende Ursachen der Hyperprolaktinämie zeigt Tab. **H-1.4**.

Der Tumornachweis erfolgt mittels **MRT** der Hypophyse. Anschließend werden die Hypophysenpartialfunktionen (durch Bestimmung basaler Hormonwerte und Stimulationstests) ermittelt und die Perimetrie veranlasst. **Differenzialdiagnostisch** sind physiologische und funktionelle Ursachen der Hyperprolaktinämie abzuklären (Tab. **H-1.4**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-1.4 Differenzialdiagnosen der Hyperprolaktinämie

Ursachen	Beispiele
physiologische Ursachen	Schlaf, Schwangerschaft, Stillen, Stress, Stimulation der Brustwarze
Medikamente	Östrogene, Neuroleptika, Antidepressiva, Opiate, Reserpin, α-Methyldopa, Verapamil, Dopaminantagonisten (Antiemetika wie z. B. Metoclopramid, Domperidon), Cimetidin, Antihistaminika
Hypophysentumoren	Prolaktinom, Mischtumoren: GH- und PRL-sezernierende Tumoren (mammosomatotropes Adenom, selten)
Begleithyperprolaktinämie	Wegfall der Sekretionshemmung durch Dopamin: bei Erkrankungen von Hypothalamus, Hypophysenstiel und Hypophyse: Tumoren (z. B. Kraniopharyngeome, endokrin inaktive Hypophysentumoren), Z. n. Bestrahlung, granulomatöse Erkrankungen
primäre Hypothyreose	bei Schädigung oder Zerstörung des Schilddrüsengewebes durch Entzündung meist infolge Immunthyreoiditis, posttherapeutisch (OP, Bestrahlung, zu hohe Thyreostatikagabe)
andere	chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Traumen der Brustwand

Therapie: Ziel der Behandlung ist die Verkleinerung des Prolaktinoms und/oder die Reduktion bzw. Elimination der durch die Hyperprolaktinämie bedingten Symptome (S. 744). **Dopaminagonisten** (DA) sind die **Therapeutika der ersten Wahl.** Bei nahezu allen Patienten mit einer Hyperprolaktinämie führen DA zu einem prompten Abfall der Serumprolaktinspiegel und häufig auch zu einer Tumorverkleinerung (Abb. **H-1.6b**). Verwendet werden heutzutage vor allem Quinagolid und Cabergolin, seltener Bromocriptin. Die Therapie wird grundsätzlich einschleichend begonnen. Zur Vermeidung oder Minimierung von Nebenwirkungen (Brechreiz, Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Müdigkeit oder Obstipation) verabreicht man die Medikamente abends **nach** dem Abendessen bzw. vor der Bettruhe.

Da sich Mikroprolaktinome nur selten zu Makroprolaktinomen weiterentwickeln, ist die Behandlung mit DA meist nur dann angezeigt, wenn bei Frauen eine **Schwangerschaft** gewünscht wird, eine **Galaktorrhö** als belastend empfunden wird oder eine Oligo-/Amenorrhö (→ erhöhtes **Osteoporoserisiko**) vorliegt. Dementsprechend ist bei Männern die Behandlung bei Vorliegen von **Hypogonadismus**, bei **Libido-**, **Potenz-** oder **Fertilitätsstörungen** angezeigt (Abb. **H-1.5**).

Therapie: Therapeutika der Wahl sind **Dopaminagonisten** (DA). DA führen bei nahezu allen Patienten zu einem prompten Abfall der Serumprolaktinspiegel und häufig auch zu einer Tumorverkleinerung (Abb. **H-1.6**). Verwendet werden heutzutage vor allem Quinagolid und Cabergolin. Die Therapie mit DA wird grundsätzlich einschleichend begonnen. Einnahme von DA nach dem Abendessen (Vermeidung oder Verminderung von Nebenwirkungen).

Indikationen zur **medikamentösen Therapie** bei Mikroprolaktinomen sind bei Frauen ein Schwangerschaftswunsch, Galaktorrhö und Oligo- bzw. Amenorrhö (Osteoporoserisiko); bei Männern die Behandlung von Hypogonadismus, Libido-, Potenz- und Fertilitätsstörungen (Abb. **H-1.5**).

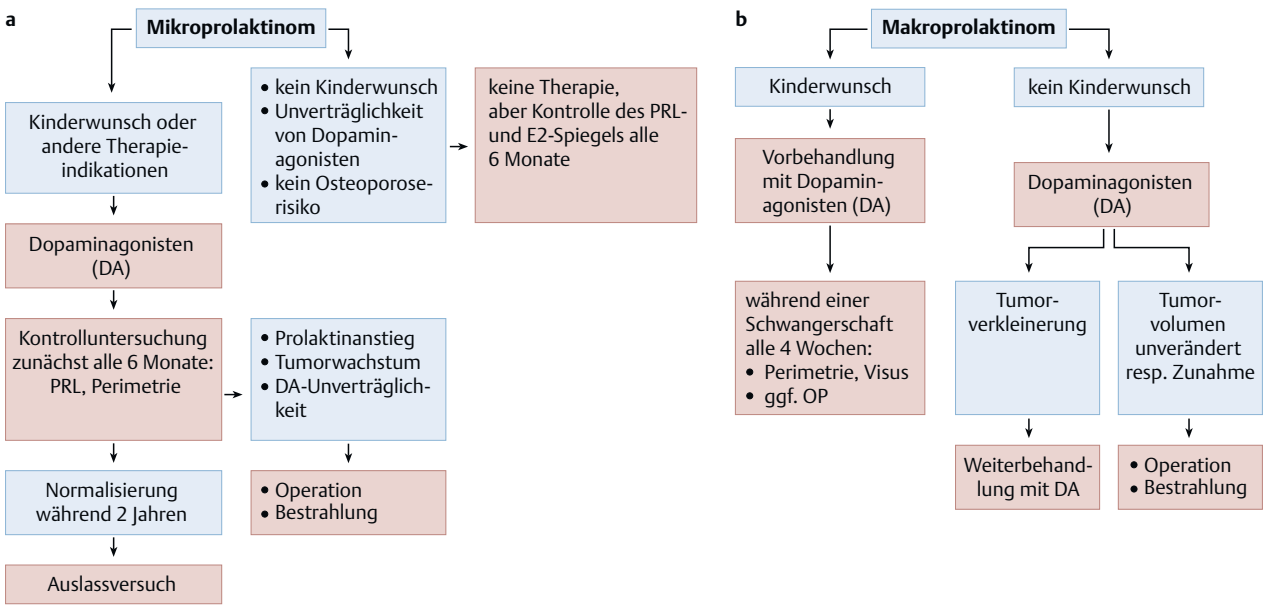
▸ Merke. Die **operative Therapie** eines Mikroprolaktinoms ist nur dann indiziert, wenn DA nicht toleriert werden.

▸ Merke.

Auch Makroprolaktinome mit oder ohne Kompressionserscheinungen werden primär mit DA behandelt. Indikationen für die Operation bei Makroprolaktinomen sind u. a. medikamentös nicht rasch beeinflussbare Tumoren mit Visuseinschränkungen.

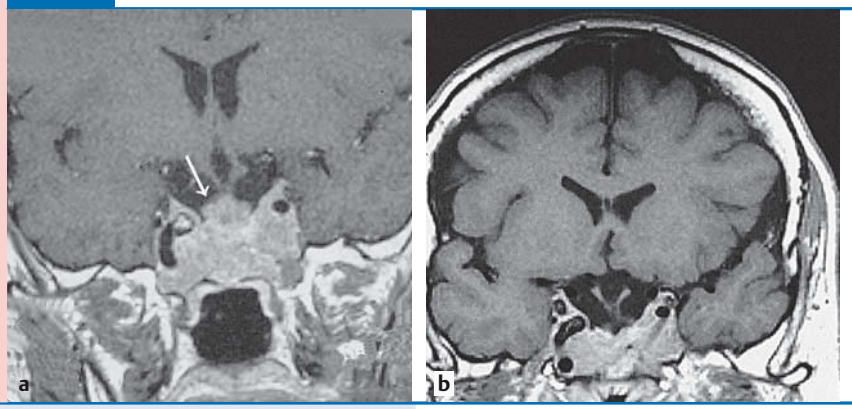
Indikationen für die **Operation** bei Makroprolaktinomen sind u. a. medikamentös nicht rasch beeinflussbare Tumoren mit Visuseinschränkungen.

H-1.5 Therapiealgorithmen bei Mikro- (a) und Makroprolaktinom (b)



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-1.6 MRT-Darstellung eines Makroprolaktinoms vor (a) und während der Behandlung (b) mit einem Dopaminagonisten



a Die koronare Projektion des MRT-Bildes zeigt ein bis zum Chiasma opticum reichendes blumenkohlartiges Hypophysenadenom vor Therapiebeginn.
b Deutliche Regression des Tumors bereits nach 2-monatiger Therapie mit einem DA.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Auftreten akuter Hirndruckzeichen (z. B. starke Kopfschmerzen, Bewusstseinseinsteintrübung), Hirnnervenlähmungen bzw. Doppelbildern nach Beginn einer Therapie mit DA kann eine Tumoreinblutung vorliegen, die eine sofortige Operation und die Gabe von Glukokortikoiden bei akuter sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz erforderlich macht.

Verlauf und Prognose: meist Normalisierung der Prolaktinspiegel durch DA bei Mikroadenomen.

Verlauf und Prognose: Bei Mikroprolaktinomen kann mit DA nahezu immer eine Normalisierung der Prolaktinspiegel erreicht werden; bei 80–100 % der Patientinnen normalisieren sich Zyklus und Ovulation und eine Schwangerschaft wird möglich.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei nicht therapiebedürftigen Mikroprolaktinomen sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Prolaktinspiegels zum frühzeitigen Erkennen eines Tumorwachstums unabdingbar.

Ein **Auslassversuch** der DA kann bei Mikroprolaktinomen nach 2–3 Jahren erfolgen. Zur Nachsorge s. Tab. **H-1.7**.

Auslassversuch: Ein versuchsweises Absetzen der DA kann bei Mikroprolaktinomen nach 2–3 Jahren erfolgen, sofern im genannten Zeitraum eine Normalisierung der Prolaktinspiegel erreicht wurde. Eine kurzfristige Kontrolle – anfangs monatlich – muss allerdings gewährleistet sein. Zur Nachsorge siehe Tab. **H-1.7**.

Akromegalie

Akromegalie

▶ Definition.

▶ Definition. Chronische Erkrankung mit vermehrter Bildung von Wachstumshormon (GH) durch Hypophysenadenome. Abhängig vom Manifestationsalter kommt es zur **Akromegalie** (beim Erwachsenen) oder zum **Gigantismus** (bei Erkrankungsbeginn vor Epiphysenschluss).

Epidemiologie: Wachstumshormonproduzierende Hypophysenadenome sind die zweithäufigsten endokrin aktiven Hypophysentumoren.

Epidemiologie: Wachstumshormonproduzierende Hypophysenadenome sind die zweithäufigsten endokrin aktiven Hypophysentumoren. Die Prävalenz beträgt ca. 50–70 Erkrankte/1Mio. Einwohner, die Inzidenz 3–4 Erkrankungen/1 Mio. Einwohner/Jahr.

Ätiopathogenese: ursächlich sind meist **Hypophysenadenome**, sehr selten extrahypophysäre GHRH-bildende Tumoren. **GH** wird schubweise sezerniert und vermittelt seine wachstumsstimulierende Wirkung indirekt durch Stimulation der Synthese von **Insulin-like Growth Factor 1** (IGF-1). GH beeinflusst direkt eine Reihe von Stoffwechselvorgängen (z. B. Förderung der Proteinsynthese).

Ätiopathogenese: Ursache des Wachstumshormonexzesses sind meist **monoklonale Hypophysenadenome**, sehr selten extrahypophysäre Tumoren, die Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH) bilden. **GH** wird schubweise und tageszeitabhängig sezerniert (am stärksten nachts). Die wachstumsfördernde Wirkung wird indirekt über Stimulation der Synthese von **Insulin-like Growth Factor 1** (IGF-1, Somatomedin C) vermittelt, das hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Die Serumspiegel von IGF-1 sind im Gegensatz zu GH während des ganzen Tages weitgehend konstant, da IGF-1 überwiegend an ein Trägerprotein gebunden ist. Weiterhin beeinflusst GH direkt eine Reihe von Stoffwechselvorgängen (z. B. Förderung des Einbaus von Aminosäuren in Proteine, Freisetzung freier Fettsäuren aus Fettzellen).

▶ Merke.

▶ Merke. GH wirkt **insulinantagonistisch**, d. h. die GH-Sekretion wird durch Hypoglykämie angeregt und durch raschen Blutzuckeranstieg (z. B. durch Nahrungsaufnahme) supprimiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Regulation der GH-Sekretion erfolgt primär durch zwei Hormone: GHRH stimuliert die Produktion und Freisetzung, Somatostatin (GHIH = Growth Hormone Inhibiting Hormone) wirkt hemmend. Eine Reihe von Parametern wirken modulierend auf die GH-Sekretion: sie wird z. B. durch Insulin, Aminosäuren, Stress, Schlaf und eine Hypoglykämie stimuliert, durch Glukose oder einen schlechten Ernährungszustand gehemmt. Die durch den GH-Exzess resultierende gesteigerte Bildung und Freisetzung von IGF-1 führt zu **pathologischem Wachstum** von **Skelett, Bindegewebe, Haut** und **inneren Organen**. Der Überschuss an GH führt zu Wasserretention und vermehrter Insulinresistenz.

Die GH-Sekretion wird in erster Linie durch zwei Hormone reguliert: **GHRH** wirkt stimulierend, **Somatostatin** hemmend. Der GH-Exzess bewirkt eine gesteigerte IGF-1-Produktion mit **pathologischem Wachstum** von **Skelett, Bindegewebe, Haut** und **inneren Organen** und eine **vermehrte Wasserretention**.

Klinik: Die Symptomatik ist abhängig vom Manifestationszeitpunkt der Erkrankung: vor dem Epiphysenschluss und damit vor Abschluss des Längenwachstums resultiert ein **Gigantismus** mit einer Körpergröße > 2 m. Bei Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter kommt es zu **Akro**- und **Viszeromegalie** mit schleichender Entwicklung der Symptome. Dies führt dazu, dass die Erkrankung gewöhnlich erst in fortgeschrittenem Stadium, durchschnittlich nach ca. 5–7 Jahren, diagnostiziert wird (Abb. **H-1.7**). Besonders auffällig sind dann die **Veränderungen im Gesicht und am Skelett**. Die Patienten weisen aufgrund des appositionellen Knochenwachstums die namensgebende Vergrößerung der Akren auf (**Akromegalie**). Die Verdickung von Bindegewebe und Haut (**Pachydermie**) führt zudem zur Vergröberung der Gesichtzüge bzw. von Händen und Füßen. Durch das Wachstum von inneren Organen (Zunge, Darm, Herz, Nieren) entwickelt sich die **Viszeromegalie.** Die Vergrößerung des Herzens ist häufiger Folge des Hypertonus als der durch den Wachstumsexzess induzierten Kardiomegalie. Bei den Patienten besteht ein **deutlich erhöhtes Risiko, an Kolontumoren** (Adenome und Karzinome) zu erkranken (Tab. **H-1.5**).

Klinik: Die Symptomatik ist abhängig vom Manifestationszeitpunkt der Erkrankung: Vor dem Epiphysenschluss resultiert ein **Gigantismus**, im Erwachsenenalter **Akro**- und **Viszeromegalie, Pachydermie**. Zu Leitsymptomen siehe Abb. **H-1.7** und Tab. **H-1.5**.

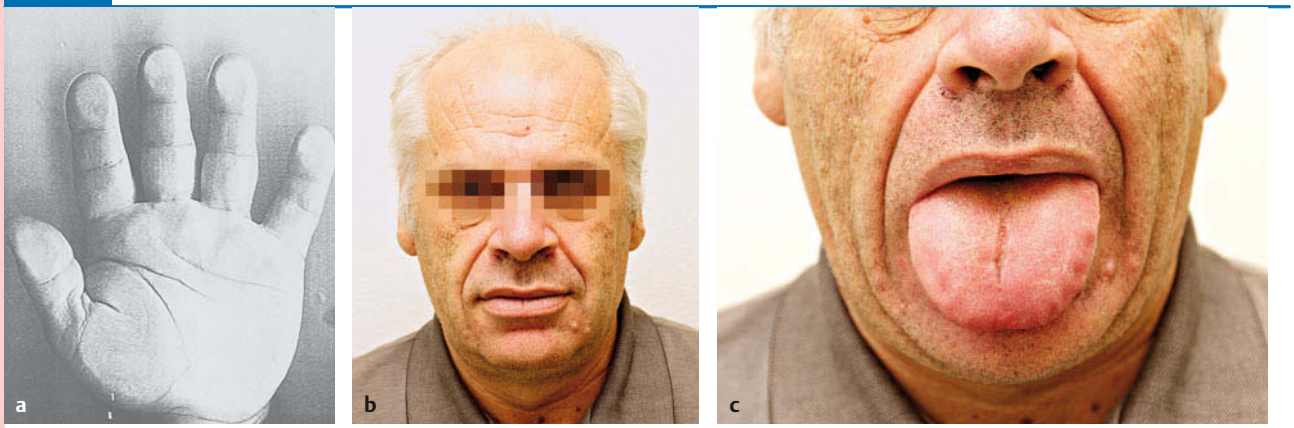
H-1.5 Leitsymptome bei Akromegalie

Leitsymptom	Häufigkeit (ca. %)	Ursache
allgemeine Beschwerden		
▪ Müdigkeit, Lethargie	90	
▪ vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)	60–90	
▪ Kopfschmerzen	70	Wachstum des STH-produzierenden Tumors
▪ Gesichtsfeldeinschränkungen	20	Wachstum des Tumors nach supraselläre
▪ bei Frauen: Zyklusstörungen	45	Zerstörung gonadotropinbildender Zellen durch den Tumor
▪ bei Männern: Abnahme der Libido	50	
Vergrößerung der Akren:		appositionelles Knochenwachstum:
▪ Kopf: Vergröberung der Gesichtszüge, Wachstum des Unterkiefers	100	Verdickung der Schädelknochen, Vergrößerung der Sinus frontales mit Hervortreten der supraorbitalen Knochenwülste, Wachstum des Unterkiefers nach vorn und kaudal, Wachstum aller Hautschichten (Pachydermie), Zahnfehlstellung, Malokklusion
▪ Hände und Füße: Zunahme des Ringfingerumfangs, von Handschuh- und Schuhgröße; Karpaltunnelsyndrom	100	periostale Verdickung der Knochen, Pachydermie, Wasserretention
▪ Arthrosis deformans der großen Gelenke	40	Knorpelwachstum in den großen Gelenken
Viszeromegalie		allgemeines Wachstum innerer Organe durch Stimulation der IGF-I-Bildung durch den GH-Exzess (z. B. Zunge vergrößert = Makroglossie, Darm, Herz, Nieren, Schilddrüse) Die typische tiefe, kloßige Sprache ist durch das Wachstum des Kehlkopfs, die Verdickung der Stimmbänder und die Makroglossie bedingt.
Schlafapnoe-Syndrom (SAS)	60	Makroglossie und Verdickung der Weichteilstrukturen im Nasen-Rachen-Raum
pathologische Glukosetoleranz	25–70	Insulinresistenz infolge exzessiv erhöhter GH-Spiegel
Hypertonus	35	Folge des Wachstums des linken Herzventrikels und einer vermehrten renalen Natriumrückresorption
erhöhtes Risiko, an Kolontumoren zu erkranken	35	möglicherweise Folge des chronischen GH-IGF-I-Exzesses

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-1.7 Klinische Zeichen bei Akromegalie



a Hand eines Patienten mit Akromegalie. Die mithilfe eines Fotokopierers angefertigte Abbildung zeigt die breiten und groben Hautleisten und Handlinien der spatenförmig vergrößerten Hand besonders plastisch.
b 54-jähriger Patient mit Akromegalie. Beachte die typischen Befunde: Vergröberte Gesichtszüge, prominente Nasolabialfalte und Unterlippe.
c Makroglossie: Die Zunge ist deutlich vergrößert. (aus: Spinas G., Fischli S.: Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme; 2011)

Die häufigsten Beschwerden sind **Hyperhidrose**, **Parästhesien** im Bereich von Händen und Füßen, **Müdigkeit**, **Kopfschmerzen** und **Arthralgien**.
Im **fortgeschrittenen Stadium** der Erkrankung entwickeln sich häufig Sehstörungen, Gesichtsfelddefekte sowie Symptome eines **Hypogonadismus**. Da ca. 15–20 % der Adenome zusätzlich Prolaktin sezernieren, kann auch eine **Hyperprolaktinämie** vorliegen.

Die häufigsten Beschwerden sind **Hyperhidrose** (vermehrtes Schwitzen), **Parästhesien** im Bereich der Hände (Karpaltunnelsyndrom) und Füße, **Müdigkeit**, **Lethargie**, **Kopfschmerzen** und **Arthralgien**.
Im **fortgeschrittenen Stadium** kann es infolge der zunehmenden Tumormasse zu **Sehstörungen** und **Gesichtsfelddefekten** kommen (supraselläre Ausbreitung des Tumors). Weiter entwickeln sich häufig Symptome des **Hypogonadismus:** bei Frauen **Zyklusstörungen** oder Auftreten einer **sekundären Amenorrhö**, bei Männern **Libido- und Potenzstörungen.** Zugrunde liegt eine Zerstörung gonadotropinbildender Hypophysenzellen durch das GH-produzierende Adenom. Da ca. 15–20 % der GH-produzierenden Adenome zusätzlich Prolaktin sezernieren und ggf. durch Druck auf den Hypophysenstiel den prolaktininhibierenden Dopamintransport beeinträchtigen, kann auch eine **Hyperprolaktinämie** resultieren.
Die direkten Stoffwechselwirkungen des Hormons manifestieren sich klinisch in erster Linie in Form von Störungen des Glukosestoffwechsels: bei ca. 25 % der Betroffenen findet sich ein **Diabetes mellitus**, bei ca. 10 % eine **pathologische Glukosetoleranz**.

Die wichtigsten Stoffwechselveränderungen sind **Diabetes mellitus** bzw. **pathologische Glukosetoleranz**.

Diagnostik: Verdachtsdiagnose mittels Anamnese und klinischem Befund. Diagnosesicherung durch Nachweis von GH-Exzess und Bildgebung mittels MRT.

Ermittlung des GH-Exzesses anhand des Serumspiegels von IGF-1.

Die Bestimmung von **GH** im Serum als Einzelparameter ist ungeeignet, da die Werte von einer Reihe exogener und endogener Faktoren beeinflusst werden.

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose kann aufgrund der Anamnese und des typischen klinischen Befundes gestellt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt durch den laborchemischen Nachweis des GH-Exzesses sowie mittels bildgebender Verfahren (MRT).
Der **wichtigste Suchparameter** ist der Serumspiegel von IGF-1, der praktisch immer erhöht ist.
Die Bestimmung von **GH** (S. 747) im Serum als Einzelparameter ist für die Diagnose ungeeignet, da eine Reihe von Faktoren (z. B. Stress) die GH-Sekretion stimulieren, andererseits selbst niedrige GH-Basalwerte (1–3 ng/ml) eine Akromegalie in den Anfangsstadien nicht ausschließen. Im Gegensatz zu GH hat IGF-1 eine lange Halbwertszeit, seine Serumspiegel fluktuieren daher erheblich weniger als die von GH. Schließlich spiegeln die IGF-1-Werte die GH-Aktivität im Gewebe direkt wider.

► Merke.

► Merke. Die Diagnose des Wachstumshormonexzesses erfolgt am einfachsten und sichersten durch die GH-Bestimmung unter Glukosebelastung (oraler Glukosetoleranztest): Beim Gesunden fallen die GH-Werte nach Gabe von 75 g Glukose auf Werte < 1 ng/ml. Bei Akromegalie lassen sie sich nicht < 1 ng/ml supprimieren, ein paradoxer Anstieg ist möglich.

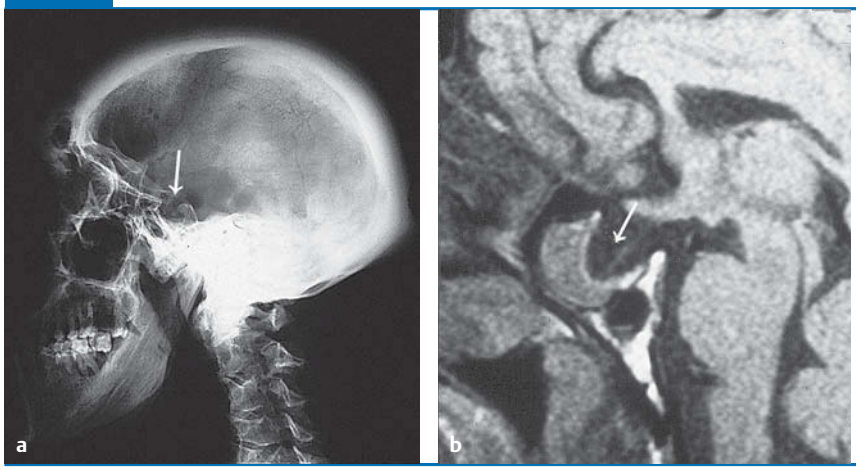
Weiterhin Diagnostik der übrigen Hypophysenfunktion und Perimetrie.

Das GH-sezernierende Hypophysenadenom lässt sich praktisch immer mittels **MRT** nachweisen (Abb. **H-1.8**).

Weiterhin werden die Hypophysenpartialfunktionen (Achsendiagnostik) zur Erfassung ihrer verbliebenen Reservekapazität bestimmt und eine Perimetrie durchgeführt.
Der Tumor lässt sich praktisch immer mittels **MRT** nachweisen, da die Diagnose im Durchschnitt erst 5–8 Jahre nach Auftreten der Erkrankung gestellt wird und somit in den meisten Fällen große Adenome vorliegen (Abb. **F-1.8**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-1.8 Radiologische Befunde bei Akromegalie



a Seitliches Röntgenbild des Schädels. **Vergrößerte Sella turcica**.
b Die sagittale Projektion der Hypophyse im MRT zeigt ein großes, konkav eingedelltes **Hypophysenadenom** (→), das zur Ausweitung der Sella geführt hat.

Differenzialdiagnose: Bei Patienten mit **GH-Exzess ohne neuroradiologischen Adenomnachweis** oder mit uniform vergrößerter Hypophyse (Hyperplasie), muss an die (sehr seltene) **ektope GH-** oder **GHRH-Bildung** gedacht werden. Auch im Rahmen eines **MEN-I-Syndroms** (S. 838) kann eine Akromegalie auftreten.
Beim sog. **Akromegaloid** handelt es sich um **konstitutionelle Eigenarten des Phänotyps**, die Symptomen der Akromegalie ähneln können (z. B. Prognathie, grobe Gesichtszüge). Im Gegensatz zur Akromegalie sind bei Akromegaloiden z. B. anhand von Fotos im Verlauf von Jahren keine wesentlichen Veränderungen festzustellen; ein GH-Exzess besteht nicht.

Therapie: Therapeutisch werden folgende Ziele verfolgt: Besserung der klinischen Symptome, Normalisierung der GH- und IgF-I-Spiegel, Resektion bzw. Reduktion des Tumors und Erhalt der Hypophysenpartialfunktionen (s. Tab. **H-1.8**).

- **Operation:** Die potenziell kurative transnasale transsphenoidale mikrochirurgische Resektion des Adenoms ist bei der Mehrzahl der Patienten die **Therapie der Wahl**. Große Adenome mit erheblicher supra- oder parasellärer Ausdehnung müssen durch Kraniotomie oder einen transfrontalen Zugang entfernt werden. Adenome, die in den Sinus cavernosus infiltrieren, sind chirurgisch nicht kurativ resezierbar. Die häufigsten Komplikationen der Operation sind Liquorfistel, HVL-Insuffizienz, Meningitis und permanenter Diabetes insipidus
- **Strahlentherapie:** Sie ist bei inoperablen Patienten oder unzureichendem Operationserfolg indiziert. Abhängig von den GH-Konzentrationen im Serum tritt die Wirkung jedoch erst nach Monaten bis Jahren ein. Im Rahmen der **konventionellen externen Strahlentherapie** wird die Hypophysenregion im Zeitraum von 4–6 Wochen bestrahlt. Die **„Radiochirurgie"** ermöglicht eine gezieltere Bestrahlung des Tumors und somit eine Schonung des gesunden Umgebungsgewebes. Hierbei wird der Tumor zunächst mittels stereotaktischer Verfahren präzise lokalisiert. Anschließend wird er fokussiert und in einer Sitzung einer hohen Strahlendosis (150 Gy) ausgesetzt (z. B. Behandlung mit „Gamma-Knife"). Dieses Verfahren ist jedoch nur bei kleineren Tumoren (< 4–5 cm Durchmesser) mit ausreichendem Abstand (≥ 5 mm) zum Chiasma opticum möglich.
- **medikamentöse Therapie:** Die medikamentöse Hemmung der GH-Sekretion oder -Wirkung ist indiziert bei Ablehnung der Operation, Inoperabilität, unzureichendem Operationserfolg und als überbrückende Maßnahme nach Strahlentherapie (Tab. **H-1.6**).

▶ Merke. Häufig resultiert nach ablativer Therapie ein zumeist partieller Hypopituitarismus (HVL-Insuffizienz): post-OP bei ca. 10–20 % der Patienten, 10 Jahre nach Radiotherapie bei ca. 50–80 %. Eine regelmäßige Nachsorge ist somit unerlässlich, um ggf. einen Hormonausfall zu diagnostizieren und entsprechend zu substituieren (s. „Nachsorge", Tab. **H-1.7**).

Differenzialdiagnose: ektope GH- oder **GHRH-Bildung** (sehr selten), **MEN-I-Syndrom** (S. 838).

Beim sog. **Akromegaloid** handelt es sich um **konstitutionelle Eigenarten des Phänotyps** ohne GH-Exzess, die Symptomen der Akromegalie ähneln können.

Therapie: Ziele sind eine Besserung der Symptomatik, Normalisierung der GH- und IGF-I-Spiegel und Tumorentfernung bzw. -reduktion (s. Tab. **H-1.8**).

- **Operation: Therapie der Wahl** ist meist die transsphenoidale Tumorresektion. Entfernung großer Adenome mit supra- oder parasellärer Ausdehnung durch Kraniotomie.
- **Strahlentherapie:** bei inoperablen Patienten oder bei unzureichendem Erfolg der Operation. Die Wirkung der Strahlentherapie tritt erst nach Monaten bis Jahren ein. Eine gezieltere Bestrahlung des Tumors ist mit der **„Radiochirurgie"** nach stereotaktischer Lokalisierung möglich. Voraussetzung: kleinere Tumoren (< 4–5 cm Durchmesser) mit Abstand von ≥ 5 mm zum Chiasma opticum.
- **medikamentöse Therapie:** z. B. bei Ablehnung der Operation oder unzureichendem Operationserfolg (Tab. **H-1.6**).

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-1.6 Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Medikament	Beispiele	Wirkmechanismus/Wirkung
Dopaminagonisten	Quinagolid, Cabergolin	Therapieerfolg in ca. 20–25 % d. F.; Verminderung der GH-Sekretion (selten Normalisierung). Vorteilhaft sind die orale Applikation und der niedrige Preis.
Somatostatin-analoga	Octreotid (Sandostatin)	bei ca. 65 % der Patienten; Senkung der GH-Spiegel mit häufig erheblicher Besserung der Symptomatik; gelegentlich Schrumpfung des Adenoms. Dosierung: 3 × 50 –3 × 100 (selten bis 3 × 200) µg s. c./d
	Lanreotid (Somatuline Autogel), Octreotid, (Sandostatin LAR, = long acting release)	bei Wirksamkeit und Verträglichkeit der Octreotidtherapie Gabe lang wirksamer Depotpräparate: in 4-wöchentlichem Abstand (Lanreotide 60–120 mg) oder alle 4 Wochen (Octreotid, Sandostatin LAR, 20–40 mg) i. m.
	Pasireotid	neueres Somatostatinanalogon, bindet mit sehr hoher Affinität an den Somatostatinrezeptor Subtyp 5 (SSTR5)
Wachstumshormon-Antagonisten	Pegvisomant (Somavert)	Biosynthetisch hergestelltes Wachstumshormon-Analogon, bindet mit höherer Affinität als natürliches GH an GH-Rezeptoren. Blockade der biologischen GH-Wirkung durch Verhinderung der Dimerisierung der GH-Rezeptoren. Überprüfung der Wirkung durch IGF-1-Bestimmung (Normalisierung bei nahezu 100 % der Behandelten). Einsatz bei Unverträglichkeit/Unwirksamkeit gegen eine Therapie mit Somatostatinanaloga bzw. als Kombinationstherapie mit Somatostatinanaloga.

H-1.7 Nachsorge bei endokrin aktiven Hypophysentumoren

Tumor	Kontrollintervalle*	Kontrollparameter		Perimetrie*	MRT*
		Klinik	Labor		
Prolaktinom	▪ bis zur Prolaktinnormalisierung 4-wöchentlich, danach alle 3 bzw. 6 Monate ▪ Schwangerschaft: 1–3-monatlich	▪ Galaktorrhö ▪ Zyklus ▪ sekundäre Geschlechtsmerkmale ▪ Visus ▪ Libido	▪ Prolaktin, ggf. Östradiol/Testosteron i. S.	▪ nur bei Makroprolaktinomen jährlich, bei Schwangerschaft 1–3-monatlich	▪ anfangs jährlich
Akromegalie	▪ postoperativ nach 1 ½, 3, 6 Monaten, dann jährlich	▪ Hyperhidrose ▪ Umfang Ringfinger ▪ Schuhgröße ▪ Karpaltunnelsyndrom ▪ Arthropathie ▪ sekundäre Geschlechtsmerkmale ▪ Zyklus ▪ Blutdruck ▪ Koloskopie** ▪ Echokardiografie	▪ IGF-1, ggf. OGTT-Test mit GH-Bestimmung, Plasmaglukose, HbA1c	▪ jährlich	▪ jährlich, bei normalen Somatomedin-(IgF-1) und GH-Werten längere Intervalle, Kontrolle bei Anstieg
Morbus Cushing (meist durch Mikroadenom des HVL)	▪ wie bei Akromegalie	▪ Habitus: Gesicht und Fettverteilung ▪ Hirsutismus ▪ Ödeme ▪ Blutdruck ▪ Knochenschmerzen	▪ freies Kortisol im 24-h-Urin, ggf. simultane Bestimmung von ACTH und Kortisol im Serum ▪ Dexamethason-Kurztest (Kortisol im Serum nach Suppression mit 1 mg Dexamethason) ▪ Speichelkortisol (23:00 Uhr)	▪ jährlich	▪ anfangs jährlich, bei normalen Kortisolspiegeln längere Intervalle, Kontrolle bei Anstieg

* Richtwerte bei stabilem Verlauf. Die Intervalle hängen von der individuellen Ausgangslage ab.
** Bei allen Patienten bei Diagnosestellung und danach in regelmäßigen Abständen, v. a. auch bei nicht ausreichend kontrollierter GH-Sekretion und Patienten > 50 Jahren.

Prognose: abhängig von der Größe des Adenoms und der Erkrankungsdauer. Die relative Überlebensrate ist bei Akromegalie im Vergleich zur Normalbevölkerung **reduziert** (frühzeitige Behandlung!).

Nachsorge: siehe Tab. **H-1.7**.

Prognose: Sie ist abhängig von der Größe des Hypophysenadenoms und der Erkrankungsdauer. Die **relative Überlebensrate** von Patienten mit Akromegalie ist im Vergleich zur Normalbevölkerung **reduziert**. Hauptursachen hierfür sind kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen infolge von Bluthochdruck und Diabetes mellitus (frühzeitige Behandlung!) sowie das gehäufte Auftreten maligner Tumoren (regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen wie die Koloskopie sind indiziert).

Nachsorge: siehe Tab. **H-1.7**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Morbus Cushing

Siehe Kap. Peripheres Cushing-Syndrom (S. 824).

Therapie und Nachsorge endokrin aktiver Hypophysentumoren

Siehe Tab. **H-1.8**.

H-1.8 Therapie endokrin aktiver Hypophysentumoren – Übersicht

Prolaktinom	Akromegalie	Morbus Cushing
▪ **Dopaminagonisten (DA)** ▪ bei fehlendem Ansprechen auf DA oder Unverträglichkeit: **Operation** ▪ bei Inoperabilität: **Strahlentherapie**	▪ **Operation** ▪ bei Inoperabilität: **Strahlentherapie** oder **medikamentöse Therapie** (Somatostatinanaloga, Wachstumshormon-Antagonisten, DA)	▪ **Operation des Hypophysenadenoms** ▪ bei nicht ausreichendem Operationserfolg: **Strahlentherapie** bis zum Einsetzen des Therapieerfolges (Kinder nach ca. 3, Erwachsene nach ca. 12–18 Monaten); **überbrückend medikamentöse Therapie** mit Adrenokortikolytika (Mitotane) oder Glukokortikoid-Syntheseblocker (Ketoconazol, Metyrapon); bilaterale Adrenalektomie. Neuere Therapiemöglichkeit: Pasireotid (Somatostatin-Analogon)

Erkrankungen des HVL mit Hormondefizit

▶ **Synonym.** Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (HVL-Insuffizienz), Hypopituitarismus

▶ **Definition.** Erkrankungen der Hypophyse, die zu einem partiellen Ausfall einzelner Teilfunktionen oder zum kompletten Ausfall der Sekretion adenotroper Hormone führen können.

Ätiologie: Zugrunde liegende Ursachen der Erkrankungen sind: Tumoren (z. B. Kraniopharyngeom), Entzündungen (auch Autoimmunhypophysitis), vaskuläre und granulomatöse Erkrankungen, Traumen, Operationen, Sheehan-Syndrom (HVL-Insuffizienz durch postpartale Nekrose; heute sehr selten), Hämochromatose, Empty-Sella-Syndrom (S. 754) und Bestrahlungen im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus. Gelegentlich bleibt die Ursache jedoch unbekannt.

Einteilung und Pathogenese: Man unterscheidet **partielle Formen** der HVL-Insuffizienz (Beeinträchtigung der Sekretion von einem oder mehreren Hypophysenhormonen) von der **kompletten** HVL-Insuffizienz (Panhypopituitarismus = Ausfall aller HVL-Hormone). Der Ausfall des HHL ändert die klinische Symptomatik nicht wesentlich, da der Diabetes insipidus primär durch den Ausfall hypothalamischer Zentren bedingt ist. Bei Progredienz der Erkrankung von der partiellen zur kompletten Form fallen die Hormone in einer charakteristischen Sequenz aus. Zunächst werden vermindert **GH** und **Gonadotropine** (LH, FSH) sezerniert; danach fallen **TSH** und **ACTH** aus. Mit Ausnahme des Sheehan-Syndroms (s. Abb. **H-1.9**) ist die Prolaktinsekretion selten beeinträchtigt.

Klinik: siehe Abb. **H-1.9**.

▶ **Merke.** Die klinische Symptomatik hängt vom Ausfall der Partialfunktionen und dem Erkrankungszeitpunkt ab. Fällt die Sekretion des Wachstumshormons bereits vor der Pubertät aus, ist ein **(hypophysärer) Minderwuchs** die Folge (Details s. Lehrbücher der Pädiatrie). Bei isoliertem Gonadotropinausfall vor der Pubertät bleibt die Geschlechtsreife aus – und es kann ein eunuchoider Großwuchs resultieren, z. B. beim Kallmann-Syndrom. Nach der Pubertät kommt es zum **Hypogonadismus**.

Erste Symptome sind bei der Frau **Zyklusstörungen**, während Männer über **Libidoverlust** berichten. Bei der postpartalen Hypophyseninsuffizienz (Sheehan-Syndrom) ist das Versiegen der Laktation ein Frühsymptom (**Agalaktie**). Die Mindersekretion bzw. der Ausfall von TSH führt zur **sekundären Hypothyreose**, der Verlust der ACTH-Sekretion zur **sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz**.

Morbus Cushing

Siehe Kap. Peripheres Cushing-Syndrom (S. 824).

Therapie und Nachsorge endokrin aktiver Hypophysentumoren

Erkrankungen des HVL mit Hormondefizit

▶ Synonym.

▶ Definition.

Ätiologie: Ursache sind Tumoren, Entzündungen, vaskuläre und granulomatöse Erkrankungen, Traumen, Sheehan-Syndrom, Syndrom der leeren Sella (S. 754) und Bestrahlungen im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus.

Einteilung und Pathogenese: Man unterscheidet die **partielle** (verminderte Sekretion von einem oder mehreren HVL-Hormonen) von der **kompletten** Form (Panhypopituitarismus = Ausfall aller adenotropen Hormone).

Klinik: siehe Abb. **H-1.9**.

▶ Merke.

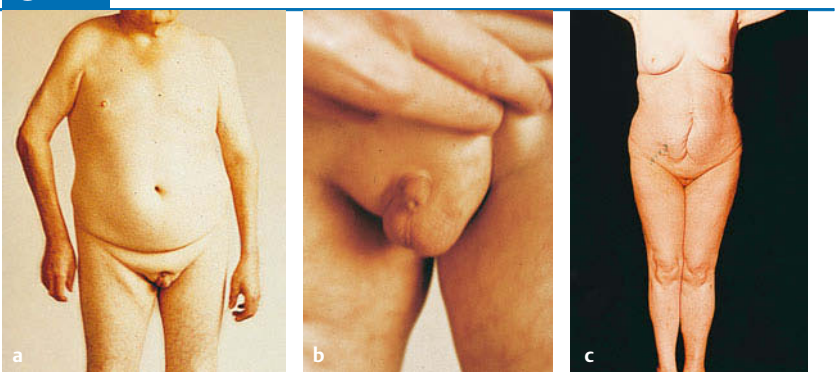
Erste Symptome sind bei der Frau **Zyklusstörungen**, beim Mann **Libidoverlust**. Der Ausfall von TSH führen zur **sekundären Hypothyreose**, der Verlust der ACTH-Produktion zur **sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-1.9

H-1.9 Habitus bei HVL-Insuffizienz



a Komplette HVL-Insuffizienz (Panhypopituitarismus). 47-jähriger unbehandelter Patient mit Kleinwuchs infolge des Wachstumshormonausfalls (Ausfall aller HVL-Hormone vor der Pubertät). Hypogonadismus aufgrund fehlender Gonadotropinsekretion (unterentwickeltes Genitale, vollständig fehlende Sekundärbehaarung, Nebenbefund: Madelung-Deformität des rechten Arms).
b Folge des Ausfalls von ACTH ist eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Aufgrund der fehlenden adrenalen Androgenproduktion keine Axillar- und Pubesbehaarung. Die sog. ambisexuellen Haare finden sich beim Erwachsenen beiderlei Geschlechts; zu ihrem Wachstum genügt die im Vergleich zum Hoden niedrigere Androgenproduktion der Nebennieren.
c Postpartale HVL-Insuffizienz (Sheehan-Syndrom). Ausfall aller HVL-Hormone. Blasses Hautkolorit, vollständig fehlende Sekundärbehaarung. Zustand vor Behandlung.

Typisches Bild bei **Panhypopituitarismus:** Bei den **teilnahmslosen und müden Patienten** ist die **Haut trocken**, dünn, zart und **kühl** und erscheint alabasterfarben (Pigmentmangel). Die **Pubes-, Axillar- und Körperbehaarung ist spärlich** oder fehlt. Bei Männern kommt es zusätzlich zum **Potenzverlust** und zum **Sistieren des Bartwuchses**. Der Blutdruck ist niedrig, es besteht eine **Neigung zur Hypoglykämie**.

Bei **Panhypopituitarismus** findet sich ein charakteristisches Bild: Die **Patienten** erscheinen **teilnahmslos und müde** (Mangel an Schilddrüsenhormonen, Kortikosteroiden und Sexualsteroiden). Die **Haut** ist **trocken, kühl**, dünn und zart (Folge des Wachstumshormonmangels sowie der hypophysär bedingten Hypothyreose). Der ACTH-Ausfall führt zu einem **Pigmentmangel** mit alabasterfarbener Haut, der besonders im Bereich der normalerweise stark pigmentierten Körperstellen (z. B. sonnenlichtexponierte Hautareale, Areolae mammae, Analbereich) ausgeprägt ist, bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (S. 827), sog. Morbus Addison, dagegen verstärkte Pigmentierung. Infolge Sistierens der adrenalen und gonadalen Androgensekretion fehlen die **Pubes-, Axillar-** und die grobe **Körperbehaarung**; bei Männern kommt es zusätzlich zum Potenzverlust und zum **Sistieren des Bartwuchses**. Der Blutdruck ist niedrig, es besteht eine **Neigung zur Hypoglykämie**.

Diagnostik: Anamnese und körperliche Untersuchung (Abb. **H-1.9**). Der klinische Befund ist abhängig von den ausgefallenen Zieldrüsen, z. B. findet man bei Verminderung oder Verlust der thyreotropen Achse Symptome der **Hypothyreose**.

Diagnosesicherung durch Bestimmung der endokrinologischen Laborparameter: Verminderung von **Gonadotropinen, Sexualsteroiden** (Östradiol, Testosteron), **ACTH** und **Kortisol, freiem Thyroxin (fT_4)** und **IGF-1**. **TSH** liegt meist inadäquat „normal" im Referenzbereich.

Diagnostik: Aufgrund des typischen Erscheinungsbildes lässt sich die Diagnose meist aufgrund der Anamnese und der körperlichen Untersuchung stellen (Abb. **H-1.9**). Die klinischen und endokrinologischen Befunde entsprechen dem Ausfall der Zieldrüsen (Schilddrüse: **Hypothyreose**, Nebennierenrinde: **Hypokortisolismus**, Gonaden: **Hypogonadismus**). Zusätzlich findet man ggf. eine **Agalaktie** (PRL-Mangel) und **Minderwuchs** (GH-Mangel).
Die Diagnosesicherung erfolgt durch Bestimmung der endokrinologischen Laborparameter: **Gonadotropine** und **Sexualsteroide** (LH, FSH, Testosteron bzw. Östradiol) im Serum sind bei Ausfall der gonadotropen Achse vermindert. Das **basale Kortisol** kann bei Ausfall der adrenokortikotropen Achse vermindert sein, zum sicheren Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz muss jedoch ein ACTH-Stimulationstest (S. 820) oder ein Insulinhypoglykämietest durchgeführt werden. Ist die thyreotrope Achse betroffen, ist das freie **Thyroxin (fT_4)** erniedrigt und das **TSH** meist inadäquat „normal" im Referenzbereich liegend. Dies ist Ausdruck des gestörten Feedbacks bei Hypophyseninsuffizienz. Bei einer Wachstumshormoninsuffizienz sind die **IGF-1**-Spiegel ebenfalls tief (ggf. Durchführung eines Insulinhypoglykämietests).

► Merke.

► Merke. Ein normales TSH schließt eine sekundäre Hypothyreose nicht aus. Besteht ein Verdacht auf eine Insuffizienz der thyreotropen Achse, muss fT_4 immer mitbestimmt werden.

Differenzialdiagnose: In Erwägung zu ziehen sind **Anorexia nervosa** und polyglanduläres Autoimmunsyndrom, PAS (S. 841).

Differenzialdiagnose: Eine **Anorexia nervosa** (S. 1436) kann mit einem **tertiären Hypogonadismus** einhergehen, es findet sich jedoch keine Hypothyreose, kein Hypokortisolismus und kein Verlust der Sexualbehaarung. Weiterhin ist ein **Polyglanduläres Autoimmunsyndrom (PAS)** auszuschließen: Autoimmunologische Vorgänge führen zum Funktionsverlu

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

märe Nebennierenrinden-(NNR)atrophie mit immunogen bedingter Thyreoiditis [Hashimoto-Thyreoiditis]). Die entsprechenden **adenotropen Hormone** sind beim PAS jedoch **erhöht**.

Therapie: Die Substitution der ausgefallenen adenotropen Hormone erfolgt mit Ausnahme des GH (und bei Fertilitätswunsch der Gonadotropine) durch die **Gabe der Zieldrüsenhormone**. Dabei erfolgt die Dosierung entsprechend dem klinischen Befund und der Kontrollparameter (Tab. **H-1.9**). Die **sekundäre NNR-Insuffizienz** wird mit **Hydrokortison** ausgeglichen. Wichtig ist es, die Patienten darauf aufmerksam zu machen, dass die Tagesdosis bei körperlichem Stress aller Art erhöht werden muss.

Therapie: Substitution der ausgefallenen adenotropen Hormone durch **Gabe der Zieldrüsenhormone** (Tab. **H-1.9**). Ausnahme sind GH und bei Fertilitätswunsch Gonadotropine. **Hydrokortison** zum Ausgleich der **sekundären NNR-Insuffizienz**.

▶ Merke. Im Gegensatz zur primären NNR-Insuffizienz (Morbus Addison) ist die zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoids nicht notwendig, da die Aldosteronsekretion in erster Linie durch das Renin-Angiotensin-System reguliert wird.

▶ Merke.

Schilddrüsenhormone werden erst nach Beginn der Substitutionsbehandlung mit Hydrokortison gegeben, da sie eine partielle NNR-Insuffizienz verschlimmern.

Gabe von Schilddrüsenhormonen nach Beginn der Hydrokortison-Substitution.

Notfallausweis: Jeder Patient sollte einen Notfallausweis erhalten, in dem folgende Informationen aufgeführt sind: Name und Adresse des Patienten und der behandelnden Ärzte, Diagnose(n), Art und Dosierung der zu substituierenden Hormone für die Alltagssituation. Bei Substitution mit Glukokortikoiden sollten zusätzlich Maßnahmen für die Stressadaptation genannt werden, wie z. B. Verhalten bei Erbrechen und Durchfall, ungewöhnlichen körperlichen Anstrengungen, Operationen und Notfallsituationen. Außerdem ist ein injizierbares Glukokortikoid (z. B. 100 mg Hydrokortison), das der Patient zusammen mit dem Notfallausweis immer bei sich tragen sollte, zu verschreiben.

Notfallausweis: Aufgeführt werden sollten Name und Adresse des Patienten und der behandelnden Ärzte, Diagnose(n), Art und Dosierung der zu substituierenden Hormone für die Alltagssituation. Bei Substitution mit Glukokortikoiden zusätzlich Maßnahmen für die Stressadaptation.

H-1.9 Substitutionstherapie bei HVL-Insuffizienz

fehlendes Hormon	Substitution	Dosierung	Kontrollparameter
ACTH	▪ Hydrokortison	▪ 20–30 mg/d verteilt auf 2 (3) Gaben (⅔ der Dosis morgens, Rest mittags und abends), z. B. 20/0/10 mg resp. 15/5/5 mg	▪ Gewicht, RR, Serumnatrium
TSH	▪ L-Thyroxin	▪ einschleichend dosieren: initial 50 µg, wochenweise Steigerung um 25–50 µg bis zur Therapieoptimierung: 100—200 µg 1 × /d	▪ Serum-T_4 (TSH zur Monitorisierung bei sekundärer Hypothyreose nicht geeignet.)
LH FSH	▪ **ohne Kinderwunsch:**		
	▪ **Mann:** Testosterondepotpräparat i. m. alternativ: Testosteron, transdermal	▪ z. B. Testosteronundecanoat, 1000 mg i. m., 1. Injektionsintervall nach 6 Wochen, danach alle 3 Monate ▪ 50 mg Testosterongel, 1 Beutel Gel/d ▪ Testosteronmembranpflaster, 2 × 5 mg/d	▪ sekundäre Geschlechtsmerkmale, Libido, Serum-Testosteron
	▪ **Frau:** zyklische Gabe eines Östrogen-Gestagen-Präparates	▪ 1 Tbl./d während 3 Wochen (Dosierung individuell unterschiedlich)	▪ sekundäre Geschlechtsmerkmale
	▪ **mit Kinderwunsch:** – beide Geschlechter hCG*-hMG**-Injektionen, Injektionen von rekombinantem FSH	▪ **Frau:** s. Lehrbücher der Gynäkologie	▪ **Mann:** Serum-Testosteron, Spermiogramm ▪ **Frau:** Östradiol im Serum, Sonografie des Ovars: Follikulogenese **Cave:** Überstimulierung
GH	▪ biosynthetisch hergestelltes humanes GH		
	▪ bei Kindern und Jugendlichen mit hypophysär bedingtem Minderwuchs	▪ 0,025–0,035 mg/kg KG/d	▪ Zunahme des Längenwachstums
	▪ bei ausgeprägtem GH-Mangel des Erwachsenen	▪ Beginn mit 0,15–0,3 mg/d (Erhaltungsdosis max. 1,0 mg/d)	▪ Besserung der Symptome, Normalisierung des IgF-1-Spiegels
Prolaktin	▪ keine Substitution notwendig		

* hCG: humanes Choriongonadotropin, ** hMG: humanes Menopausengonadotropin

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Verlauf und Prognose: Durch Hormonsubstitution kann eine Normalisierung der Belastbarkeit und der Lebenserwartung erreicht werden.

Verlauf und Prognose: Die Substitution der fehlenden peripheren Hormone bewirkt eine Normalisierung der Belastbarkeit und Lebensqualität und verhindert Zustände mit hormoneller Unterversorgung (z. B. Addisonkrise).

▶ Merke.

▶ Merke. Die Aufklärung des Patienten über Sinn und Wesen der Substitutionstherapie (Ersatz des Hormonmangels) ist wichtig für die Compliance und den Therapieerfolg. Mangelnde oder unzureichende Hormoneinnahme z. B. bei Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden und/oder L-Thyroxin kann schwerwiegende Folgen haben. Stresssituationen können dann ein lebensbedrohliches hypophysäres Koma (S. 754) auslösen.

Hypophysäres Koma

Hypophysäres Koma

▶ Definition.

▶ Definition. Akute Insuffizienz der adrenokortikalen und thyreotropen Achse, bedingt durch eine krisenhafte Stoffwechselentgleisung, verursacht durch den Ausfall der Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion.

Ätiopathogenese: Auslöser sind v. a. **Stresssituationen** bei Patienten mit chronischer HVL-Insuffizienz. Es kommt zur **krisenhaften Unterversorgung** des Organismus mit **Nebennierenrinden- (NNR)** und **Schilddrüsenhormonen**.

Ätiopathogenese: Das hypophysäre Koma ist selten. Am häufigsten wird es bei Patienten mit **chronischer HVL-Insuffizienz** vor Diagnose der Erkrankung beobachtet, ausgelöst durch **Stresssituationen** oder bei inadäquater Substitutionstherapie. Stresssituationen aller Art (z. B. fieberhafte Erkrankungen, Erbrechen, Durchfall oder bereits kleinere operative Eingriffe) führen zur **krisenhaften Unterversorgung** des Organismus **mit Nebennierenrinden- (NNR)** und **Schilddrüsenhormonen** und damit zur akuten Dekompensation. Weitere Auslöser sind Durchblutungsstörungen, eine postpartale Nekrose der Hypophse (Morbus Sheehan) sowie Einblutungen oder Nekrosen bei größeren Hypophysentumoren (Hypophysenapoplexie).

Klinik: in unterschiedlicher Ausprägung sowohl Symptome der **Addison-Krise** (ohne Pigmentierung) und des **Myxödemkomas**. Typische Symptome sind **Adynamie, Hypotonie, Bradykardie, Hyponatriämie, Hypothermie** und **Bewusstseinsstörungen**. Ggf. Tod durch **Herz-Kreislauf-Versagen**.

Klinik: Das Krankheitsbild kann in unterschiedlicher Ausprägung sowohl Symptome der **akuten Addison-Krise** (allerdings ohne Pigmentierung) und des **Myxödemkomas** aufweisen. Typische Symptome sind **Adynamie, Hypotonie, Bradykardie, Hyponatriämie, Hypothermie** sowie **Bewusstseinsstörungen**. Die Patienten werden schläfrig, stuporös und schließlich komatös. Weiterhin können wächserne Hautblässe und Zeichen des Hypogonadismus vorliegen. Unbehandelt führt die schwere Stoffwechselentgleisung infolge **Herz-Kreislauf-Versagens** zum Tod.

Diagnostik: Kortisol, ACTH, freie SD-Hormone, TSH, Glukose und Natrium sind erniedrigt.

Diagnostik: Kortisol, ACTH und freie Schilddrüsenhormone sind im Blut erniedrigt oder nicht messbar. Das Kortisol kann durch Gabe von ACTH nicht stimuliert werden. Häufig besteht eine Hyponatriämie und die Tendenz zur Hypoglykämie.

Therapie: sofortige Behandlung der lebensbedrohlichen Situation. Nach Asservierung von Blutproben für die Labordiagnostik, i. v. Substitution von **Hydrokortison**. Zur Korrektur von Volumendefizit und Hypoglykämie Infusion isotoner Kochsalz- und Glukoselösung. Bei Hypothyreose am ersten Tag zusätzlich L-Thyroxin als Bolus i. v.

Therapie: Die lebensbedrohliche Situation (internistischer Notfall!) muss sofort behandelt werden. Nach der Asservierung von Blutproben für die diagnostisch beweisenden Laboruntersuchungen werden Glukokortikoide parenteral substituiert. Man gibt sofort 100 mg **Hydrokortison** i. v. im Bolus, anschließend in den ersten 24 h kontinuierlich 100–200 mg per infusionem. Nach Stabilisierung des Zustandes wird die Dosis reduziert. Zur Korrektur des Volumendefizits und der Hypoglykämie werden isotone Kochsalz- und Glukoselösung infundiert. Außerdem werden bei Vorliegen einer Hypothyreose am ersten Tag 500 µg **L-Thyroxin** als Bolus i. v. substituiert. Die weiteren intensivmedizinischen Maßnahmen erfolgen gemäß den für die Addison-Krise (s. Tab. **H-4.8**) und das Myxödemkoma (S. 783) genannten Richtlinien.

Syndrom der leeren Sella

Syndrom der leeren Sella

▶ Synonym.

▶ Synonym. Empty-Sella-Syndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Die Hypophyse ist infolge eines nach intrasellär reichenden liquorgefüllten Divertikels des Subarachnoidalraums nach unten und dorsal zusammengedrückt. Die Sella ist normal groß oder ballonförmig aufgeweitet.

Ätiopathogenese: Gewebeschwäche des Diaphragma sellae (am häufigsten) und Erkrankungen mit konsekutiver Verkleinerung des Hypophysenvolumens.

Ätiopathogenese: Häufigste Ursache ist eine angeborene Gewebeschwäche des Diaphragma sellae. Auch Erkrankungen, die mit einer Schrumpfung des Hypophysenvolumens einhergehen (z. B. Atrophie, Infarkte, Nekrose von Hypophysentumoren und Bestrahlungen) führen zu einem Empty-Sella-ähnlichen Syndrom.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Häufig handelt es sich um einen radiologischen **Zufallsbefund** im Rahmen von CT- oder MRT-Untersuchungen des Gehirns ohne Auftreten von klinischen Symptomen. Gelegentliche Beschwerden sind **Kopfschmerzen**, **Rhinorrhö** und **Visusstörungen** (durch Sog auf die Nn. optici, wodurch diese gezerrt oder geknickt werden).

Diagnostik: Diagnosestellung mittels **MRT**. Bei Beeinträchtigung der Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse findet sich eine **(Begleit-)Hyperprolaktinämie**. Selten kommt es zu einer meist partiellen HVL-Insuffizienz.

Therapie: Bei Visusstörungen (S. 755) mikrochirurgische Entlastung durch Ausfüllen des Hohlraumes mit Knochenlamellen. Bei HVL-Insuffizienz Substitution der entsprechenden Hormone.

Klinik: Meist radiologischer **Zufallsbefund**. Gelegentliche Symptome sind **Kopfschmerzen**, **Rhinorrhö** und **Visusstörungen**.

Diagnostik: Diagnosestellung mittels **MRT**. Teilweise besteht eine **Begleithyperprolaktinämie**. Selten kommt es zur HVL-Insuffizienz.

Therapie: bei Visusstörungen mikrochirurgische Therapie; bei HVL-Insuffizienz Substitution der entsprechenden Hormone.

Kraniopharyngeom

Epidemiologie: Ca. 5–10 % der intrakranialen Tumoren sind Kraniopharyngeome.

Ätiopathogenese: Die zumeist zystischen und verkalkten Tumoren (Abb. **H-1.10**) entwickeln sich aus Resten der Rathke-Tasche (nach kranial reichende Ausstülpung des Oropharynx, aus der sich während der Embryogenese der HVL entwickelt). Sie sind zumeist parasellär, nur zu 15 % intrasellär lokalisiert. Die Tumoren manifestieren sich während der Kindheit (Manifestationsgipfel ca. 6.–14. LJ) oder im Erwachsenenalter.

Kraniopharyngeom

Epidemiologie: ca. 5–10 % der intrakranialen Tumoren.
Ätiopathogenese: Entwicklung der Tumoren aus Resten der Rathke-Tasche. Die Tumoren manifestieren sich meist in der Kindheit (Manifestationsgipfel 6.–14. LJ).

H-1.10 **Kraniopharyngeom**



Die transversale Aufnahme des CT zeigt einen großen, verkalkten, die Hypophyse zerstörenden, nach suprasellär reichenden Tumor (→).

H-1.10

Klinik: Beim Erwachsenen verursachen die Tumoren **Sehstörungen, Kopfschmerzen**, Verminderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit sowie Symptome des Hypogonadismus. Eine Hyperprolaktinämie findet sich bei ca. ⅓ der Patienten (Prolaktinspiegel meist ≤ 150 ng/ml). **Gelegentlich** wird ein zentraler **Diabetes insipidus** (S. 757) und/oder eine **Hypophyseninsuffizienz** beobachtet. Ein zusätzliches Symptom beim Heranwachsenden ist die **Wachstumsstörung** und das Ausbleiben der Pubertät bzw. eine Pubertas tarda. Große supraselläre wachsende Tumoren führen zum Hydrocephalus occlusivus.

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird mittels MRT oder CT (Abb. **H-1.10**) gesichert. Therapie der Wahl ist die Tumorentfernung. Zur Substitutionstherapie s. HVL- bzw. HHL-Insuffizienz s. Tab. **H-1.9**.

Klinik: Sehstörungen, Kopfschmerzen, Verminderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Symptome des Hypogonadismus, gelegentlich **Hypophyseninsuffizienz** und/oder **Diabetes insipidus** (S. 757). Beim Heranwachsenden: **Wachstumsstörung**, Ausbleiben der Pubertät oder Pubertas tarda.

Diagnostik und Therapie: s. Haupttext.

1.4.2 Endokrin inaktive Hypophysentumoren

Epidemiologie: Mit etwa 20–40 % sind sie nach den endokrin aktiven die **zweithäufigsten Hypophysentumoren** .

Klinik: Die zum Zeitpunkt der Diagnostik meist bereits großen Tumoren führen durch Kompression und Destruktion zum partiellen oder kompletten **Ausfall der Hypophysenhormone** und/oder durch Druck auf das Chiasma opticum und/oder die Hirnnerven III, IV und VI zu **Sehstörungen** und **Gesichtsfeldausfällen**. Große Tumoren können apoplexieren (Hypophysenapoplexie).

1.4.2 Endokrin inaktive Hypophysentumoren

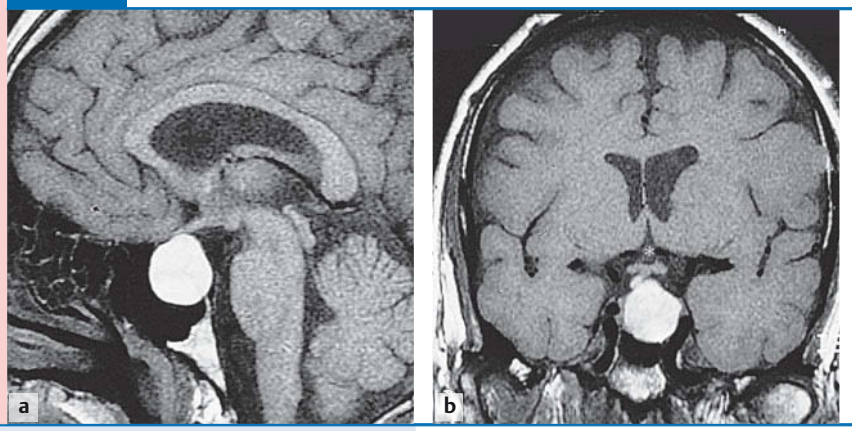
Epidemiologie: zweithäufigste Hypophysentumoren.

Klinik: durch Kompression und Destruktion partielle oder komplette **HVL-Insuffizienz** und/oder **Sehstörungen** und **Gesichtsfeldausfälle**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-1.11 Endokrin inaktiver Hypophysentumor



Die MRT-Aufnahmen zeigen einen großen, durch Einblutung (helles Signal im Hypophysenboden) zum Teil zystischen, bis zum Chiasma opticum (*) reichenden Tumor. Die endokrinologischen Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf einen endokrin aktiven Tumor. Infolge der Destruktion von normalem Gewebe der Adenohypophyse zeigte die Funktionsdiagnostik einen Ausfall der somato-, gonado- und adrenokortikotropen Hypophysenhormone.
a sagittal
b koronar

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Diagnosesicherung mittels MRT (Abb. **H-1.11**) und Labordiagnostik (S. 740).

Differenzialdiagnostisch sind **nicht** von der Hypophyse ausgehende Tumoren wie Metastasen, Kraniopharyngeome oder Meningeome auszuschließen.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **operative Tumorresektion** unter Erhalt evtl. noch bestehender Hypophysenrestfunktionen. Die Radiatio ist nur bei nicht vollständig zu entfernenden Tumoren oder Inoperabilität indiziert, da die Tumoren meist wenig strahlenempfindlich sind. Bei HVL-Insuffizienz **Substitutionstherapie**.

▶ Klinischer Fall.

Nachsorge: Klinisch ist auf einen Ausfall der Hypophysenpartialfunktion zu achten, entsprechende Laborparameter sind zu bestimmen sowie jährliche Perimetrie und MRT.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Diagnose wird mittels MRT gesichert (Abb. **H-1.11**). Anschließend erfolgt die endokrinologische Diagnostik (S. 740), mit der eine Mehr- oder Mindersekretion adenotroper Hormone ausgeschlossen wird.
Differenzialdiagnostisch sind **nicht** vom Hypophysengewebe ausgehende Tumoren (z. B. Metastasen, Kraniopharyngeome, Meningeome und granulomatöse Prozesse) auszuschließen.

Therapie: Ziel der Therapie ist die Resektion oder Verkleinerung des Tumors, möglichst unter Erhalt der noch bestehenden Hypophysenrestfunktion. Aufgrund der relativen Strahlenunempfindlichkeit der Tumoren ist die Therapie der Wahl die **mikrochirurgische Tumorresektion**. Supra- und parasellär reichende Tumoren müssen i. d. R. transkranial operiert werden. Eine ergänzende Radiotherapie ist nur bei nicht vollständig operativ zu entfernenden Tumoren oder bei Inoperabilität zu versuchen. Die ausgefallenen Hypophysenpartialfunktionen müssen durch eine entsprechende **Substitutionstherapie** ausgeglichen werden.

▶ Klinischer Fall. Der 45-jährige Patient wird mit V. a. ein Prolaktinom überwiesen. Anamnestisch wird eine seit 3 Jahren bestehende zunehmende Müdigkeit, verbunden mit Leistungseinschränkung der körperlichen und intellektuellen Fähigkeiten, angegeben. Auf Befragen werden eine deutliche Kälteempfindlichkeit, trockene Haut, ein Nachlassen des Bartwuchses, eine Verminderung der Libido seit 3 Jahren, nach Einschätzung der Ehefrau 5 Jahren, angegeben. Die Hautpigmentierung nach UV-Bestrahlung sei im Vergleich zu früher vermindert. Außer Vitaminpräparaten nimmt der Patient keine Medikamente ein. Bei der **klinischen Untersuchung** fallen eine alabasterfarbene Gesichtshaut und etwas schütterer Bartwuchs auf. Die Haut erscheint blass, eine Gynäkomastie ist nicht nachweisbar. Hoden beidseits 10 ml Volumen.
Labor: Normochrome Anämie (Hb 12 g/dl, infolge Testosteronmangels bei Hypogonadismus). Gesamtcholesterin mit 300 mg/dl erhöht infolge einer Hypothyreose (fT_4 mit 0,4 pg/ml deutlich vermindert, TSH mit 1 µIE/ml relativ vermindert). Testosteron mit < 0,1 ng/ml im präpuberalen Bereich, Gonadotropine mit < 1 µIE/ml vermindert, Kortisolexkretion im 24-h-Urin mit 36 µg erniedrigt, Aldosteron normal. Der nachfolgend durchgeführte Funktionstest mit gleichzeitiger Gabe der Releasing-Hormone GHRH, GnRH, CRH und TRH ergibt eine nahezu komplette HVL-Insuffizienz mit Ausfall der somato-, gonado-, thyreo- und adrenokortikotropen Partialfunktionen. Prolaktinbasalwert mit 90 ng/ml erhöht, jedoch nicht stimulierbar.
Im **MRT** findet sich ein 2 × 2 cm großes Hypophysenadenom mit intra- und suprasellärer Ausdehnung, der Hypophysenstiel ist durch den Tumor abgeknickt (Ursache der Begleithyperprolaktinämie).
Diagnose: endokrin nicht aktiver Hypophysentumor mit Begleithyperprolaktinämie.
Therapie: Fraktionierte Gabe von Hydrokortison (15–5-5 mg/d), danach einschleichende Substitutionsbehandlung mit L-Thyroxin (50 µg/d, nach 2 Wochen 100 µg). Substitution mit 250 mg Testosteronenanthat (Depot alle 2–3 Wochen). 4 Wochen später transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms.

Nachsorge (Richtwerte bei stabilem Verlauf): Postoperativ sollten nach 1½, 3 und 6 Monaten, danach jährliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Klinisch achtet man auf Symptome, die auf einen Ausfall der Hypophysenpartialfunktion hinweisen, eine laufende Substitutionstherapie ist ggf. zu kontrollieren. Im Serum werden IgF-1, TSH, fT_4, Gonadotropine/Testosteron oder Östradiol und PRL bestimmt. Die Funktion der kortikotropen Achse wird mit einem ACTH-Stimulationstest oder einem Insulinhypoglykämietest überprüft. Eine Perimetrie und ein MRT werden jährlich durchge

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.4.3 Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens (HHL)

Diabetes insipidus centralis

▶ Definition. Eine defizitäre Sekretion von ADH (antidiuretisches Hormon = Adiuretin; Synonym: Vasopressin) des HHL führt zur Unfähigkeit der Nieren, bei Wasserentzug konzentrierten Harn zu bilden.

Epidemiologie: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die bei idiopathischen Formen vorzugsweise in der Kindheit und bei jungen Erwachsenen auftritt.

Ätiologie: Häufigste Ursachen sind **Tumoren** im Bereich des Hypothalamus und des oberen Hypophysenstiels sowie granulomatöse Erkrankungen, **Schädel-Hirn-Traumen**, **neurochirurgische Eingriffe** oder **Bestrahlungen** im Bereich von Hypophyse und Hypothalamus. Die seltenere **idiopathische Form** tritt meist bereits in der Kindheit auf. Man geht davon aus, dass eine anlagebedingte Verminderung vasopressinproduzierender Neurone sowie autoimmunologische Vorgänge (z. B. Antikörperbildung gegenüber ADH-produzierenden Neuronen) ursächlich sind. Sehr selten ist die familiäre Form, die dominant oder geschlechtsgebunden rezessiv vererbt wird.

Physiologische Grundlagen: Zentrales Effektorhormon der Wasserhomöostase ist das im Hypothalamus gebildete **antidiuretische Hormon** (**ADH**, Synonym **Vasopressin**). Es steuert den Natriumhaushalt und die Osmoregulation. Die ADH-Freisetzung wird über hypothalamische Osmo- (S. 757) sowie arterielle und kardiale Barorezeptoren stimuliert. Weitere Reize zur Sekretion sind z. B. Erbrechen und Schmerz.
Beim Gesunden wird die Plasmaosmolalität in engen Grenzen konstant gehalten. Sie beträgt in Abhängigkeit von der Flüssigkeitszufuhr zwischen 280–295 mosmol/kg. ADH ist im Serum bei einer Osmolalität < 280 mosmol/kg nicht nachweisbar. Übersteigt die Serumosmolalität den Schwellenwert von 280 mosmol/kg, werden hypothalamische **Osmorezeptoren** aktiviert, die einen raschen Anstieg der **ADH-Sekretion** vermitteln. Folge ist eine vermehrte **Rückresorption von freiem Wasser** an distalen Nierentubuli und Sammelrohren (durch Einbau von Wasserkanälen, sog. Aquaporinen), die proportional zum Anstieg der Serumosmolalität erfolgt. An den Arteriolen bewirkt ADH eine **Vasokonstriktion** mit Blutdruckanstieg.
Die Urinausscheidung beträgt beim Gesunden ca. 1,5 l/d mit einer durchschnittlichen Urinosmolalität von 600 mosmol/kg. Beim Dursten kann die Urinmenge bis auf ca. 600 ml/d absinken, wobei dann die Urinkonzentration auf ≥ 850–1200 mosmol/kg ansteigt.

Pathogenese: Der **neurogene (zentrale) Diabetes insipidus** beruht auf einem **ADH-Mangel** des HHL. Konsekutiv ist die ADH-abhängige Urinkonzentrierung durch Wasserrückresorption in den distalen Nierentubuli und Sammelrohren vermindert oder nicht mehr möglich (**Asthenurie**). Es werden große Mengen eines nahezu farblosen Urins ausgeschieden (**Polyurie**). Bei **kompletten Verlaufsformen** betragen die Tagesvolumina bis **20 l** (selten), die Urinosmolalität liegt dann deutlich unter der des Serums (< 280 mosmol/kg) und das spezifische Gewicht des Urins beträgt < 1005 (normal: 1005–1030 g/l). Bei den häufiger auftretenden **partiellen Verlaufsformen** mit milderem Verlauf werden ca. **3–6 l Urin/d** ausgeschieden. Im Durstversuch ist hier ein Anstieg der Urinosmolalität bis auf max. 500 mosmol/kg möglich. Da das Durstzentrum beim Diabetes insipidus meist intakt bleibt, wird der Wasserverlust durch zwanghaften Durst mit **vermehrter Flüssigkeitsaufnahme (Polydipsie = häufiges Trinken)** ausgeglichen; eine Dehydratation wird dadurch verhindert.
Eine gefährliche **Dehydratation** kann schnell bei fehlender Flüssigkeitszufuhr, Tumoren, die das hypothalamische Durstzentrum zerstören, sowie mangelnder Flüssigkeitszufuhr bei Bewusstseinsverlust entstehen. Folgen sind Schwäche, psychische Veränderungen und Fieber sowie schlimmstenfalls ein letaler Ausgang. Die Symptome gehen mit einer **Erhöhung des Hämatokrits** sowie stark **erhöhten Serumwerten** der **Osmolalität** und des **Natriums** (bis zu > 160 mmol/l) einher.

Klinik: Kardinalsymptome der Erkrankung sind die **Polyurie** verbunden mit einer **Polydipsie**. Der Anstieg der Serumosmolalität führt zu quälendem Durst mit zwanghaftem Charakter, wobei vorzugsweise kalte Getränke (auch nachts) konsumiert werden. Bei längerem Dursten kommt es zu einer **hypertonen Dehydratation** (S. 966).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.4.3 Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens (HHL)
Diabetes insipidus centralis

▶ Definition.

Epidemiologie: selten, v. a. Kinder und junge Erwachsene.

Ätiologie: Häufigste Ursache sind hier **Tumoren** und granulomatöse Erkrankungen, **Schädel-Hirn-Traumen**, **neurochirurgische Eingriffe** und **Bestrahlungen** von Hypophyse/Hypothalamus. Die **idiopathische Form** ist selten, sie tritt meist in der Kindheit auf. Sehr selten sind familiäre Formen.

Physiologische Grundlagen: Zentrales Effektorhormon der Wasserhomöostase ist das im Hypothalamus gebildete **ADH**. Die Freisetzung wird über hypothalamische Osmo- (S. 757) sowie arterielle und kardiale Barorezeptoren stimuliert.
Beim Gesunden beträgt die Plasmaosmolalität konstant zwischen 280–295 mosmol/kg. Bei Übersteigen der Serumosmolalität > 280 mosmol/kg wird über eine Aktivierung hypothalamischer **Osmorezeptoren** **ADH** sezerniert und vermehrt renal Wasser rückresorbiert. An den Arteriolen bewirkt ADH eine **Vasokonstriktion**.

Der Gesunde scheidet ca. 1,5 l Urin/d aus (Urinosmolalität ca. 600 mosmol/kg). Beim Dursten kann die Urinmenge absinken (auf ca. 600 ml), die Urinkonzentration steigt an.

Pathogenese: Beim **zentralen (neurogenen) Diabetes insipidus** ist die Urinkonzentration durch die Wasserrückresorption in den distalen Nierentubuli vermindert oder aufgehoben (**Asthenurie**). Folge ist die Ausscheidung großer Mengen eines nahezu farblosen Urins (**Polyurie**). Bei der **partiellen Form** werden ca. **3–6 l Urin/d** ausgeschieden. Der Wasserverlust wird durch eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme (**Polydipsie**) ausgeglichen und eine Deydratation verhindert.

Eine gefährliche **Dehydratation** kann z. B. bei fehlender Flüssigkeitszufuhr, Tumoren, die das hypothalamische Durstzentrum zerstören und bei Bewusstseinsverlust entstehen.

Klinik: Kardinalsymptome sind **Polyurie** und **Polydipsie**. Der Anstieg der Serumosmolalität führt zu quälendem Durst mit zwanghaftem Charakter.

► Merke.

Diagnostik: farbloser, zucker- und eiweißfreier Urin, **erhöhtes Urinvolumen (> 3 l/24 h)**, spez. Uringewicht < 1005 g/l, Osmolalität des 24-h-Urins meist < 275–300 mosmol/kg, **Hypernatriämie** und **Hyperosmolalität** des Serums.
Die **Diagnosesicherung** erfolgt mittels **Durstversuch**, der am Morgen beginnen und längstens 24 h dauern sollte. Man bestimmt regelmäßig die Osmolalität in Urinproben.

Bleibt die Urinosmolalität < 290 mosmol/kg bei gleichzeitigem Anstieg der Serumosmolalität > 295 mosmol/kg, wird Desmopressin gegeben. Bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis steigt die Urinosmolalität um mehr als 9 %.

► Merke.

Bei Diabetes insipidus centralis wird zur Lokalisationsdiagnostik ein **MRT des Gehirns** angefertigt.

Differenzialdiagnose: z. B. Diabetes mellitus, polyurische Nierenerkrankung, Hyperkalzämie und psychogen bedingte Polydipsie. Bei **nephrogen bedingtem Diabetes insipidus** steigt die Urinosmolalität nach Desmopressingabe nicht an (Tab. **H-1.10**); die vermehrte Urinausscheidung bleibt unbeeinflusst.

► Merke. Charakteristischerweise tritt die Erkrankung – im Gegensatz zur psychogenen Polydipsie – immer relativ rasch auf.

Diagnostik: Die wichtigsten Laborbefunde sind der nahezu **farblose, zucker- und eiweißfreie** Urin, ein erhöhtes Urinvolumen (**> 3 l im 24-h-Urin)** und das niedrige spezifische Uringewicht (< 1005 g/l). Die Osmolalität im 24-h-Sammelurin liegt meist unterhalb der des Serums (275–300 mosmol/kg). Charakteristisch sind weiterhin **Hypernatriämie** und **Hyperosmolalität** des Serums.
Die **Diagnosesicherung** erfolgt mit einem **Durstversuch**, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden muss. Er sollte am Morgen beginnen und längstens 24 Stunden dauern. Unter Basalbedingungen werden zunächst Körpergewicht und Osmolalität im Serum und Urin bestimmt. Nach Beginn des Flüssigkeitsentzuges wird regelmäßig (idealerweise stündlich; mind. alle 3 h) die Osmolalität in Urinproben ermittelt und der Patient gewogen.
Bleibt die Urinosmolalität < 290 mosmol/kg bei gleichzeitigem Anstieg der Serumosmolalität > 295 mosmol/kg, werden beim Erwachsenen 4 µg Desmopressin s. c. (oder 40 µg intranasal) verabreicht. 30 und 60 Minuten nach Applikation bestimmt man die Osmolalität in Urinproben. Beim Gesunden steigt die Urinosmolalität nach Desmopressingabe unabhängig vom zuletzt erreichten Wert um weniger als 9 % an, bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis um mehr als 9 %. **Abbruchkriterien** beim Durstversuch sind Kreislaufstörungen oder ein Gewichtsverlust von mehr als 3 %.

► Merke. Nimmt während des Durstens die Diurese auf < 0,5 ml/min ab und steigt das spezifische Gewicht des Urins > 1020 g/l und die Osmolalität > 800 mosmol/kg an, ist ein Diabetes insipidus ausgeschlossen.

Bei Vorliegen eines Diabetes insipidus centralis wird zur Lokalisationsdiagnostik ein **MRT des Gehirns** angefertigt, um ggf. Raumforderungen (Tumoren oder Zysten) im Bereich von Hypothalamus oder Hypophyse zu erfassen bzw. auszuschließen.

Differenzialdiagnose: Auszuschließen sind **Diabetes mellitus**, **polyurische Nierenerkrankung**, **Hyperkalzämie**, **Hypokaliämie** und **psychogene Polydipsie**. Wie bei Gesunden nimmt die Urinosmolalität nach Desmopressingabe um weniger als 9 % zu. Beruht die Polyurie auf einem **nephrogen bedingten Diabetes insipidus** (Diabetes insipidus renalis), steigt die Urinosmolalität nach Desmopressingabe nicht an (Tab. **H-1.10**). Die vermehrte Urinausscheidung bleibt unbeeinflusst. Der renale Diabetes insipidus kommt infolge eines fehlenden Ansprechens des distalen Tubulus auf die Wirkung von ADH zustande.

H-1.10 Laborwerte bei zentral und renal bedingtem Diabetes insipidus sowie psychogener Polydipsie vor und nach Desmopressingabe

	Urinosmolalität	Plasmaosmolalität	Desmopressin-Effekt
Diabetes insipidus centralis	erniedrigt (< 290 mosmol/kg)	hoch	Anstieg der Urinosmolalität (> 9 %)
Diabetes insipidus renalis	erniedrigt	hoch	kein Anstieg
psychogene Polydipsie	erniedrigt	erniedrigt	geringer Anstieg der Urinosmolalität (< 9 %)

Therapie: Die Behandlung mit **Desmopressin** ist die Therapie der Wahl. Es kann intranasal oder in Tablettenform verabreicht werden (Tab. **H-1.11**).

Therapie: Im Rahmen der kausalen Therapie wird bei symptomatischen Formen das Grundleiden behandelt (z. B. Tumorentfernung). Die symptomatische Therapie mit **Desmopressin** (synthetisches, lang wirksames Arginin-Vasopressin-Derivat) ist heute die Therapie der Wahl. Es kann intranasal (Lösung zum Einsprühen in die Nase) oder in Tablettenform verabreicht werden (Tab. **H-1.11**).

H-1.11 Substitutionstherapie bei HHL-Insuffizienz

fehlendes Hormon	Substitution	Kontrollparameter
ADH (= Vasopressin)	▪ Desmopressin (DDAVP = 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, z. B. Minirin) ▪ Dosierung: 1–2 × 10–20 µg/d intranasal oder 2–3 × 0,1 mg/d oral (Behandlungsbeginn), individuelle Tagesdosis: 0,2–1,2 mg	▪ Urinvolumen ▪ Plasma und Urinosmolalität

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Verlauf und Prognose: Durch Desmopressingabe normalisiert sich die Urinausscheidung und die Patienten werden auf Dauer beschwerdefrei. Bei organisch bedingten Formen der Erkrankung (z. B. Tumoren, Granulomatose) hängt die Prognose von der Grundkrankheit ab, beispielsweise ist ein Diabetes insipidus, der postoperativ nach einer Hypophysenoperation auftritt, zumeist passagerer Natur.

Verlauf und Prognose: Normalisierung der Urinausscheidung durch Desmopressingabe. Die Grundkrankheit bestimmt die Prognose.

Syndrom der inadäquaten ADH-Bildung (SIADH)

Syndrom der inadäquaten ADH-Bildung

▶ **Synonym.** Schwartz-Bartter-Syndrom

▶ Synonym.

▶ **Definition.** Inadäquat hohe ADH-Sekretion bei gleichzeitiger Wasserretention und Verdünnungshyponatriämie (subnormale Serumosmolalität).

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist eine **hypothalamische** (orthotope) oder **extrazerebrale** (ektope) ADH-Überproduktion. Die ADH-Überproduktion kann sich als Folge zentralnervöser und pulmonaler Erkrankungen wie Tumoren (z. B. kleinzelliges Bronchial-Ca), Schädel-Hirn-Traumen, Schlaganfall, Blutungen oder Thrombosen und Entzündungen entwickeln. Auch **Medikamente** oder Substanzen, die die ADH-Freisetzung stimulieren oder seine Wirkung verstärken (trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Chlorpropramid, Vincristin, Cyclophosphamid und Anästhetika) können das SIADH-Syndrom verursachen. Die extrazerebrale ADH-Sekretion kann bei einer Reihe von Neoplasien (v. a. bei Bronchial- und Pankreaskarzinom) als **paraneoplastisches Syndrom** auftreten. Endokrine Erkrankungen wie eine schwere HVL-Insuffizienz, eine Hypothyreose oder ein Myxödemkoma können ebenfalls mit erhöhten ADH-Spiegeln einhergehen.
Beim **Gesunden** bewirkt eine subnormale Serumosmolalität eine Drosselung der ADH-Sekretion. Beim **SIADH** führt die fortbestehende inadäquate ADH-Sekretion zur **Ausscheidung eines inadäquat konzentrierten Urins** (Osmolalität > 300 mosmol/kg). Die trotz Hyponatriämie fortdauernde Natriumausscheidung im Urin wird durch die Hypoosmolalität, die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie die gesteigerte Sekretion des atrionatriuretischen Peptids (ANP) verursacht. Unklar ist, warum es bei diesem Syndrom trotz Vorliegens einer Hypervolämie nicht zur Ausbildung von Ödemen und Aszites kommt.

Ätiopathogenese: Das SIADH-Syndrom wird durch eine **hypothalamische** (orthotope) oder **extrazerebrale** (ektope) ADH-Überproduktion verursacht. Die ADH-Überproduktion kann Folge von ZNS- und pulmonalen Tumoren (z. B. kleinzelliges Bronchial-Ca), Schädel-Hirn-Traumen, Blutungen und Entzündungen sein. Auch **Medikamente** (z. B. trizyklische Antidepressiva) und endokrine Erkrankungen (z.B ein Myxödemkoma) können das SIADH-Syndrom verursachen.

Beim **Gesunden** wird bei subnormaler Serumosmolalität die ADH-Sekretion eingestellt. Beim **SIADH** führt die fortbestehende ADH-Sekretion zur **Ausscheidung eines inadäquat konzentrierten Urins** (Osmolalität > 300 mosmol/kg) und im Serum zur Hyponatriämie und Hypoosmolalität.

Klinik: Ausmaß und Geschwindigkeit des Abfalls von Serumnatrium bestimmen das klinische Bild. Nimmt die Serumosmolalität **langsam** ab, können die Patienten bis zu einer Serumnatriumkonzentration von 120 mmol/l beschwerdefrei sein; gelegentlich treten **Kopfschmerzen, Schläfrigkeit** und Apathie auf. Bei **schneller** Abnahme kommt es zu Kopfschmerzen, Brechreiz und Erbrechen. Bei weiterem Abfall des Serumnatriums (< 120 mmol/l) resultieren als Folge eines sich entwickelnden Hirnödems Unruhe, Verwirrtheit, schließlich Krämpfe und Koma.

Klinik: Bei schnellem Abfall des Serumnatriums treten **Kopfschmerzen, Brechreiz** und Erbrechen auf. Bei Abfall des Serumnatriums < 120 mmol/l kommt es zu einem Hirnödem mit Unruhe, Verwirrtheit, schließlich Krämpfen und Koma.

Diagnostik: Die Diagnose wird aufgrund der Anamnese, des klinischen Befundes (positive Flüssigkeitsbilanz **ohne** Vorliegen von peripheren Ödemen) und der typischen Laborkonstellation (bei intakter Nebennieren- und Nierenfunktion) gestellt.

- **Hyponatriämie** (< 130 mmol/l) im **Serum, Hypoosmolalität** (< 270 mosmol/kg), niedrige bzw. erniedrigte Harnstoff- und Harnsäurewerte.
- inadäquat hohe Osmolalität im **Urin** bei fortbestehender Natriumexkretion (Urinosmolalität > Serumosmolalität).
- Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz und einer Hypothyreose.

Diagnostik: Die Diagnose wird aufgrund von Anamnese, klinischem Befund (positive Flüssigkeitsbilanz **ohne** Ödeme und Aszites) und der typischen Laborkonstellation gestellt. **Im Serum: Hyponatriämie, Hypoosmolalität,** niedrige Harnstoff- und Harnsäurewerte. **Im Urin:** inadäquat hohe Osmolalität bei erhöhter Natriumexkretion. Ausschluss einer NNR-Insuffizienz und einer Hypothyreose.

Differenzialdiagnose: Die Hyponatriämie bei schwerer Herzinsuffizienz führt im Gegensatz zum SIADH zur Bildung peripherer Ödeme, wobei hier die Natriurese im Urin (infolge der Aktivierung des RAAS) vermindert ist. Bei der Hyponatriämie infolge einer primären NNR-Insuffizienz findet sich zusätzlich eine Hypovolämie, eine Hyperkaliämie und Hyperkalzämie, verbunden mit orthostatischer Kreislaufdysregulation.

Differenzialdiagnose: Hyponatriämie bei schwerer Herz- und primärer NNR-Insuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Neben der Suche nach der Ursache (Tumor, Medikamente) besteht die primäre Therapie in einer Flüssigkeitsrestriktion auf **0,8–1 l/d.**

Therapie: Wichtig ist die Suche nach der Ursache eines SIADH, insbesondere die Suche nach einem malignen Tumor. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die **Restriktion der täglichen Flüssigkeitszufuhr** auf ca. **0,8–1 l**. Die hiermit erzielte negative Flüssigkeitsbilanz führt zu einer allmählichen Gewichtsreduktion, einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und einem Anstieg von Natrium und der Osmolalität im Serum. Diese Maßnahme führt jedoch in vielen Fällen nicht zum erwünschten Anstieg des Serumnatriums. Zusätzlich ist die Behandlung der Grunderkrankung wichtig (z. B. Tumorbehandlung). Gelegentlich wird Harnstoff p. o. gegeben (Induktion einer osmotischen Diurese mit Erhöhung der Ausscheidung von freiem Wasser). Eine neue therapeutische Möglichkeit sind **Vasopressinrezeptor-Antagonisten** (sog. Vaptane).

Eine Hyponatriämie, die zu neurologischen Symptomen (Krämpfe, Koma) führt, muss mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt werden (Infusion von 100 ml NaCl 3 % als Bolus unter Fortführung der Flüssigkeitsrestriktion).

Eine Hyponatriämie, die zu neurologischen Symptomen (Krämpfe, Koma) führt, muss mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt werden (Infusion von 100 ml NaCl 3 % als Bolus unter Fortführung der Flüssigkeitsrestriktion).

Eine Hyponatriämie, die nur zu milden Symptomen führt, sollte primär mit Flüssigkeitsretention oder Vaptanen behandelt werden.

▶ Merke.

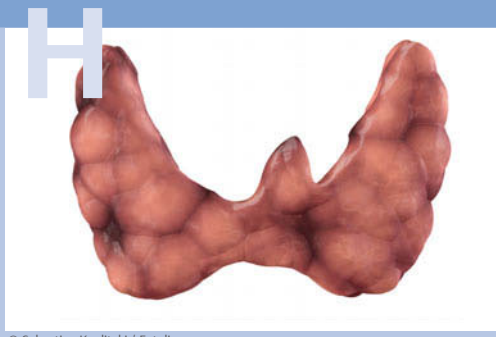
▶ Merke. Eine zu rasche Normalisierung des Serumnatriums ist – insbesondere bei länger bestehender Hyponatriämie – unbedingt zu vermeiden! Zur Verhinderung zerebraler Schäden (zentrale pontine Myelinolyse) sollte das Serumnatrium innerhalb der ersten 24 Stunden um nicht mehr als 10 mmol/l ansteigen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Schilddrüse

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen 761
2.2 Diagnostische Methoden 763
2.3 Struma 767
2.4 Hyperthyreose 769
2.5 Hypothyreose 780
2.6 Thyreoiditis 784
2.7 Schilddrüsenmalignom 787



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

*S. Fischli, R. Ziegler**

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Anatomie: Die beiden Schilddrüsenlappen liegen in Höhe des Kehlkopfes schmetterlingsförmig rechts und links neben der Trachea, sie sind durch den Isthmus miteinander verbunden. Gelegentlich verläuft ein Ausläufer (Lobus pyramidalis) nach kranial in Richtung Zungengrund. Wesentliche Blutzuflüsse sind die paarigen oberen und unteren Aa. thyreoidales. Die A. thyreoidea inferior wird auf beiden Seiten vom N. laryngeus reccurens gekreuzt (bei Operationen zu beachten!).

Histologie: Das Schilddrüsenparenchym besteht aus Follikeln, deren Inhalt (das sog. Kolloid, welches aus Thyreoglobulin besteht) von den Thyreozyten umgrenzt wird. Die einzelnen Follikel sind von blut- und lyphmphgefäßreichem Bindegewebestroma umgeben. Hier liegen in Zwickeln angereichert auch die kalzitoninproduzierenden C-Zellen.

Regelkreislauf: Die Funktion der Schilddrüse wird in einer hypothalamo-hypophysären-peripheren Hormonachse gesteuert, deren Zentrum im **Hypothalamus** liegt. Tonisch bzw. vermehrt bei erhöhtem peripherem Bedarf wird **TRH** (thyreotropin releasing hormone) vom Hypothalamus sezerniert, das im **Hypophysenvorderlappen** (HVL) die Ausschüttung von **TSH** (thyroid stimulating hormone) anregt. TSH stimuliert die Biosynthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone **L-Thyroxin (T_4)** und **Trijodthyronin (T_3)**. Der Regelkreis schließt sich, indem im Serum befindliche freie (also nicht proteingebundene) Schilddrüsenhormone ihrerseits Einfluss auf die TSH- bzw. TRH-Sekretion haben. Bei einem hohen Schilddrüsenhormonspiegel, lässt der zentrale Stimulus nach und die Hormonproduktion sinkt (negatives feedback) und umgekehrt. Zur Bildung der Schilddrüsenhormone in den Thyreozyten siehe Abb. **H-2.1**.

Hormonsynthese: Wichtiger Baustein der Schilddrüsenhormone ist das Jodid (I^-). Es wird mittels des Natrium-Jodid-Symporters (NJS) vom Thyreozyten aufgenommen, zu I_2 oxidiert und angereichert (**Jodination**). Im Thyreoglobulinkomplex wird es an Tyrosin gekoppelt (**Jodisation**), es entstehen Mono- und Dijodtyrosin (MJT, DJT). Diese werden durch **Koppelung zu T_4 bzw T_3** vereinigt und im **Thyreoglobulin** gespeichert. Durch Proteolyse des Thyreoglobulins werden T_4 und T_3 bei Bedarf ins Blut abgegeben und dort wiederum zum größten Teil an verschiedene Eiweiße gebunden (thyroxinbindendes Globulin = **TBG**, thyroxinbindendes Präalbumin = **TBPA** und **Albumin**) (Abb. **H-2.1b**).
Nur ein sehr geringer Teil der Schilddrüsenhormone liegt in der biologisch aktiven, freien Form vor, wobei T_3 das biologisch weitaus aktivere Hormon ist. Bei der Sekretion beträgt das Verhältnis von T_4 zu T_3 für die freie Form etwa 10 : 1, T_3 kann aber bedarfsweise in den Endorganzellen aus T_4 durch Konversion (Abspaltung eines Jodatoms durch das Enzym Dejodase) erzeugt werden (in gleicher Menge entsteht dabei das biologisch inaktive rT_3). Die biologische Halbwertszeit für T_4 liegt bei ca. 190, die für T_3 bei ca. 19 Stunden.

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Anatomie: Die beiden Schilddrüsenlappen liegen schmetterlingsförmig beidseits der Trachea und sind durch den Isthmus miteinander verbunden. Die Blutversorgung wird durch die oberen und unteren Aa. thyreoidales sichergestellt.

Histologie: Das Schilddrüsenparenchym besteht aus Follikeln, deren Inhalt (Kolloid) von Thyreozyten umgrenzt wird.

Regelkreislauf: Der **Hypothalamus** sezerniert **TRH**, das im **Hypophysenvorderlappen** (HVL) die **TSH**-Sekretion stimuliert. **TSH stimuliert** in der **Schilddrüse** die Biosynthese und Ausschüttung von T_3 und T_4 (Abb. **H-2.1**).

Hormonsynthese: Jodid (I^-) wird in der Schilddrüse **jodiniert** (zu I_2), bei der **Jodisation** entstehen **Mono- und Dijodtyrosin (MJT, DJT)**, durch Kopplung T_4 und T_3. Sie liegen **im Thyreoglobulin gespeichert** vor. Im Blut kreisen T_4 (HWZ 1 Woche) und T_3 (HWZ 1 Tag), gebunden an TBG, TBPA und Albumin (Abb. **H-2.1b**).

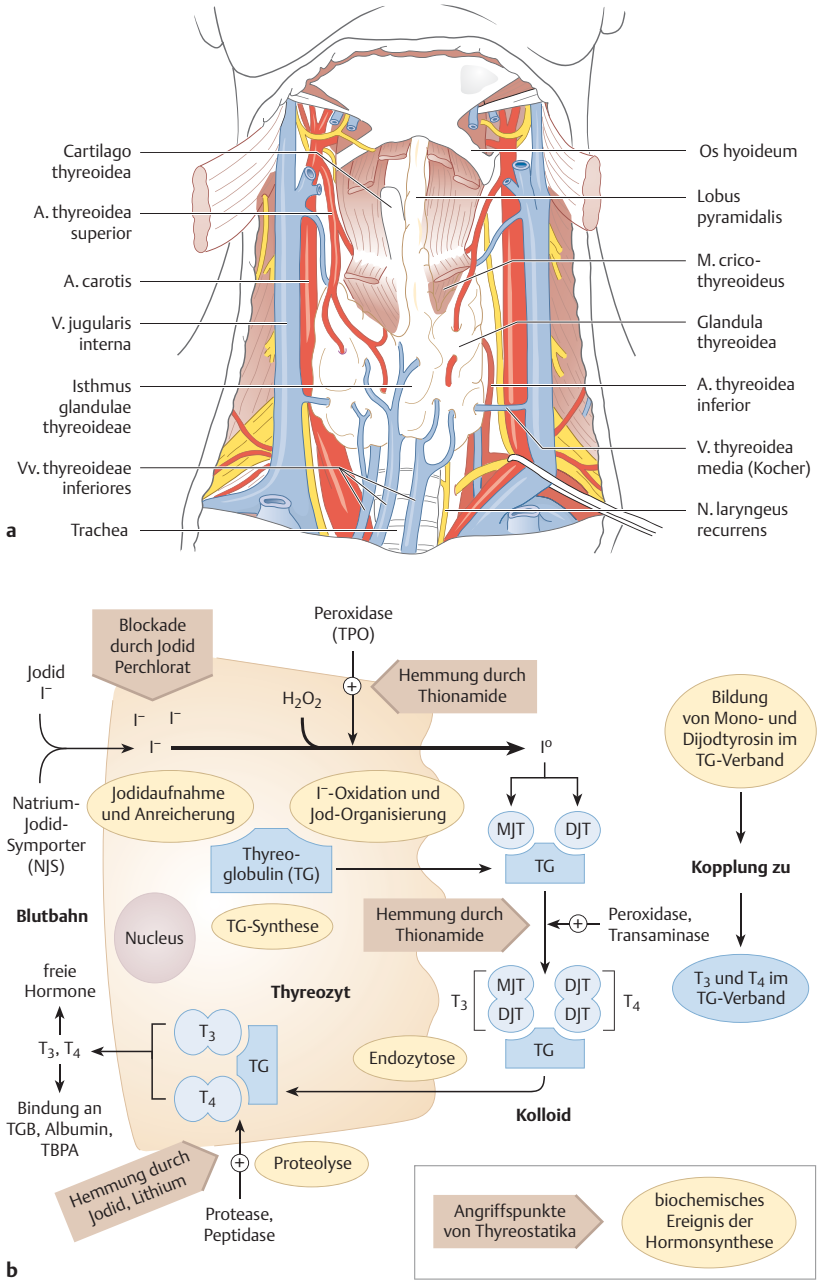
Nur ein sehr geringer Teil der Schilddrüsenhormone liegt in der biologisch aktiven, freien Form vor, wobei T_3 das biologisch weitaus aktivere Hormon ist. Bei der Sekretion beträgt das Verhältnis von T_4 zu T_3 für die freie Form etwa 10 : 1.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-2.1

H-2.1 Schilddrüse



a Anatomie. (nach: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)
b Bildung der Schilddrüsenhormone in den Thyreozyten.

Biologische Wirkung: Schilddrüsenhormone **beschleunigen** den **Grundumsatz** und den **Lipidstoffwechsel**, ermöglichen **Wachstum und Reifung** von Gehirn und Skelett, **aktivieren Nervensystem, Muskelfunktion, Knochenstoffwechsel**, hemmen die Glykogen- und Proteinsynthese und **steigern die Katecholaminempfindlichkeit** des Herzmuskels.

Biologische Wirkung: Schilddrüsenhormone fördern den **Cholesterinabbau** und steigern den **Umsatz der freien Fettsäuren** – sie sind essenzielle Faktoren für Wachstum, Reifung und Stoffwechsel (**Wärmehaushalt**). Sie beschleunigen den Grundumsatz, induzieren Wachstum und Reifung des Gehirns sowie des Skelettsystems, **normalisieren die Nervenerregbarkeit** (Mangel führt zur Apathie, Exzession zur Hypererregbarkeit), tragen zur Muskelkontraktion bei (Mangel führt zu Myopathie und Reflexverlangsamung), **aktivieren** den **Knochenstoffwechsel**, hemmen die Glykogen- und Proteinsynthese und **erhöhen die Sensibilität des Herzmuskels gegenüber Katecholaminen**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2 Diagnostische Methoden

Der diagnostische Prozess beginnt bei V. a. eine Schilddrüsenerkrankung mit der Anamneseerhebung. Weiterhin gilt es Größe, Morphologie (s. Tab. **H-2.1**) und Funktion der Schilddrüse (S. 765) zu bestimmen.

H-2.1 Schilddrüsen-Untersuchungsmethoden zu Größe und Morphologie

Maßnahme	Aussagen
Inspektion und Palpation	▪ Größe, Konsistenz, Schluckverschieblichkeit, kaudale Abgrenzbarkeit, „Schwirren“
Sonografie	▪ diffuse Echoarmut: Immunthyreopathie, Entzündung? ▪ „Knoten“ – echodicht: Adenom? Verkalkung? – echogleich: Adenom? (äußerst selten Malignom) – echoarm: Adenom?, Malignom? – echofrei: Flüssigkeit, Zyste
Szintigrafie (Radionuklide: ^{99m}Tc-Pertechnetat; ^{123}I)	▪ „kalter Knoten“ – lokal fehlende Isotopenaufnahme: Zyste – Adenom? Malignom? Narbe? ▪ „warmer“, „heißer“ Knoten: lokale Überfunktion – autonomes Adenom? ▪ lokal oder diffus gesteigerte Aufnahme: überfunktionierendes Gewebe? ▪ diffuse Minderspeicherung: Jodblockade? Entzündung? Faktitielle Hyperthyreose?
Ganzkörperszintigrafie	▪ Nachsorge eines papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms: Restspeicherung? Metastasen?
Röntgen	▪ substernale Struma, Trachealweite, Lungenmetastasen
CT (ohne KM!), MRT	▪ Analyse substernaler Strumaanteile, Metastasensuche
Feinnadelbiopsie	▪ Abklärung verdächtiger Knoten („echoarm“, „kalt“), Zystenentleerung

2.2.1 Anamnese

Besteht der V. a. eine Schilddrüsenerkrankung, dient die Anamnese dem Abfragen von Leitsymptomen der großen Entitäten: Struma (S. 767), Hyperthyreose (S. 769), Hypothyreose (S. 780). Daneben treten die Möglichkeiten einer Entzündung oder eines Tumors mit entsprechenden Anschlussfragen. Familiäre Schilddrüsenerkrankungen sind wie auch die Medikamenteneinnahme gezielt zu erfragen. Auch eine in den letzten Wochen erfolgte Kontrastmittelapplikation ist zu eruieren.

2.2.1 Anamnese

Anamnestisch gezielt Fragen nach: Symptomen einer Struma, Hypo- oder Hyperthyreose, Medikamenteneinnahme, Schilddrüsenerkrankungen innerhalb der Familie, Kontrastmittelapplikationen.

2.2.2 Körperliche Untersuchung

Inspektion und Palpation: Die Untersuchung beginnt immer mit der Inspektion (sichtbare Struma?, zusätzliche Zeichen wie Halsvenenstauung o. a.?) und der Palpation der Schilddrüse. Letztere wird am besten von hinten am sitzenden Patienten durchgeführt. Zu achten ist auf **Größe** und **Beschaffenheit** des Organs: eine gesunde Schilddrüse ist nicht tastbar, erst das vergrößerte Organ. Oberflächliche Knoten können recht gut palpiert, **retrosternale Anteile** z. T. durch Schluckbewegungen tastbar gemacht werden. Die vorderen seitlichen Lymphstränge sind nach vergrößerten Lymphknoten abzutasten (z. B. bei Tumorverdacht). Bei Hyperperfusion, z. B. im Rahmen eines ausgeprägten Morbus Basedow, kann ein Schwirren palpiert werden.

▶ Merke. Eine normal große Schilddrüse ist nicht tastbar.

Auskultation: Bei relevanter Trachealeinengung ist ein **Stridor** auskultierbar, bei einer stark vaskularisierten Struma, z. B. im Rahmen einer Immunhyperthyreose, evtl. ein **Gefäßrauschen.**

2.2.2 Körperliche Untersuchung

Inspektion und Palpation: Die Untersuchung beginnt mit der Palpation: **Größe**, **Oberflächenbeschaffenheit** und **Verschieblichkeit** werden geprüft, nach Lymphomen ist zu suchen. **Retrosternale Anteile** können z. T. durch Schluckbewegungen tastbar gemacht werden.

▶ Merke.

Auskultation: Bei Trachealeinengung kann ein **Stridor,** bei einer Immunhyperthyreose ein **Gefäßrauschen** zu hören sein.

2.2.3 Bildgebende Diagnostik

Sonografie

Indikationen: Unter den bildgebenden Verfahren ist die Sonografie obligater Bestandteil der Basisdiagnostik und steht bei der bildgebenden Diagnostik an erster Stelle. Die Sonografie lässt eine exakte Größenbestimmung der Schilddrüse zu. Die Formel Länge × Breite × Dicke (in cm) × 0,5 ermöglicht die Volumenbestimmung eines Lappens, wobei das Schilddrüsenvolumen des Gesamtorgans bei Frauen max. 20 ml, bei Männern max. 25 ml betragen sollte.

2.2.3 Bildgebende Diagnostik

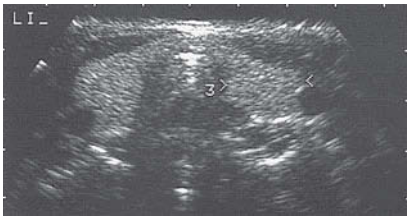
Sonografie

Indikationen: Obligater Bestandteil der Basisdiagnostik ist die **Sonografie**, die eine exakte Größenbestimmung der Schilddrüse zulässt. Das Schilddrüsenvolumen sollte bei Frauen ≤ 20 ml, bei Männern ≤ 25 ml betragen.

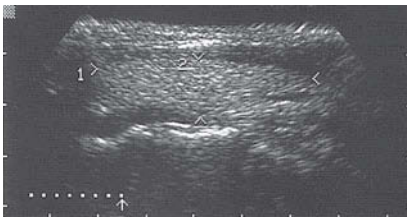
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-2.2 Sonografie der Schilddrüse

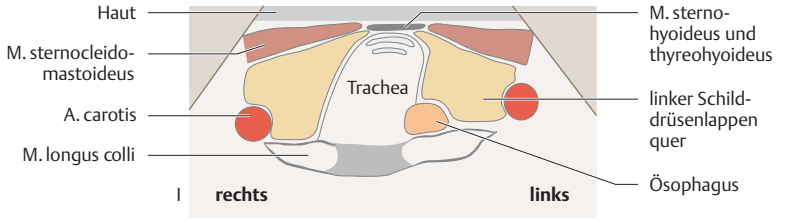


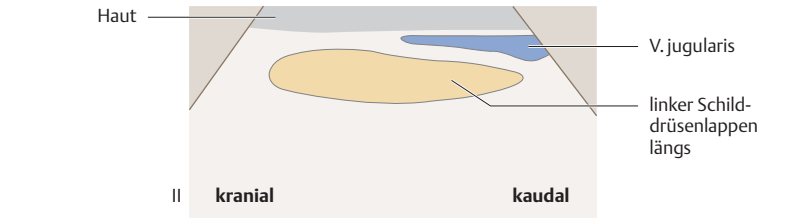
a



b

V = 4,5 ml, D3 = 16,8 mm, D2 = 11,4 mm, D1 = 44,9 mm





c

a Transversale Ebene (3><: Breite des linken Schilddrüsenlappens).
b Sagittale Ebene (1><: Länge, 2><: Tiefe [Dicke] des Schilddrüsenlappens).
c Topografie zu den dargestellten Schnittebenen **a** und **b**.

Morphologie: Die normale Schilddrüse (Abb. **H-2.2**) stellt sich homogen und „echonormal" dar.

Typische Befunde: Es kommen **echoreiche, echoarme** und **echofreie** Abweichungen vor. Entzündungen, eine Immunhyperthyreose, das autonome Adenom und Malignome können sich echoarm zeigen, Zysten sind echofrei.

Szintigrafie

Prinzip: Gabe eines Isotops mit kurzer Halbwertszeit (z. B. $^{99m}TcO_4$), das von den Thyreozyten gespeichert und von einer Gammakamera in ein Bild umgesetzt wird.
Indikationen: bei **Fragen der Überfunktion** (diffus oder lokal = autonomes Adenom), **Knotenbildungen** und **Tumorverdacht** sowie zur **Kontrolle** des Therapieerfolges bei papillären und follikulären **Schilddrüsenkarzinomen**.

Typische Befunde: Malignome sind meist **szintigrafisch „kalt"** (= minderspeichernd).

► Merke.

Bei einem vermehrt speichernden = **warmen Knoten** (V. a. autonomes Adenom, Abb. **H-2.10**) kann durch Übersteuerung der Gammakamera das supprimierte gesunde Schilddrüsengewebe nachgewiesen werden.

Sonst: **Suppressionsszintigrafie** zum Ausschluss oder Nachweis autonomen Gewebes.

Morphologie: Die Morphologie der gesunden Schilddrüse ist homogen und echoreicher als die umgebende Halsmuskulatur (Abb. **H-2.2**). Vom Normalbild abweichende Schallmuster werden als echoreicher oder echoärmer bezeichnet.

Typische Befunde: Echoreichere Knoten sind zumeist unverdächtig, gelegentlich findet man auch kalkdichte Areale im Sinne regressiver Veränderungen nach Einblutung oder Entzündung. Echoarme Areale können sich sowohl bei lokalen Entzündungen, als auch bei Tumoren einschließlich Malignomen zeigen. Diffus echoarm imponieren Immunthyreopathien. Echofrei oder echoleer sind Zysten sowie erweiterte Blutgefäße.

Szintigrafie

Prinzip: Verabreicht wird ein Isotop mit kurzer Halbwertszeit (z. B. ^{99m}Technetium-Pertechnetat), das von den Thyreozyten, ähnlich wie sonst Jodid, aufgenommen, gespeichert und von einer Gammakamera in ein Bild umgesetzt wird.

Indikationen: Auffällige Befunde (z. B. ein echoarmer Bezirk) im Ultraschallbild, wie auch die Abklärung bei V. a. eine Schilddrüsenüberfunktion (insbesondere die DD zwischen **diffuser Hyperthyreose und lokaler Autonomie)**. Besondere Bedeutung besitzt die Szintigrafie bei der **Kontrolle** des Therapieerfolges differenzierter **Schilddrüsenkarzinome**, z. B. papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom (S. 788).

Typische Befunde: Minderspeichernde Areale werden als **„kalt"** bezeichnet. Zu ihnen gehören Zysten oder Adenome ohne ausreichende lokale Funktion der Thyreozyten. Auch Malignome sind in der Regel szintigrafisch „kalt".

► Merke. Szintigrafisch kalte, sonografisch echoarme (nichtzystische) Knoten sind verdächtig auf ein Malignom und müssen weiter abgeklärt werden.

In Überfunktion befindliches Gewebe speichert hingegen vermehrt Radionuklide – autonome Adenome zeichnen sich daher als **„warme" oder „heiße"** Knoten ab (s. auch Abb. **H-2.10**). Im Gegensatz zum warmen Knoten, der im Bereich des (kompensierten) Adenoms intensiv, aber auch in seiner Umgebung in normalem Umfang Radionuklide anreichert, speichert das dekompensierte autonome Schilddrüsenadenom so stark, dass das benachbarte gesunde Gewebe gar nicht dargestellt wird (durch Übersteuerung der Gammakamera gelingt hier im Zweifelsfall der Nachweis der Präsenz der Restschilddrüse).
Ist bei einer unregelmäßigen Speicherung in einer regressiv veränderten Schilddrüse unklar, ob multiple oder disseminierte Autonomien vorliegen, dient die **Suppressionsszintigrafie** der Differenzierung. Hierbei wird der ^{99m}Tc-Uptake (TcTU), nach Gabe von Trijodthyronin in suppressiver Dosis (7 Tage lang 60 µg), bestimmt: Normal funktionierende Drü

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Die vollständige Aussage zum Befund einer Schilddrüse wird in der Regel erst aus der Kombination: Palpation, Sonografie, Szintigrafie (im Falle lokaler Auffälligkeiten) und Labordiagnostik erbracht.

► Merke.

Röntgen

Indikationen: Radiologische Verfahren (Tracheazielaufnahme, Ösophagusbreischluck) dienen der **indirekten Größenbeurteilung** einer **retrosternalen Struma** (die sonografisch nicht erfassbar ist) anhand der **Trachealeinengung** („Säbelscheidentrachea") sowie dem angiografischen Nachweis von sogenannten „Downhill"-Varizen bei großen Strumen (diese durch Druck im oberen Mediastinum entstehenden Varizen des oberen Ösophagusdrittels stehen im Gegensatz zu den distalen Varizen bei portalem Hochdruck). Bei V. a. Tracheomalazie sind Funktionsaufnahmen unter Druck und Sog (Valsalva-Versuch) indiziert.

Röntgen

Indikationen: Röntgenologisch können eine **Trachealeinengung** und „Downhill"-Varizen erfasst werden.

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT)

Indikationen: Die CT wird zur Abklärung eines substernalen Strumasitzes oder zur Metastasensuche im Brustraum eingesetzt. Bei **Gabe jodhaltiger Kontrastmittel** ist zu bedenken, dass sich die beim Thyreozytenkarzinom an die Operation anschließende erforderliche Radiojodtherapie durch Jodblockade über Monate verzögern kann. Die Applikation jodhaltiger Kontrastmittel kann gerade bei nodösen Strumen zu einer jodinduzierten Hyperthyreose führen und sollte unbedingt vermieden werden.
Die CT bzw. MRT findet (wie auch die Sonografie) in Zweifelsfällen bei der Diagnosestellung der endokrinen Orbitopathie (S. 776) (Nachweis verdickter Augenmuskeln) Anwendung.

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT)
Indikationen: Die CT wird zur Suche nach substernalen Strumaanteilen oder Metastasen eingesetzt (**Cave: jodhaltige Kontrastmittel).**

Mittels CT bzw. MRT (und auch sonografisch) ist die endokrine Orbitopathie (S. 776) nachweisbar.

2.2.4 Feinnadelpunktion

2.2.4 Feinnadelpunktion

Prinzip: Durch fächerförmiges Punktieren unter Sog lassen sich Zellen und Zellverbände gewinnen, die eine zytologische Aussage ermöglichen (in der Regel unter sonografischer Kontrolle).

Indikationen: Sie dient der zytologischen Abklärung sono- oder szintigrafisch verdächtiger Areale. An erster Stelle sind sonografisch echoarme (szintigrafisch kalte) Knoten ab 1 cm Durchmesser abklärungswürdig.
Im Hinblick auf die Treffsicherheit bei Malignomen ist in 61 % ein tumorpositiver Befund zu erheben, in 33 % ein verdächtiger Befund – falsch negativ sind etwa 6 % der Punktionen.

Indikationen: Mittels Feinnadelpunktion werden verdächtige Knoten (sonografisch echoarm, szintigrafisch kalt) zytologisch abgeklärt.

► Merke. Ein sicherer Tumorausschluss ist mit der Feinnadelpunktion nicht möglich.

► Merke.

Dennoch macht die vorliegende Zytologie die Operationsplanung sicherer (z. B. muss bei verdächtiger Zytologie von vornherein eine längere Operationszeit einkalkuliert werden). Zysten lassen sich durch Punktion gut verkleinern.
Biopsien aus der Schilddrüse werden kaum noch durchgeführt (gelegentlich zur Verifizierung eines anaplastischen Karzinoms).

Das Punktionsergebnis erleichtert aber die Operationsplanung. Zysten können durch Punktion verkleinert werden.

Biopsien sind selten erforderlich, ggf. zum Nachweis eines anaplastischen Karzinoms.

2.2.5 Schilddrüsenfunktionsparameter

2.2.5 Schilddrüsenfunktionsparameter

TSH: Der Ausschluss einer primären Schilddrüsenfunktionsstörung (primäre Hypothyreose/Hyperthyreose) ist im Grunde allein durch die Bestimmung des basalen (d. h. nicht durch Stimulationsverfahren angeregten) TSH möglich. Dieser sehr sensitive Parameter kann eine Funktionsstörung der Schildrüse bereits dann anzeigen, wenn die peripheren Schilddrüsenhormone noch im Normbereich liegen (= latente Funktionsstörung). So wird z. B. bei einer latenten Hyperthyreose die vermehrte Produktion von Schilddrüsenhormon zunächst durch ein Absinken des TSH-Spiegels gegenreguliert, der periphere Hormonspiegel liegt noch im Normbereich.

TSH: Der Ausschluss einer primären Schilddrüsenfunktionsstörung (primäre Hypothyreose/Hyperthyreose) ist im Grunde allein durch die Bestimmung des basalen TSH möglich.

► Merke. Ein normales **basales TSH** reicht zum Ausschluss einer primären Schilddrüsenfunktionsstörung aus, ein erhöhtes basales TSH belegt die primäre Hypothyreose. Ein erniedrigtes bzw. supprimiertes (nicht nachweisbares) TSH weist auf eine Hyperthyreose hin.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Periphere Schilddrüsenhormone: Bei auffälligem TSH werden ergänzend die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel bestimmt (fT_4, fT_3).

Periphere Schilddrüsenhormone: Bei auffälligen TSH-Werten werden zur weiteren Diagnostik und Klassifikation (latente vs. manifeste Funktionsstörung) die freien Schilddrüsenhormone (fT_4 und fT_3) bestimmt.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Verdacht auf eine sekundäre (zentrale) Hypothyreose müssen von Anfang an immer beide Parameter (TSH und fT_4/fT_3) bestimmt werden, da das TSH in diesen Fällen meist im Referenzbereich liegt, siehe sekundäre Hypothyreose (S. 784).

Die freie Hormonfraktion kann verändert sein, ohne dass eine Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt (z. B. Erhöhung durch Salizylate, Heparin, Jod oder Lebererkrankungen, Erniedrigung durch Antiepileptika, Phenylbutazon). Die Gesamthormonkonzentrationen (totales T_4 [TT_4] bzw. totales T_3 [TT_3]) sind abhängig von den Bindungsproteinen (z. B. TBG [thyroxinbindendes Globulin]), werden aber heute im klinischen Alltag nicht mehr routinemäßig bestimmt.

Schilddrüsenantikörper (Anti-TSH-Rezeptor-Ak, Anti-TPO-Ak) sind Indikatoren bei Autoimmunthyreopathien. Anti-Tg-Ak sind unspezifischer als Anti-TPO-Ak.

Schilddrüsenantikörper: Die Anti-Tg-Ak und Anti-TPO-Ak sind bei Autoimmunthyreopathien, z. B. Hashimoto-Thyreoiditis nachweisbar. Die Anti-Tg-Antikörper sind jedoch auch bei bis zu 20 % der gesunden Personen positiv. Der Nachweis von TSH-Rezeptorantikörpern bei Hyperthyreose sichert einen Morbus Basedow (S. 773).

Thyreoglobulin (TG) ist **Tumormarker** nach thyreoablativer Therapie des differenzierten Thyreozytenkarzinoms, Kalzitonin beim C-Zell-Karzinom.

Tumormarker: Kalzitonin dient als Tumormarker beim C-Zell-Karzinom (S. 790), ergänzt durch das karzinoembryonale Antigen (CEA). Thyreoglobulin (TG) hat führende Bedeutung bei der Kontrolle der differenzierten Thyreozytenkarzinome (S. 788).

Schilddrüsenfunktionsparameter: Tab. **H-2.2**.

Tab. **H-2.2** zeigt die wichtigsten Schilddrüsenfunktionsparameter.

H-2.2

H-2.2 Referenzbereiche der wichtigsten Schilddrüsenfunktionsparameter

Parameter		Einheit	Referenzbereiche
fT_4	= freies T_4	pg/ml	20–50
fT_3	= freies T_3	pg/ml	2–6
TG	= Thyreoglobulin	ng/ml	5–60
TSH(b)	= thyreoideastimulierendes Hormon (basal)	mE/l	0,3–4
bei C-Zell-Karzinom:			
CT	= Kalzitonin	pg/ml	männl.: < 11,5 weibl.: < 4,6
CEA	= karzinoembryonales Antigen	ng/ml	< 2,5
typische Laborkonstellationen bei Funktionsstörungen der Schilddrüse:			
Funktionsstörung		**TSH**	**fT_3, fT_4**
▪ manifeste Hyperthyreose		↓	↑
▪ latente Hyperthyreose		↓	n
▪ manifeste Hypothyreose		↑	↓
▪ latente Hypothyreose		↑	n
▪ sekundäre bzw. tertiäre Hyperthyreose		↑	↑
▪ sekundäre bzw. tertiäre Hypothyreose		n/↓	↓
n = normal, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt			
* **TBG-Veränderungen:**			
Erhöhung bei: ▪ Östrogeneinfluss (Schwangerschaft, Kontrazeptiva) ▪ Leberzirrhose ▪ Neugeborenen ▪ Hepatitis ▪ Porphyrie ▪ hereditärer Hyper-TBG-Ämie ▪ Hyperthyreosis factitia ▪ Schilddrüsenagenesie		**Erniedrigung bei:** ▪ Katabolismus ▪ schwerem Stress ▪ nephrotischem Syndrom ▪ Medikamenteneinnahme – Glukokortikoide – Anabolika – Hydantoine – Salizylate	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.3 Struma

► Definition. Eine Schilddrüsenvergrößerung, gleich welcher Ursache, wird als **Struma** bezeichnet. Bei der häufigsten „endemischen" Form ist die Funktion normal. Der Begriff „Jodmangel-Struma" deutet auf die Zusammenhänge mit dem geografisch bedingten chronischen Jodmangel hin.

► Definition.

Epidemiologie: Die Strumaprävalenz beträgt in Mitteleuropa 30 %, die Struma ist damit die häufigste endokrine Erkrankung in dieser Region. Verantwortlich für den relativen alimentären Jodmangel ist u. a. die nicht ausgeglichene geologische Jodauswaschung in der Eiszeit mit der Folge eines niedrigen Jodgehaltes von Trinkwasser und lokalen Lebensmitteln. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Epidemiologie: In Mitteleuropa ist die Struma die häufigste endokrine Erkrankung (ca. 30 % der Bevölkerung). Frauen sind ca. doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Ätiopathogenese: Für eine optimale Funktion bei normaler Organgröße benötigt die Schilddrüse ein **ausreichendes Jodangebot**, optimal sind etwa **200 µg Jodid** täglich.
Je stärker das Jodangebot das Optimum unterschreitet, desto weniger kann die Schilddrüse mit der normalen Gewebemenge die vom Organismus angeforderte Schilddrüsenhormonmenge herstellen. Durch die **Abnahme der Schilddrüsenhormone** steigen TRH und TSH an.
Bedingt durch den **intrathyreoidalen Jodmangel** werden **lokale Wachstumsfaktoren** (z. B. EGF, IGF-1) aktiviert, die eine **Hyperplasie der Thyreozyten** und damit eine Größenzunahme der Schilddrüse bewirken. Gleichzeitig nimmt die Schilddrüse unter dem TSH-Reiz an Größe zu (**Hypertrophie der Thyreozyten**), um auf diesem Weg bessere Produktionsbedingungen zu bieten. Die Struma wächst zunächst gleichmäßig und ohne Knoten, im Laufe der Zeit kommt es aber zu **regressiven Umbauten**. Die „ältere" Jodmangel-Struma weist schließlich Adenom- und Zystenbildungen, Vernarbungen und Verkalkungen auf.
Eine andere Entwicklung der Struma beinhaltet den Weg zur **Autonomie**. Offenbar entfalten Gruppen von Schilddrüsenzellen lokal unter dem Dauerreiz des TSH eine funktionelle Autonomie, die nach Wegfall des Reizes nicht mehr der Rückkopplung unterliegt. So können **solitäre autonome Adenome,** aber auch multilokuläre oder diffuse Autonomien entstehen, die je nach Schilddrüsenhormonproduktionsrate zu einer **euthyreoten** oder **hyperthyreoten Funktionslage** (S. 769) führen.

Die Struma entsteht durch intrathyreoidalen Jodmangel, der zur Aktivierung lokaler Wachstumsfaktoren führt **(Thyreozytenhyperplasie)** und durch den TSH-Stimulationsreiz **(Thyreozytenhypertrophie)**.
Die Struma wächst zunächst gleichmäßig, später treten Adenome, Zysten und Vernarbungen hinzu **(regressive Veränderungen)**.

Eine andere Entwicklung der Struma beinhaltet den Weg zur **Autonomie**. Teile der Schilddrüse unterliegen hierbei nicht mehr der Rückkopplung der Hypophyse. Unter TSH-Dauerreiz entstehen **solitäre** oder **multiple autonome Adenome** bzw. eine **diffuse** Autonomie.

► Merke. Dass Frauen häufiger von der endemischen Struma und ihren Folgen betroffen sind als Männer, liegt an der unterschiedlichen Wirkung der Sexualhormone auf das TBG: Östrogene bewirken eine Zu-, Androgene eher eine Abnahme des TBG. Frauen müssen daher mehr Schilddrüsenhormon produzieren, um die Kapazität ihrer Transportproteine auszufüllen.

► Merke.

Erhöhungen des Östrogenspiegels in der Schwangerschaft oder die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva stellen zusätzliche Strumareize dar.

Zusätzliche Strumareize sind erhöhte Östrogenspiegel (Schwangerschaft) und die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva.

Klinik und Komplikationen: Die endemische Struma ist zu Beginn in der Regel über viele Jahre klinisch stumm. Beschwerden treten erst relativ spät auf und können sich durch mechanische bzw. Stauungs- und Kompressionszeichen bemerkbar machen und/oder durch die Entwicklung einer Schilddrüsenautonomie. Die übliche Stadieneinteilung der Struma nach WHO zeigt Tab. **H-2.3**.
Größere Strumen (v. a. Stad. III) können **Druckgefühle** hervorrufen. Stärkerer Druck auf den Ösophagus führt zu mechanischen **Schluckbeschwerden**. Die Trachea kann säbelscheidenartig eingeengt werden (Pelottierung der Trachea), eine **Tracheomalazie** bewirkt vor allem einen **inspiratorischen Stridor**. Beeinträchtigungen der Atmung durch Trachealeinengung können bis zur chronischen Rechtsherzbelastung und zum Lungenemphysem führen. Der Ösophagus zeigt gelegentlich Varizen „bergab" (**„Downhill"-Varizen)**. Auch Nervenausfälle wie **Läsionen des N. recurrens** oder ein **Horner-Syndrom** können auftreten und nähren den Verdacht auf ein infiltratives bzw. destruktives Wachstum bei Malignom. Wächst die Struma mehr nach außen, drückt sie die Gefäße an den Schlüsselbeinen und am Jugulum ab – es entwickelt sich eine **Halsvenenstauung** (Abb. **H-2.3**).
Entwickelt sich in der endemischen Struma eine **Autonomie**, kann die Funktionslage allmählich von der Euthyreose in die **Hyperthyreose** (Abb. **H-2.9**) umschlagen.

Klinik und Komplikationen: Klinisch tritt die Struma erst relativ spät in Erscheinung. Die Stadieneinteilung zeigt Tab. **H-2.3**.

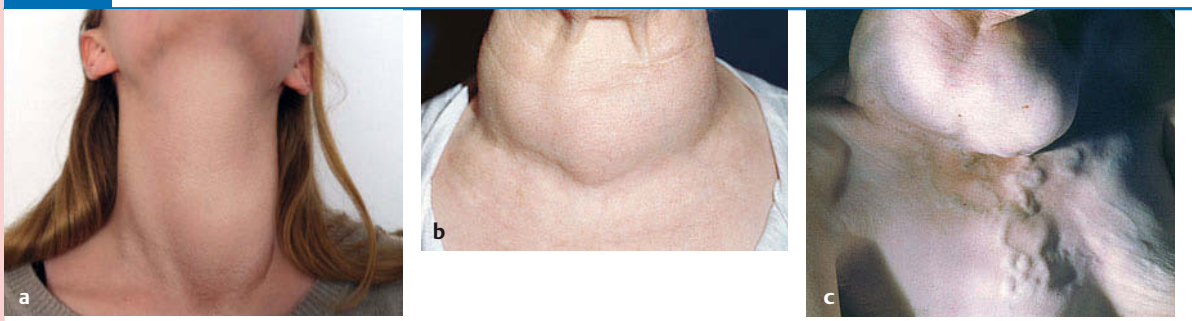
Mögliche Beschwerden größerer Strumen:
- Schluckbeschwerden (Ösophageuseinengung)
- Halsvenenstauung (Abb. **H-2.3**)
- Einengung der Trachea und Tracheomalazie (Pelottierung der Trachea)
- Rechtsherzbelastung
- Lungenemphysem
- „Downhill"-Varizen
- selten sind Rekurrensparesen oder Horner-Syndrom (Cave: Malignom).

Entwickelt sich eine **Autonomie**, kann die Euthyreose in eine **Hyperthyreose** (Abb. **H-2.9**)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-2.3 Klinische Aspekte einer Struma nodosa



a Patientin mit einer linksbetonten Struma Grad Ib-II.
b Struma Grad III. (aus: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)
c Struma Grad III mit sichtbarer Venenstauung.

H-2.3

H-2.3 Stadieneinteilung der Struma (nach WHO)

Stadium I	bei Palpation erfassbares Organ, das nicht sichtbar ist
▪ Stadium Ia:	▪ Struma auch bei zurückgebeugtem Hals nicht sichtbar
▪ Stadium Ib:	▪ Struma bei zurückgebeugtem Hals sichtbar
Stadium II	bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma
Stadium III	deutlich vergrößerte, auch aus der Entfernung sichtbare, häufig nodöse Struma

Diagnostik: Zunächst Inspektion und Palpation.

Nächster diagnostischer Schritt ist die **Sonografie**. Bei knotigen Abweichungen und Abweichungen im Schallmuster folgt die **Szintigrafie**. Echoarme und szintigrafisch kalte Knoten sind zu **punktieren** (bei einem Durchmesser > 10 mm).

Diagnostik: Die Diagnose einer Struma wird zunächst inspektorisch und palpatorisch gestellt. Eine tastbare Schilddrüse ist definitionsgemäß bereits eine Struma (Tab. **H-2.3**).
Der Palpation schließt sich die aussagekräftigere **Sonografie** an. Ist die Struma sonografisch unauffällig, kann bei euthyreoten Schilddrüsenhormonspiegeln (S. 768) auf eine zusätzliche Szintigrafie verzichtet werden. Bestehen jedoch bereits Abweichungen im Schallmuster bzw. Knotenbildungen, ist die **Szintigrafie** zur weiteren Abklärung zu empfehlen. Bei echoarmen, echofreien und szintigrafisch kalten Knoten mit einem Durchmesser > 10 mm schließt sich die **Feinnadelpunktion** zur Zytologiegewinnung für den Malignomausschluss an.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei sonografischer Echoarmut und fehlender Speicherung im Szintigramm muss ein Karzinom mittels Feinnadelpunktion ausgeschlossen werden.

Ein normales **basales TSH** schließt eine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung aus.

Bei klinischer Euthyreose reicht zum **Ausschluss einer Funktionsstörung** die Bestimmung des **basalen** (sensitiv gemessenen) **TSH** aus.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Funktionsparameter der Schilddrüse (basales TSH, fT_4 und fT_3) sind bei der endemischen Struma völlig normal.

Differenzialdiagnose: Struma mit Hyper- und Hypothyreose sowie (bei Knotenstruma) das Schilddrüsenkarzinom.

Differenzialdiagnose: Strumen mit Über- (z. B. Morbus Basedow, dekompensierte Schilddrüsenautonomie, Anfangsstadium einer Thyreoiditis) oder Unterfunktion (Spätstadium einer Thyreoiditis, strumigene Substanzen, Jodverwertungsstörung) und Schilddrüsenmalignome (insbesondere bei Knotenstruma) sind wesentliche Differenzialdiagnosen.

Therapie: Im Strumastadium I–II sollten **200 µg Jodid täglich** eingenommen werden. Bei gutem Ansprechen ist nach 1–2 Jahren eine Halbierung der Dosis möglich.

Therapie: Bei **Strumastadium I–II** ohne jegliche sonografische Veränderung ist die **Jodidsubstitution** Therapie der Wahl. Jodid bewirkt einen Rückgang der Thyreozytenhyperplasie und damit eine Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens. Die empfohlene Tagesdosis für den Erwachsenen liegt bei **180–200 µg Jodid**. Nach Reduktion des Schilddrüsenvolumens auf normale Organgröße kann die Dosis nach 1–2 Jahren auf 100 µg reduziert werden.

Bei der seltenen **Jodfehlverwertung** ist **L-Thyroxin** zur Therapie und Strumaprophylaxe indiziert.

Bei der seltenen **Jodfehlverwertung** ist auf jeden Fall eine Therapie und Strumaprophylaxe mit **L-Thyroxin** indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ist die **Struma kosmetisch stark störend** oder führt zu mechanischen Problemen, ist die **totale Thyreoidektomie** bzw. die **„near-total thyroidectomy“** Therapie der Wahl. Rezidiveingriffe sollten unbedingt vermieden werden, da das Komplikationsrisiko bei Zweiteingriffen noch einmal erhöht ist. Weitere Operationsgründe können ein V. a. Malignität oder das Vorliegen autonomer Adenome sein. Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko, Rezidivstruma, höherem Lebensalter oder multifokaler Schilddrüsenautonomie kann auch eine **Verkleinerung mittels Radiojodgabe** (Therapieeffekt nach 3–6 Monaten) durchgeführt werden. Postoperativ muss eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin erfolgen.

Größere, **kosmetisch stark störende** oder mechanisch ins Gewicht fallende **Strumen** werden **reseziert**. Auch bei Malignitätsverdacht und Vorliegen autonomer Adenome ist eine Operation indiziert. Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko ist eine gewisse Verkleinerung durch die **Radiojodtherapie** möglich.

Prophylaxe: Leider ist eine vorgeschriebene Jodsalzverwendung in Deutschland weiterhin nicht in Sicht (im Gegensatz z. B. zu Schweiz und Österreich). Etwa 60 % der Bevölkerung verwenden jodiertes Speisesalz (20 µg/g); grundsätzlich gilt die Empfehlung zur Verwendung von Jodsalz für die gesamte Bevölkerung.
Eine generelle Substitution mit **Jodidtabletten** sollte während der Schwangerschaft (Vermeidung einer Neugeborenenstruma) und Stillzeit sowie bei strumabelasteten Familien (hier v. a. bei Kindern) erfolgen.

Prophylaxe: Ideal wäre eine vorgeschriebene Jodsalzverwendung – in Deutschland verwenden 60 % der Bevölkerung Jodsalz.

In der Schwangerschaft und bei strumabelasteten Familien, sollte **Jodid** verabreicht werden.

► Merke. Eine Verstärkung der Jodzufuhr kann in seltenen Fällen zur Aufdeckung einer Autonomie mit der Folge einer Hyperthyreose führen. Eine Jodidgabe verbietet sich bei Nachweis (TSH-Bestimmung) funktionell relevanter Autonomien.

► Merke.

Verlauf und Prognose: Das Frühstadium der Struma ist klinisch stumm. Je länger ohne adäquate Prophylaxe oder Therapie abgewartet wird, umso häufiger kommt es zu Komplikationen, insbesondere bei älteren Menschen.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist umso besser, je früher mit der Prophylaxe oder Therapie begonnen wird.

► Merke. Entscheidend ist der intensive Einsatz therapeutischer Möglichkeiten bereits in einem möglichst frühen Strumastadium.

► Merke.

2.4 Hyperthyreose

2.4 Hyperthyreose

► Definition. Eine Hyperthyreose ist definiert als eine Erhöhung der Konzentrationen biologisch wirksamer Schilddrüsenhormone im Blut, die zu Funktionsstörungen in den von ihnen abhängigen Organen bzw. Zellsystemen führen.

► Definition.

Der Krankheitskomplex der Schilddrüsenüberfunktion umfasst heterogene Krankheitsbilder, die sich in der klinischen Symptomatik, dem Exzess der peripheren Schilddrüsenhormone und ihrer biologischen Wirkungen treffen.
Folgende **Schweregrade** lassen sich differenzieren:
- die **latente Hyperthyreose** mit supprimierten TSH, aber noch im Normbereich liegenden peripheren Schilddrüsenhormonen (subklinisch)
- die **manifeste Hyperthyreose** mit erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen (in der Regel klinische Symptome)
- die **thyreotoxische Krise** (endokrinologisch lebensbedrohlicher Notfall).

Die Krankheitssymptome der Schilddrüsenüberfunktion entstehen durch den Exzess von T_3 und T_4.
Folgende **Schweregrade** werden unterschieden:
- **latente (subklinische) Hyperthyreose**
- **manifeste Hyperthyreose**
- **thyreotoxische Krise.**

Epidemiologie: Hyperthyreosen treten in der erwachsenen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1–2 % auf; in Deutschland entfallen je etwa die Hälfte der Fälle auf die Immunhyperthyreose und auf die Autonomie, während in Ländern mit ausreichender Jodversorgung die Autonomie deutlich zurücktritt. Kinder sind prinzipiell sehr selten betroffen.

Epidemiologie: Hyperthyreosen betreffen 1–2 % der Bevölkerung, in Deutschland stellen Immunhyperthyreose und Autonomie etwa je die Hälfte der Fälle.

Ätiologie: Am häufigsten liegen der Hyperthyreose eine **Immunhyperthyreose** (S. 773) oder eine **Autonomie** (S. 777) zugrunde; wesentlich seltener andere Ursachen (Tab. **H-2.4**, Abb. **H-2.4**).

Ätiologie: s. Tab. **H-2.4** und Abb. **H-2.4**.

Pathogenese: Folgende Effekte werden bei allen Formen der Hyperthyreose beobachtet: Die erhöhten Schilddrüsenhormone führen zur Steigerung der **schilddrüsenhormonabhängigen biologischen Prozesse.** Dadurch werden Oxidation und **Thermogenese**, **Cholesterin-** und **Glykogenabbau** und der **Umsatz** der **freien Fettsäuren** gesteigert. Gesteigert wird auch der **Proteinumbau**, d. h. Synthese und Abbau; Letzterer überwiegt bei Hormonüberschuss. Die Herzfrequenz nimmt infolge der **Sensibilisierung gegenüber den Katecholaminen** zu; Gleiches gilt für **Muskelkontraktion** und **Nervenerregbarkeit**. Der **Abbau der Nebennierenrindenhormone** wird beschleunigt.

Pathogenese: Folgende Effekte werden bei allen Hyperthyreoseformen beobachtet: gesteigerte Oxidation und Thermogenese, Beschleunigung des Fettstoffwechsels (Cholesterinabbau) und des Proteinumbaus, Tachykardie als Folge der gesteigerten Sensibilisierung des Herzmuskels gegenüber Katecholaminen, der NNR-Hormonabbau ist beschleunigt.

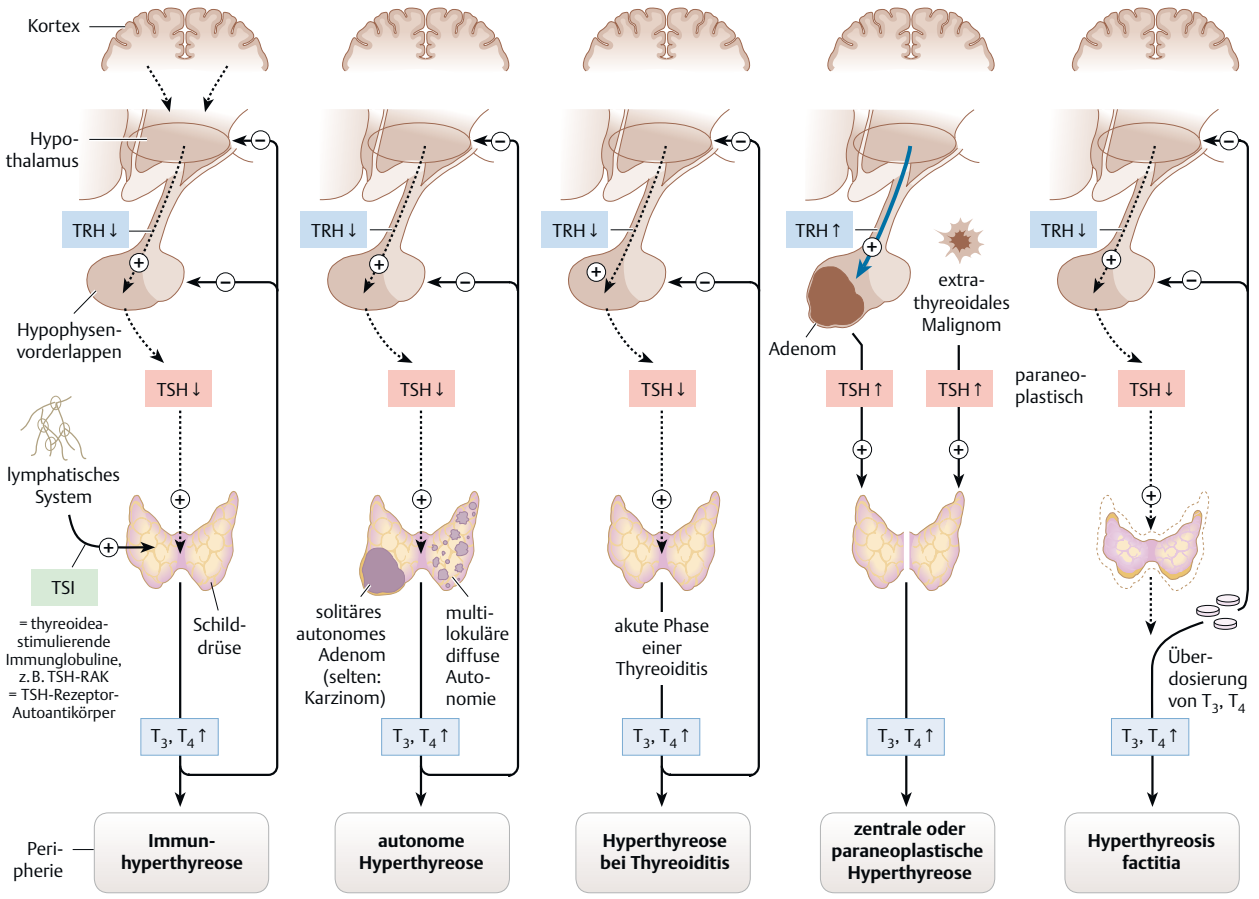
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-2.4 Ursachen der Hyperthyreose

häufig	▪ **Immunhyperthyreose** (S. 773), syn. **Morbus Basedow** ▪ Hyperthyreose bei Schilddrüsenautonomie (S. 777), z. T. auch **jodinduziert** (Kontrastmittel, Amiodaron)
selten	▪ Thyreoiditis (S. 784): ▪ subakute ▪ postpartale ▪ Hashimoto (hyperthyreote Phase) ▪ amiodaroninduziert ▪ Hyperthyreosis factitia (iatrogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen z. B. durch Verschreibungs- oder Einnahmefehler, letztere gelegentlich bewusst als inadäquater Versuch zur Gewichtsreduktion) ▪ Schilddrüsenkarzinom (S. 788) mit Folge einer Schilddrüsenhormonüberproduktion (sehr selten) ▪ Schilddrüsenhormonresistenz (durch Mutation des Schilddrüsen-Hormonrezeptors sind sowohl Zeichen der Hypo- als auch der Hyperthyreose möglich) ▪ zentrale Hyperthyreose durch TSH-produzierenden Hypophysentumor (sehr selten) ▪ β-HCG-vermittelte Thyreoiditis und paraneoplastische TSH-Produktion, z. B. bei Keimzelltumoren (selten)

H-2.4 Pathophysiologische Vorgänge bei den verschiedenen Formen der Hyperthyreose



Klinik: Abb. **H-2.5** illustriert die Klinik. Zu Komplikationen (S. 773).

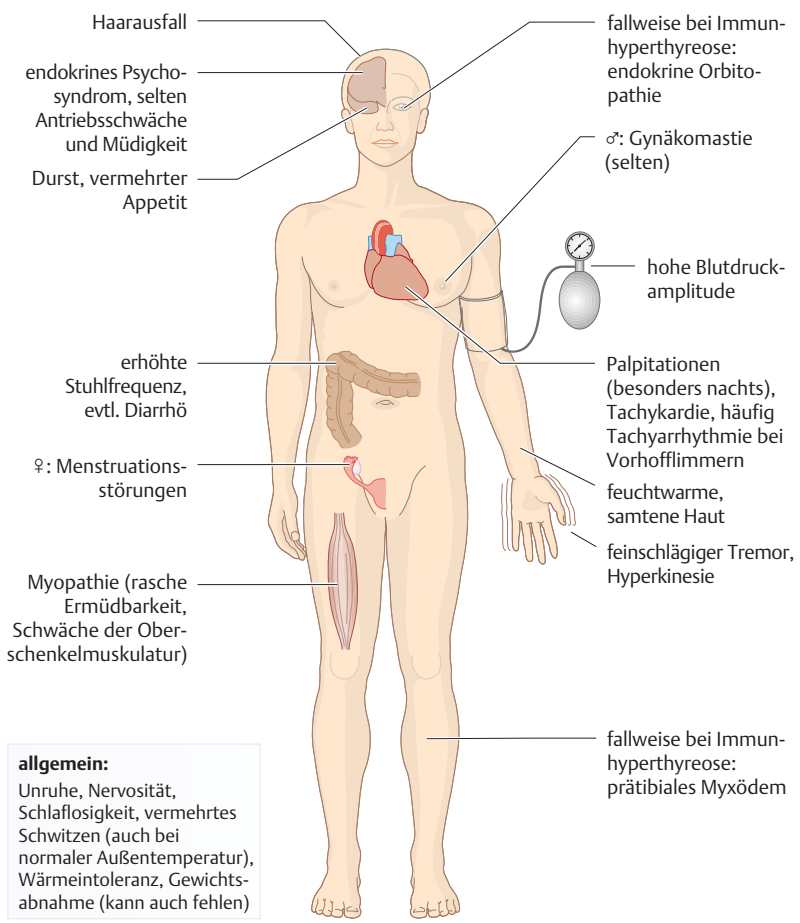
Klinik: Die Symptome der Hyperthyreose resultieren aus der Wirkung der Schilddrüsenhormone. Unabhängig von der Ursache einer Hyperthyreose klagen die Patienten über eine Vielzahl von Beschwerden (Abb. **H-2.5**). Neben allgemeiner Unruhe und Nervosität werden häufig Schlafstörungen, nächtlich auftretendes Herzrasen und Tachyarrhythmien als störend oder sogar bedrohlich empfunden. Zu Komplikationen, d. h. thyreotoxische Krise (S. 773).

▶ Merke.

▶ Merke. Bei jedem Patienten mit Vorhofflimmern sollte an eine Hyperthyreose gedacht werden (TSH-Bestimmung obligat).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-2.5 Klinik der Hyperthyreose



Diagnostik: Die Diagnose einer manifesten Hyperthyreose ergibt sich in Abhängigkeit von der Form der Hyperthyreose (s. jeweilige Krankheitsbilder) in der Regel aus Anamnese (z. B. jodhaltiges KM?), Klinik (typische Symptome) (S. 770), Laborbefunden (TSH basal erniedrigt, periphere Schilddrüsenhormone erhöht, Schilddrüsenautoantikörper) und bildgebenden Verfahren (Sonografie, Szintigrafie).

Therapie: Die Therapiewahl hängt entscheidend von der Form der Hyperthyreose ab (s. auch jeweilige Krankheitsbilder). Prinzipiell stehen 3 Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:
- medikamentöse thyreostatische Therapie
- operative Therapie
- Radiojodtherapie.

▸ Merke. Jede Hyperthyreose sollte zunächst zur Entlastung des Patienten mit **Thyreostatika** in den Zustand der Euthyreose versetzt werden, insbesondere vor Operationen.

- **medikamentöse thyreostatische Therapie:**

Für die thyreostatische Therapie sind verschiedene Medikamente geeignet (Tab. **H-2.5**). Mittel der ersten Wahl sind **Carbimazol** und **Thiamazol** (Carbimazol wird im Organismus in Thiamazol umgewandelt). Diese Thyreostatika vom Mercaptoimidazol-Typ hemmen die Bildung der Schilddrüsenhormone T_4 und T_3 im Niveau der Umwandlung der Jodthyrosine zu den Jodthyroninen (Abb. **H-2.1**).
Eine Alternative (insbesondere bei Unverträglichkeit der Thyreostatika der ersten Wahl) ist **Propylthiouracil** (gleicher Angriffspunkt). Die erforderlichen Dosen sind höher.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-2.5

Diagnostik: In Abhängigkeit von der Form der Hyperthyreose (s. jeweilige Krankheitsbilder) wird die Diagnose meist klinisch (typische Symptome) (S. 770), laborchemisch (TSH basal erniedrigt, Schilddrüsenhormone erhöht, Schilddrüsenautoantikörper) und durch bildgebenden Verfahren gestellt.
Therapie: Sie hängt von der Form der Hyperthyreose ab (s. jeweilige Krankheitsbilder):
- medikamentöse thyreostatische Therapie
- operative Therapie
- Radiojodtherapie.

▸ Merke.

- **medikamentöse thyreostatische Therapie:**

Tab. **H-2.5** gibt eine Übersicht über die gängigen Thyreostatika. **Carbimazol** und **Thiamazol** sind Mittel der ersten Wahl. Sie hemmen die Bildung von T_4 und T_3.

Propylthiouracil kommt in zweiter Linie in Betracht (gleicher Angriffspunkt).

H-2.5 Gängige Thyreostatika (Tagesdosen) und ihre Nebenwirkungen

Thyreostatikum	Anfangsdosis*	Erhaltungsdosis
Carbimazol (z. B. Neo-Thyreostat)	30 mg (selten 60)	10–2,5 mg
Methimazol = Thiamazol (z. B. Favistan)	40 mg (selten 60)	10–2,5 mg
Propylthiouracil (z. B. Propycil)	300 mg (selten 600)	100–50 mg
Na-Perchlorat (z. B. Irenat)	1200 mg (3 × 20 Tropfen)	(5–10 Tropfen)

Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden (selten relevant), **allergische Reaktionen** mit Hauterscheinungen und Jucken. Besonders gefürchtet sind **Leukozytopenien** oder gar die **Agranulozytose** (diese dosisabhängigen Komplikationen haben bei den heute üblichen niedrigen Dosen stark abgenommen). Unter Perchlorat kann als Rarität eine **aplastische Anämie** auftreten.

* in Abhängigkeit vom Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels Reduktion innerhalb einiger Wochen

Perchlorat wird vor allem vor Jodexposition prophylaktisch verwendet: es hemmt die Jodidanreicherung in der Schilddrüse.

Perchlorat wird vor allem prophylaktisch zum Schutz der Schilddrüse etwa bei Autonomie vor einer Jodexposition (z. B. Röntgenkontrastmittel) verwendet; es hemmt die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse.

▶ Merke.

▶ Merke. Bereits gebildetes Schilddrüsenhormon wird durch Thyreostatika nicht mehr beeinflusst. Daher lässt ihr Wirkungseintritt einige Tage auf sich warten.

▶ Merke.

▶ Merke. Das Blutbild ist während einer Thyreostatikatherapie in Abhängigkeit von der Dosis zu Beginn engmaschiger bzw. bei Auftreten von Symptomen zu überwachen, wobei ein Leukozytenabfall auch zwischen zwei Kontrollen akut stattfinden kann (Information der Patienten über Symptome und Verhaltensmaßnahmen ist zentral).

Jod in hohen Dosen blockiert die Freisetzung präformierten Schilddrüsenhormons.

Wenn schwere Nebenwirkungen einer Thyreostatikatherapie wie die Agranulozytose den sofortigen Stopp der Medikation erforderlich machen, kann **Jod in hohen Dosen** (z. B. Lugol-Lösung) eine vorübergehende thyreostatische Wirkung entfalten – es hemmt die Freisetzung präformierter Schilddrüsenhormone aus dem Thyreoglobulinverband im Schilddrüsenkolloid.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Schilddrüsenhormonspiegel dürfen unter Therapie nicht zu tief absinken, da sonst TSH „anspringt“ und als Strumareiz die Schilddrüse wachsen lässt (Kontrolle von Schilddrüsenhormonen und TSH anfangs alle 4–8 Wochen).

In der **Schwangerschaft** ist eine Monotherapie mit einem Thyreostatikum zu empfehlen.

Während der **Schwangerschaft** ist die Monotherapie vorzuziehen, um mit einem Minimum an Thyreostatikum (bevorzugt Propylthiouracil) auszukommen (Thyreostatika sind plazentagängig). Im Prinzip versucht man aber, eine Hyperthyreose **vor** einer geplanten Schwangerschaft zu therapieren.

- **operative Therapie:**
Sie dient der Entfernung des überaktiven Schilddrüsengewebes.
- **Radiojodtherapie:**
Alternative zur Operation (S. 775); in der Schwangerschaft kontraindiziert.

- **operative Therapie:**
Die operative Therapie dient der Entfernung des überaktiven Schilddrüsengewebes.
- **Radiojodtherapie:**
Diese Therapieform stellt eine Alternative zur Operation (S. 775) (z. B. bei älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko) dar. In der Schwangerschaft ist die Behandlung kontraindiziert. Eine Schwangerschaft ist im Anschluss an eine 6 Monate dauernde Karenzphase möglich.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine Radiojodtherapie ist nur möglich, wenn keine relevante Jodexposition (z. B. Zufuhr jodhaltigen Kontrastmittels, Amiodaron) vorausgegangen ist.

Prognose: Die klinischen Symptome der Hyperthyreose bessern sich unter Therapie rasch. Bleibende Schäden sind die Ausnahme.

Prognose: Die klinischen Symptome der Hyperthyreose bessern sich unter der Behandlung nach Erreichen der Euthyreose sehr rasch. Vegetativ stimulierte Menschen können allerdings durch die Erfahrung der Erkrankung verunsichert sein und manche Symptome protrahiert erleiden. Bleibende Schäden sind ausgesprochen selten, körperliche Veränderungen wie Haarausfall und Gewichtsabnahme restituieren sich in der Regel (Weiteres s. einzelne Krankheitsbilder).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.4.1 Immunhyperthyreose

2.4.1 Immunhyperthyreose

▶ **Synonym.** Morbus Basedow (Graves' disease)

▶ Synonym.

▶ **Definition.** Die Immunhyperthyreose ist eine Autoimmunerkrankung, bei der TSH-Rezeptor-Autoantikörper die Schilddrüsenfunktion stimulieren.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Eine **genetische, familiäre Prädisposition** ist anzunehmen, der Mechanismus der Manifestation ist unbekannt. Durch einen Defekt im Immunsystem werden Autoantikörper gebildet, die u. a. den TSH-Rezeptor am Thyreozyten besetzen und gleichzeitig aktivieren. Die Folge ist eine Überproduktion an Schilddrüsenhormon. Die Familie der Antikörper wird als **thyreoideastimulierende Immunglobuline** (**TSI**) zusammengefasst, deren Hauptvertreter ist der TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK).
Die Stimulation des TSH-Rezeptors durch den Antikörper hält länger an, als dies bei Stimulation durch physiologisches TSH der Fall ist. Die im Überfluss gebildeten peripheren Hormone T_3 und T_4 bremsen zwar zentral die Sekretion von TRH und TSH, dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Krankheitsbild, da der eigentliche Stimulus hypophysenunabhängig erfolgt (entkoppeltes Feedback).

Ätiopathogenese: Eine **genetische Prädisposition** ist anzunehmen. Autoantikörper besetzen und stimulieren den TSH-Rezeptor. T_4 und T_3 werden im Überschuss produziert und sezerniert. Die Familie der Antikörper sind **thyreoideastimulierende Immunglobuline** (**TSI**), Hauptvertreter: TRAK.

Die erhöhten T_3- und T_4-Spiegel supprimieren zwar das hypophysäre TSH; dies beeinflusst die Hyperthyreose aber nicht, da die Auslösung hypophysenunabhängig erfolgt (entkoppeltes Feedback).

Klinik: Bei der **Immunhyperthyreose** können neben den „klassischen" Symptomen einer Hyperthyreose (S. 769) folgende Stigmata hinzutreten:
- **Endokrine Orbitopathie** bei 50 % der Patienten (der klassische Morbus Basedow zeichnet sich durch die **Merseburger-Trias: Exophthalmus, Struma, Tachykardie** aus); die endokrine Orbitopathie wird heute als **eigenständige Krankheit** angesehen, Details (S. 776).
- Die **Struma diffusa** (**nicht** obligat!) kann fühlbar schwirren und beim Auskultieren charakteristisch rauschen.
- **prätibiales Myxödem** (selten, Abb. **H-2.6**).

Klinik: Zeichen der Hyperthyreose (S. 769), weitere Zeichen bei **Immunhyperthyreose:**
- **Endokrine Orbitopathie** bei 50 % (Merseburger-Trias: Exophthalmus, Struma,Tachykardie), Details (S. 776)
- **Struma diffusa** (**nicht** obligat), kann fühlbar schwirren
- **prätibiales Myxödem** (Abb. **H-2.6**).

▶ **Merke.** Die Stigmata der Immunhyperthyreose fehlen bei der Schilddrüsenautonomie.

▶ Merke.

⊙ **H-2.6 Prätibiales Myxödem bei Morbus Basedow**



Charakteristisch ist eine plaqueartige Verdickung mit orangenhautähnlichem Aspekt. Die Prädilektionsstelle ist häufig prätibial.

⊙ H-2.6

Komplikationen: Die Hyperthyreose, insbesondere die Immunhyperthyreose, kann in eine **thyreotoxische Krise** entgleisen. Mögliche Auslöser sind:
- Jodexposition bei vorbestehender funktioneller Autonomie (z. B. jodhaltige Kontrastmittel, Medikamente)
- intensive Manipulation am Halsbereich
- Operation bei Patienten mit einem Morbus Basedow, die sich präoperativ nicht in einer euthyreoten Funktionslage befinden
- Exsikkose.

Komplikationen: Die Hyperthyreose kann in eine **thyreotoxische Krise** (lebensgefährlich!) entgleisen; ausgelöst durch Jodexposition, Operation bei Patienten mit einem Morbus Basedow, die sich präoperativ nicht in einer euthyreoten Funktionslage befinden.

▶ **Merke.** Vor jeglicher Schilddrüsenoperation ist eine thyreostatische Therapie mit dem Ziel der präoperativen Normalisierung der Schilddrüsenfunktion zwingend.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Leitsymptome sind Verwirrung, Tachykardie, Fieber bis 41 °C, Erbrechen, Durchfälle, Schweißausbrüche, Gewichtsabnahme. Schwerstes Stadium der Krise ist das **thyreotoxische Koma**.

Die thyreotoxische Krise stellt auch heute noch eine **lebensbedrohliche Situation** dar (Letalität 30–50 %). Durch Wasserverlust kommt es zu einer starken Gewichtsabnahme. Erbrechen, Durchfälle und Schweißausbrüche verschlimmern das Bild, der Puls steigt auf 140–160/min, die Körpertemperatur auf bis zu 41 °C an. Zusätzlich finden sich ZNS-Symptome in unterschiedlichster Ausprägung: Erregungszustände, Halluzinationen bzw. delirantes Zustandsbild bis zum **thyreotoxischen Koma**.

Diagnostik: Das ausgeprägte klinische Bild ist pathognomonisch (**Blickdiagnose!**). Patienten mit partieller Symptomatik bereiten differenzialdiagnostische Schwierigkeiten.

Die Hormonspiegel von **fT_4 und fT_3** sind **erhöht**, **TSH** ist **supprimiert**.

In 80–90 % der Fälle sind erhöhte **Autoantikörpertiter** vorzufinden (v. a. TRAK).

Diagnostik: In ausgeprägten Fällen des Morbus Basedow ist eine **Blickdiagnose** möglich: Aspekt des Patienten mit endokriner Orbitopathie in Verbindung mit dem Beschwerdebild; die Laborwerte dienen dann nur der Bestätigung. Patienten mit nur partieller Symptomatik können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten.
Bei der manifesten Immunhyperthyreose findet sich eine eindeutige Konstellation von **erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln** (fT_3, fT_4) **bei supprimiertem TSH**. Liegt gleichzeitig eine endokrine Orbitopathie vor, ist die Diagnose gesichert.
Der Nachweis von **TSH-Rezeptor-Autoantikörpern** (TRAK), die in 80–90 % positiv sind, sichert die Diagnose eines Morbus Basedow. Die Anti-TPO-Antikörper fallen, als Ausdruck der autoimmunen Genese, ebenfalls häufig positiv aus.

▶ Merke.

▶ Merke. Der Antikörperbefund kann trotz vorliegen einer Immunhyperthyreose negativ ausfallen.

Schilddrüsensonografie: diffuses, echoarmes Bild. **CT, MRT und Sonografie** dienen dem Nachweis von beim Morbus Basedow auftretenden Verdickungen der äußeren Augenmuskeln.

Die **Schilddrüsensonografie** zeigt in der Regel ein diffuses, echoarmes Bild.
Mittels **Sonografie, CT** oder **MRT** kann bei klinisch fraglichem Befund nachgewiesen werden, ob die äußeren Augenmuskeln verdickt sind (Abb. **H-2.8a**), dies ist auch häufig dann der Fall, wenn klinische Zeichen einer Orbitopathie fehlen (gleichzeitig ist der Ausschluss eines anderweitigen Lokalgeschehens einer Protrusio bulbi oder bulborum möglich).

▶ Merke.

▶ Merke. Liegt keine Hyperthyreose aber eine Orbitopathie vor, kann es sich um das Stadium **vor** Eintritt einer Schilddrüsenüberfunktion handeln. In diesem Fall sind ¼-jährliche Kontrollen der Schilddrüsenfunktion notwendig.

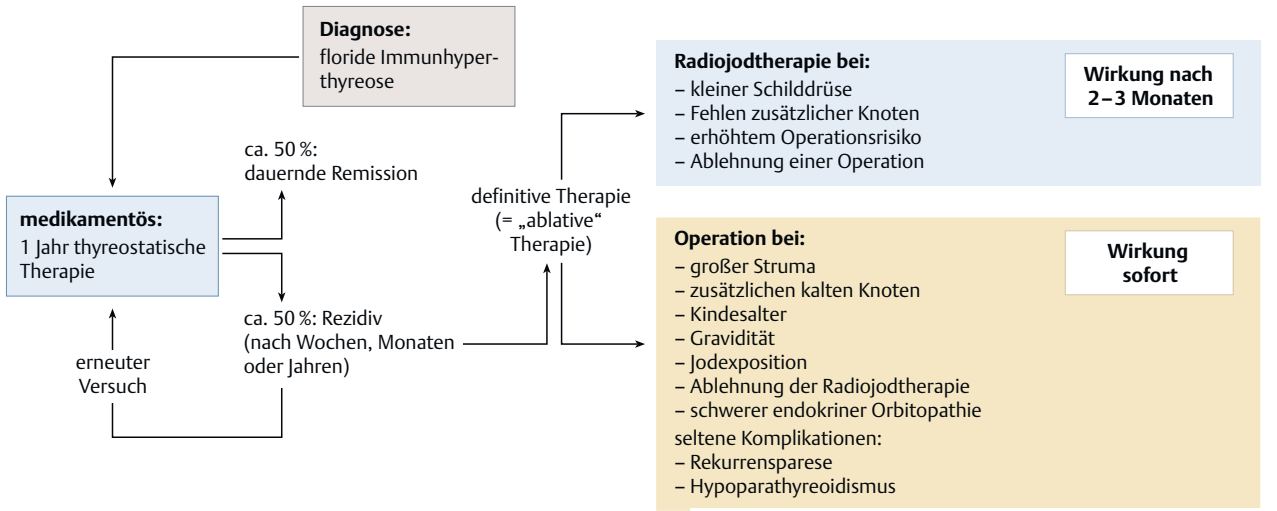
Differenzialdiagnose: Ohne Orbitopathie und ohne Antikörperbefunde kann die Sonografie in Kombination mit der Szintigrafie differenzialdiagnostisch weiterhelfen.

Zu weiteren Hyperthyreoseformen s. Abb. **H-2.4**.
Therapie: Es stehen die **Behandlung mit Thyreostatika** (S. 771), die **Operation** und die **Radiojodtherapie** zur Verfügung (Abb. **H-2.7**).

Differenzialdiagnose: Liegt keine endokrine Orbitopathie vor und fallen die Antikörperuntersuchungen negativ aus, kann die Sonografie in Kombination mit der Szintigrafie differenzialdiagnostisch weiterhelfen (z. B. warmer bzw. heißer Knoten bei fokaler Autonomie).
Zu möglichen anderen Hyperthyreoseformen s. Abb. **H-2.4**.

Therapie: Für die Behandlung der Immunhyperthyreose stehen 3 Therapiewege zur Verfügung, die isoliert oder auch in Kombination, neben- und nacheinander einzusetzen sind (Abb. **H-2.7**):
- medikamentöse Behandlung mit Thyreostatika (S. 771)
- Operation
- Radiojodtherapie.

H-2.7 Therapie bei Immunhyperthyreose



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▪ **medikamentöse Therapie:**
Da bei der Immunhyperthyreose unter **thyreostatischer Therapie** (S. 771) eine Spontanremissionen möglich ist, wird zunächst eine medikamentöse Therapie **über 12–18 Monate** versucht, danach erfolgt ein Auslassversuch. Bei ca. 50 % der Patienten kommt es unter dieser Therapie zu einer bleibenden **Remission**, bei der anderen Hälfte jedoch nach Wochen, Monaten oder auch Jahren zu einem **Rezidiv**. Im Falle eines Rezidivs entscheidet man sich in der Regel zu einer definitiven, **thyreoablativen Therapie**, d. h. zur **Operation** oder **Radiojodtherapie**. Gegebenenfalls kann auch nochmals ein zweites Jahr thyreostatisch therapiert und dann ein erneuter Auslassversuch unternommen werden.
Bei der **nicht dekompensierten Immunhyperthyreose** (d. h. es darf keine beginnende thyreotoxische Krise vorliegen) beginnt man mit der in Tab. **H-2.5** genannten Thyreostatikum-Anfangsdosis. Eine Reduktion der Anfangsdosis zur Erhaltungsdosis ist in Abhängigkeit von dem Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels innerhalb einiger Wochen möglich. Die **Erhaltungsdosis** wird bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres fortgeführt.

▪ **medikamentöse Therapie:**
Im Regelfall wird die **thyreostatische Therapie** (S. 771) bei der Immunhyperthyreose konsequent **über 12–18 Monate** fortgesetzt. Danach sind 50 % der Patienten im **Auslassversuch** in **Remission**, bei den anderen 50 % kommt es zur Persistenz bzw. zum Rezidiv. Beim **Rezidiv** ist eine definitive, **thyreoablative Therapie** durch Operation oder Radiojodbehandlung zu überlegen.

Bei der **nicht dekompensierten Immunhyperthyreose** ist zunächst die in Tab. **H-2.5** genannte Anfangsdosis zu geben. Die **Erhaltungsdosis** gilt für die Zeit bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres.

▪ **operative Therapie:**
Die **totale beidseitige Thyreoidektomie** gehört zu den definitiven, ablativen Behandlungsmaßnahmen bei der Immunhyperthyreose. Man tendiert bei größeren Strumen eher zur Operation. Weitere Indikationen für die Operation sind jugendliches Alter, zusätzliche, abklärungswürdige Knoten in der Schilddrüse, rascher Wirkeintritt der ablativen Therapie (z. B. bei thyreostatikainduzierter Agranulozytose, s. auch Abb. **H-2.7**), sehr große Schilddrüsen oder schwere Formen der endokrinen Orbitopathie.
Postoperativ müssen die Patienten mit L-Thyroxin substituiert werden. Mögliche Operationskomplikationen sind: postoperativer Hypoparathyreoidismus, Stimmbandlähmung durch Rekurrensparese (bei unkomplizierten Operationen jeweils weniger als 1 %).

▪ **operative Therapie:**
Die **totale beidseitige Thyreoidektomie** ist Behandlung der Wahl bei persistierender Immunhyperthyreose, v. a. bei großen Strumen, jüngeren Patienten, zusätzlichen, abklärungsbedürftigen Knoten und dem Erfordernis eines raschen Erfolges der ablativen Therapie.

Postoperativ müssen die Patienten mit L-Thyroxin substituiert werden. Mögliche Komplikationen sind: postoperativer Hypoparathyreoidismus und Stimmbandparese.

▪ **Radiojodtherapie**:
Ist die Schilddrüse eher klein und in ihrer Struktur unauffällig oder ist das Operationsrisiko beim Patienten erhöht, hat die Radiojodtherapie ihre Vorteile. Die Risikoberechnung hat dazu geführt, dass man sie auch jüngeren Menschen (etwa ab dem 20. Lebensjahr) empfiehlt. Bei noch florider Hyperthyreose, in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit, ist die Radiojodtherapie kontraindiziert. Eine schwere endokrine Orbitopathie kann durch eine Radiojodtherapie verschlechtert werden, weshalb in diesen Fällen der Thyreoidektomie der Vorzug gegeben werden sollte.
Die volle Wirkung der Radiojodtherapie ist nach 2–3 Monaten erreicht. Der Therapeut versucht eine Strahlendosis zu applizieren, die die Hyperthyreose behebt, ohne zur Hypothyreose zu führen.

▪ **Radiojodtherapie:**
Sie bietet sich alternativ bei z. B. eher kleinen Strumen und erhöhtem OP-Risiko an. Kontraindiziert ist sie bei noch florider Hyperthyreose, schwerer endokriner Orbitopathie, in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

Die volle Wirkung der Radiojodtherapie ist nach 2–3 Monaten erreicht.

► Merke. Sowohl nach einer thyreostatischen Therapie mit eingetretener Remission als auch nach einer Radiojodtherapie kann es zur **Späthypothyreose** kommen. Um diese rechtzeitig zu erkennen, sind jährliche Kontrollen der Schilddrüsenfunktion unbedingt anzuraten.

► Merke.

▪ **Therapie der thyreotoxischen Krise:**
Bei einer thyreotoxischen Krise verabreicht man zunächst hochdosiert **Thiamazol** i. v., etwa 2 Stunden später therapiert man zusätzlich mit **Jodid** (Lugol-Lösung). Die Herzfrequenz wird mit β-Rezeptoren-Blockern, insbesondere Propranolol, gehemmt. Diese Substanz hemmt auch in einem gewissen Grad die Konversion von T_4 zu T_3. Das ebenfalls partiell thyreostatisch wirksame Lithium wird nur bei jodinduzierter Krise eingesetzt (Kontrollen des Lithiumspiegels).
In der thyreotoxischen Krise liegt eine **relative NNR-Insuffizienz** vor, weshalb unbedingt **Glukokortikoide** substituiert werden müssen. Adjuvant sind weitere allgemeine Maßnahmen wie Flüssigkeitsersatz, Elektrolytkorrektur, physikalische Temperatursenkung (externe Kühlung, Sedation, Intubation und Muskelrelaxation), Thrombembolieprophylaxe, gegebenenfalls Antibiotika zur Infektprophylaxe erforderlich (Tab. **H-2.6**). Der Schilddrüsenhormonspiegel lässt sich bei therapierefraktären Fällen durch eine **Plasmapherese** passager senken (z. B. als Vorbereitung auf eine Operation).

▪ **Therapie der thyreotoxischen Krise:**
Bei der thyreotoxischen Krise wird **Thiamazol** i. v. gegeben, 2 Stunden später **Jodid**. Als Adjuvans dient Propranolol. Lithium wird bei jodinduzierter thyreotoxischer Krise eingesetzt.

Glukokortikoide dienen als Ausgleich der **relativen NNR-Insuffizienz** (Tab. **H-2.6**). Bei therapierefraktären Fällen lässt sich der Schilddrüsenhormonspiegel durch eine Plasmapherese passager senken.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-2.6 Vorgehen bei thyreotoxischer Krise (in der Regel auf der Intensivstation)

kausale Therapie	symptomatische, begleitende Therapie
▪ Hemmung der Hormonsynthese: Thiamazol	▪ Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Kalorienersatz parenteral
▪ Hemmung der Hormonausschüttung: Jodid, 3 × 15 Tropfen Lugol-Lösung p. o. **Cave:** Bei jodinduzierter Krise ist Jodid kontraindiziert, statt dessen: Lithiumchlorid 1500 mg/d i. v.; ggf. Plasmapherese	▪ β-Rezeptoren-Blocker (Propranolol) ▪ Glukokortikoide (Hydrocortison) ▪ physikalische Temperatursenkung ▪ Sedativa
▪ bei bedrohlichem Verlauf und Versagen von 1. und 2.: Plasmapherese oder, insbesondere bei jodidinduzierter Krise, totale beidseitige Thyreoidektomie	▪ Thromboembolieprophylaxe

Verlauf und Prognose: Die Verläufe bei der Immunhyperthyreose sind sehr unterschiedlich.

Der Verlauf bei Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie ist schwer vorhersehbar (s. Abb. **H-2.9**).

▸ Klinischer Fall.

Verlauf und Prognose: Die Verläufe bei der Immunhyperthyreose sind sehr unterschiedlich, wobei lebenslange Spontanremissionen durchaus möglich sind. An die Entwicklung einer Späthypothyreose nach Therapie ist zu denken.
Am schwierigsten ist die Krankheitskomponente der endokrinen Orbitopathie. Hier sind Defektheilungen im Sinne eines bleibenden Exophthalmus möglich (s. auch Abb. **H-2.9**).

▸ Klinischer Fall. Eine 53-jährige Frau suchte wegen Beschwerden im Bereich der Augen (Augenbrennen, sandiges Gefühl bei Augenbewegungen, leichte Lichtscheu) den Augenarzt auf. Die Inspektion war verhältnismäßig unauffällig, lediglich eine leichte Schwellung der Unterlider und eine angedeutete Chemosis waren bemerkenswert (Abb. **H-2.8c**). Die mit dem Ophthalmometer nach Hertel gemessenen Werte des Bulbusstandes in der Orbita betrugen beidseits 16 mm. Da keine vorausgehenden Messungen vorlagen, war nicht eindeutig festzustellen, ob ein leichter Exophthalmus vorlag. Die Patientin wurde zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion zum Internisten überwiesen. Es fanden sich Normalwerte für fT_4, fT_3 und TSH. Die Schilddrüsenantikörper waren negativ. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer endokrinen Orbitopathie bei Euthyreose gestellt und eine ¼-jährliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion empfohlen. 3 Monate später lag eine leichte Hyperthyreose mit supprimiertem TSH-Wert vor. Die Orbitopathie hatte sich nicht verschlechtert. Die Patientin wurde 1 Jahr lang thyreostatisch therapiert, ohne dass es zur Progression der Augenkomponente kam, Restbeschwerden blieben. Nach Absetzen des Thyreostatikums lebt die Patientin euthyreot (seit 2 Jahren), restliche Augenbeschwerden werden toleriert.

2.4.2 Endokrine Orbitopathie

2.4.2 Endokrine Orbitopathie

▸ Synonym.

▸ Synonym. endokriner Exophthalmus

Ätiopathogenese: Eigenständige Krankheit, die vor, mit oder nach Manifestation einer Hyperthyreose auftreten kann. Bei ca. 50 % der Patienten mit Immunhyperthyreose tritt eine endokrine Orbitopathie auf (Abb. **H-2.8**). Als Ursache wird ein gemeinsames Antigen (extrazelluläre Untereinheit des TSH-Rezeptors) in orbitalen Fibroblasten, Präadipozyten und Thyreozyten postuliert.
Selten tritt die endokrine Orbitopathie bei Euthyreose oder gar Hypothyreose auf.

Ätiopathogenese: Gegenwärtig ist nicht klar, warum die endokrine Orbitopathie teilweise vor, mit oder nach Manifestation einer Schilddrüsenüberfunktion auftritt. Bei ca. 50 % der Patienten mit Immunhyperthyreose kommt es zu peri- und retroorbitären immunologischen Reaktionen, die zu lokalen Ödemen (= Chemosis, Abb. **H-2.8**), Einlagerungen von Glukosaminoglykanen und zur Ausbildung autoreaktiver T-Lymphozyten führen. Als Ursache wird ein gemeinsames Antigen (extrazelluläre Untereinheit des TSH-Rezeptors) in orbitalen Fibroblasten, Präadipozyten und Thyreozyten postuliert.
Gelegentlich tritt eine endokrine Orbitopathie auch ohne jegliche Schilddrüsenfunktionsstörung oder gar bei Hypothyreose auf, die dann ebenfalls immunologischer Natur ist. Rauchen verschlimmert die Orbitopathie.

Klinik: Stadien der endokrinen Orbitopathie: siehe Tab. **H-2.7**. Folgen sind ein **Exophthalmus** (Abb. **H-2.8**) und **Bewegungseinschränkungen des Bulbus**. Beim **malignen Exophthalmus** kann es durch Hornhautschäden und Ischämien von Retina und Sehnerv zur Erblindung kommen.

Klinik: Die endokrine Orbitopathie lässt sich nach Schwere in 6 Stadien unterteilen (Tab. **H-2.7**). Durch die Ausdehnung des retrobulbären Gewebes entstehen ein **Exophthalmus** (Abb. **H-2.8**), **Bewegungseinschränkungen des Bulbus** und **Augenmuskelparesen** mit Doppelbildern, die Symptomatik kann sich bis zum Bild des **malignen Exophthalmus** steigern. Hierbei lässt sich das Auge infolge der starken Protrusio und der enormen Konjunktivalschwellung nicht mehr schließen und es kommt zu **Hornhautschäden**. Bei fehlender Therapie kann es auch durch den hohen Druck in der Orbita zu Durchblutungsstörungen und dadurch zum **Verlust des Sehvermögens** kommen. Unter adäquater Therapie sind die schwereren Stadien meist zu vermeiden.

▸ Merke.

▸ Merke. Es besteht *kein* Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer endokrinen Orbitopathie und der aktuellen Schilddrüsenfunktion.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-2.8 Befunde bei endokriner Orbitopathie



a MRT: **Verdickung der äußeren Augenmuskeln** (hier besonders am linken Auge nasal). (aus: Berghaus A., Rettinger G., Böhme G.: Duale Reihe Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Hippokrates; 1996)
b **Asymmetrischer Exophthalmus** (li > re) und konjunktivale Gefäßinjektion.
c **Ödematöse Schwellung** (Chemosis) des Ober- und Unterlids.

H-2.7 Klassifikationen der Symptome der endokrinen Orbitopathie (stadienübergreifende Kombinationen kommen vor)

Stadium	Definition
I	nur Zeichen, keine Symptome (z. B. Oberlidretraktion = Dalrymple-Zeichen; starrer Blick, Konvergenzschwäche = Möbius-Zeichen; Zurückbleiben eines Augenlids beim Senken des Blickes = Graefe-Zeichen; seltener Lidschlag = Stellwag-Zeichen)
II	Bindegewebebeteiligung (mit Zeichen und Symptomen wie Lidschwellung, d. h. Ödem der Augenlider und der Bulbusbindehaut = Chemosis, Lichtempfindlichkeit, Augentränen, Fremdkörpergefühl)
III	Protrusio bulbi bzw. bulborum = Exophthalmus: (a) leicht, (b) deutlich, (c) sehr ausgeprägt
IV	Beteiligung der äußeren Augenmuskeln (Paresen mit der Folge von Unscharf- oder Doppeltsehen, ausgeprägte Konvergenzschwäche, Heberschwäche, seitliche Blockade, retrobulbäre Schmerzen)
V	Korneaaffektionen (insbesondere bei Lagophthalmus: Ulzerationen)
VI	Visusverschlechterung (Druckläsion der Nn. optici mit partiellen Sehausfällen bis Sehverlust)

Diagnostik: Inspektion, augenärztlicher Befund und ggf. Sonografie, CT oder MRT der Orbita ergeben die Diagnose und Stadieneinteilung. Zur Schilddrüsendiagnostik (S. 763).

Therapie: Besteht eine Hyperthyreose, muss diese optimal medikamentös eingestellt werden. Wichtig ist ebenfalls eine konsequente Nikotinkarenz. Symptomatisch kann bei leichteren Formen auch Selen gegeben werden.
Schreitet die Orbitopathie trotz Erreichens der Euthyreose fort, werden **Glukokortikoide** eingesetzt. Die parenterale 12-wöchige Therapie (Methylprednisolon 1 × 500 mg/Woche für 6 Wochen, danach 1 × 250 mg/Woche für 6 Wochen) zeigt ein rascheres Ansprechen und eine bessere Verträglichkeit als die tgl. perorale Therapie beispielsweise mit Prednison. Zeigt sich keine Besserung, sollte frühzeitig eine **Retrobulbärbestrahlung** mit Röntgenstrahlen unter gleichzeitiger Glukokortikoidgabe vorgenommen werden.
Andere antikörperreduzierende Maßnahmen wie der Einsatz von Immunsuppressiva, Rituximab oder Plasmapherese sind hinsichtlich ihres Nutzens noch nicht endgültig zu beurteilen.
Der mitbetreuende Augenarzt entscheidet über den Einsatz von **Lokalmaßnahmen** wie z. B. Augensalbe, nächtlicher Okklusivverband und Kopfhochlagerung.
Bei progressiver Orbitopathie (sog. maligne Orbitopathie) können in Extremfällen Entlastungsoperationen (Reduktion des in der Orbita proliferierenden Bindegewebes) zum Schutz des Auges und der Sehkraft erforderlich werden.

Prognose und Verlauf: Defektheilungen im Sinne eines bleibenden Exophthalmus sind möglich. Gelegentlich ist dann eine korrigierende Operation an den äußeren Augenmuskeln (Schieloperation) zur Vermeidung von Doppelbildern indiziert.

Diagnostik: Inspektion, augenärztlicher Befund und ggf. Sonografie, CT oder MRT der Orbita.
Therapie: Bei Hyperthyreose sollte diese optimal eingestellt werden. Zudem wichtig: konsequente Nikotinkarenz. Bei leichteren Formen: Selengabe.
Bei fortschreitender Orbitopathie trotz Erreichens der Euthyreose, führt man eine parenterale Glukokortikoidtherapie mit Methylprednisolon durch. Bei ungenügender Wirksamkeit **Retrobulbärbestrahlung** mit gleichzeitiger Glukokortikoidgabe.

Mögliche **Lokalmaßnahmen** sind: Augensalbe, nächtliche Okklusivverbände, Kopfhochlagerung.
Bei malignem Exophthalmus können Entlastungsoperationen zum Schutz des Auges erforderlich werden.
Prognose und Verlauf: Defektheilungen im Sinne eines bleibenden Exophthalmus sind möglich.

2.4.3 Schilddrüsenautonomie

2.4.3 Schilddrüsenautonomie

▶ Definition. Autonome Thyreozyten produzieren Schilddrüsenhormone, ohne der hemmenden Rückkopplung durch das Hypophysenhormon TSH zu unterliegen.
Je nach Verteilung des autonomen Schilddrüsengewebes im Szintigramm werden 3 Formen unterschieden: Die **unifokale Autonomie** (= autonomes Adenom), die **multifokale** oder die **diffuse** Autonomie (selten).

▶ Definition.

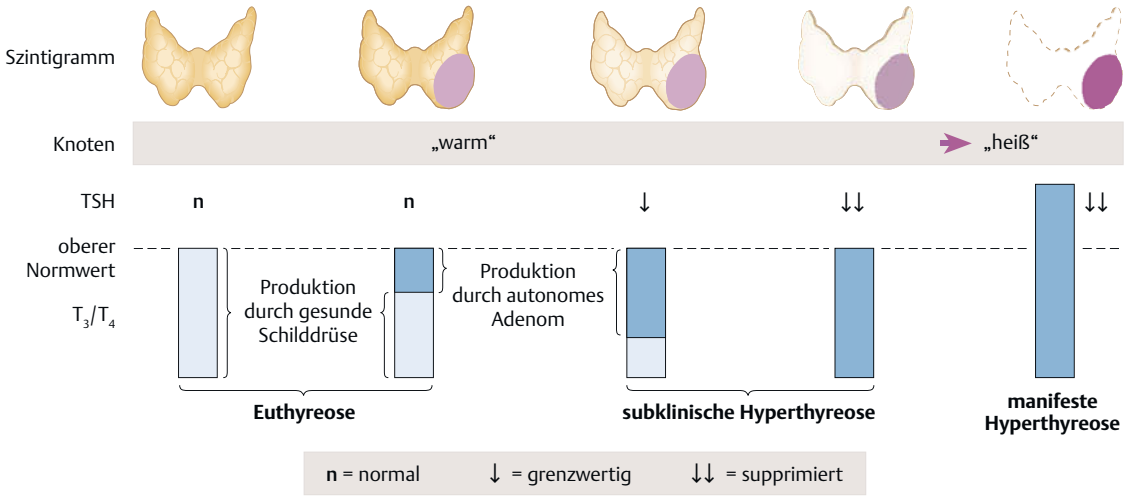
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Vermutlich induziert ein kontinuierlicher TSH-Reiz infolge eines Jodmangels Mutationen im TSH-Rezeptor mit konstitutiver Aktivierung. Ähnlich wirken ein Wachstumshormonexzess (Akromegalie) und vermutlich auch schilddrüsenstimulierende Autoantikörper.

Sobald die Hormonproduktion durch das autonome Gewebe den Bedarf übersteigt, entwickelt sich eine Hyperthyreose.
Szintigrafisch lassen sich alle Übergangsstufen zwischen einem Adenom mit geringer Aktivität und einem solchen mit Hormonexzess bis zur Überfunktion nachweisen (Abb. **H-2.9**).

Ätiopathogenese: Vermutlich induziert ein kontinuierlicher TSH-Reiz, bedingt durch einen endemischen Jodmangel in der Schilddrüse Mutationen im TSH-Rezeptor, welche eine konstitutive Aktivierung des Rezeptors bewirken und zu lokal begrenzten Autonomien führen. Auch der hypertrophisierende Reiz des STH bei der Akromegalie führt neben dem Strumawachstum zur Autonomie. Schließlich wird vermutet, dass auch die TSI bei dauernder Exposition eine Autonomie induzieren können.
Solange der Grad der Autonomie nicht sehr ausgeprägt (< 3 % des Schilddrüsengewebes) und die autonome Gewebemenge bzw. das autonome Adenom klein sind, sind keine biologischen Folgen zu erwarten: Die produzierte Hormonmenge macht zwar evtl. einen Teil des täglichen Schilddrüsenhormonbedarfs aus und führt zu einer gewissen Senkung des TSH-Spiegels, die Steuerung der Sekretion durch das gesunde restliche Schilddrüsengewebe steht jedoch im Vordergrund. Die Funktionslage ist noch **„kompensiert".**
Wenn die vom autonomen Gewebe produzierte Hormonmenge jedoch weiter zunimmt und schließlich die Hormonsynthese des gesunden Restgewebes supprimiert, entwickelt sich eine **manifeste Hyperthyreose**, das autonome Adenom ist **„dekompensiert"** (Abb. **H-2.9**).

H-2.9 Entwicklung eines autonomen Schilddrüsenadenoms mit zunehmender Störung der Funktion der Schilddrüsenhormonachse



Der Verlauf der Autonomie ist unterschiedlich: Neben Progressionen, v. a. bei **Jodexposition** (Gefahr der Entwicklung einer kritischen Hyperthyreose) kommen stagnierende Formen und spontane Remissionen vor.

Autonome Adenome können ohne Progression in jedem Funktionszustand über längere Zeiträume verharren und gelegentlich auch wieder an Aktivität abnehmen, d. h. im Szintigramm als heißer Knoten verschwinden. Auslösend für den **Umschlag in die Überfunktion** (mit Gefahr der Entwicklung einer kritischen Hyperthyreose) kann eine **stärkere Jodexposition** sein (über die Ernährung oder iatrogen durch jodhaltige Medikamente bzw. Kontrastmittel).

▶ Merke.

▶ Merke. Die Schilddrüsenautonomie manifestiert sich meistens im höheren Lebensalter. Ein Autonomieausschluss beim älteren Paienten ist daher vor einer exogenen Jodzufuhr obligat.

Klinik: Das noch nicht dekompensierte autonome Schilddrüsenadenom verursacht üblicherweise keine klinischen Beschwerden.

Klinik: Das noch nicht dekompensierte autonome Schilddrüsenadenom (Gleiches gilt für multilokuläre oder diffuse Autonomien) macht in der Regel keine klinischen Beschwerden. Bei größeren Adenomen sind lokale Druckgefühle möglich.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei peripherer Euthyreose, aber supprimiertem TSH, sind erste klinische Symptome möglich („latente" Hyperthyreose). Bei Tachykardien, Herzarrhythmien und vegetativen Störungen ist an die Möglichkeit der Auslösung durch ein autonomes Adenom zu denken.

Sind die peripheren Hormonspiegel deutlich erhöht, entwickeln sich die in Abb. **H-2.5** dargestellten Symptome.

Produziert die Autonomie derart viel Schilddrüsenhormon, dass die peripheren Spiegel deutlich erhöht sind, entwickeln sich die Krankheitssymptome wie sie in Abb. **H-2.5** dargestellt sind.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Besonders beim älteren Menschen kann die Klinik oligo- oder monosymptomatisch sein – bei absoluter Arrhythmie durch Vorhofflimmern ist immer auch eine Funktionsstörung der Schilddrüse auszuschließen.

▶ Merke.

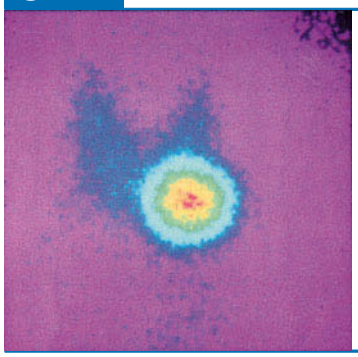
Diagnostik: Wegweisend sind die Symptome einer Hyperthyreose und die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter. fT_3 und fT_4 sind erhöht (gelegentlich nur fT_3; man nennt das Bild **T_3-Hyperthyreose**), TSH ist supprimiert. Die **Schilddrüsenantikörper** sind in der Regel **negativ**. **Sonografisch** imponiert ein autonomes Schilddrüsenadenom echoarm, zentral liegt nicht selten ein echofreier Bezirk im Sinne einer zystischen Umwandlung vor. Gelegentlich ist ein autonomes Adenom aber auch echogleich. Diffuse Autonomien können sonografisch ein inhomogen-fleckiges Bild erzeugen (s. auch Abb. **H-2.10**).

Diagnostik: fT_3 und fT_4 sind erhöht (selten ist die reine T_3-Hyperthyreose), TSH ist supprimiert. Beim solitären autonomen Adenom sind Sono- und Szintigrafie richtungsweisend (Abb. **H-2.10**).

▶ Merke. In der **Schilddrüsenszintigrafie** imponiert das autonome Adenom als „warmer" oder „heißer" Knoten (Abb. **H-2.10**, s. auch Tab. **H-2.1**).

▶ Merke.

⊙ H-2.10 **Autonomes Schilddrüsenadenom**



Autonomes Schilddrüsenadenom im linken unteren Schilddrüsenpol: das verstärkt das Isotop speichernde Adenom „überstrahlt" fast völlig das gesunde Restgewebe.

⊙ H-2.10

Bei unklarer Speicherung in komplex veränderten Schilddrüsen bleibt die Frage der Autonomie gelegentlich unbeantwortet, dann empfiehlt sich eine **Suppressionsszintigrafie** (S. 764). Autonome Bezirke nehmen das Isotop weiterhin auf, während sich gesundes Gewebe nicht mehr darstellt.

Bei unklarer Aussage der Szintigrafie kann eine **Suppressionsszintigrafie** (S. 764) durchgeführt werden. Hier stellen sich nur noch die autonomen Areale dar.

Differenzialdiagnose: Wichtigste und schwierigste diagnostische Aufgabe ist die Unterscheidung zwischen Immunhyperthyreose ohne Augensymptome und Autonomie, daneben sind andere Formen der Hyperthyreose (S. 769) und die ebenfalls echoarme Struma maligna (szintigrafisch kalt) auszuschließen.

Differenzialdiagnose: Am wichtigsten ist die Unterscheidung von einer Immunhyperthyreose ohne Augensymptome. Bei echoarmem Befund ist eine Struma maligna (szintigrafisch kalt) auszuschließen.

Therapie: Zunächst erfolgt eine medikamentöse **thyreostatische** Therapie (S. 771), nach Erreichen der Euthyreose erfolgt dann die definitive Therapie, z. B. Operation oder Radiojodtherapie (S. 775).

Therapie: Zunächst thyreostatische Therapie bis Erreichen einer Euthyreose, im Anschluss erfolgt die definitive Therapie.

▶ Merke. Eine thyreostatische Langzeittherapie über Jahre ist bei Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie nicht zu empfehlen, da Spontanremissionen zu selten vorkommen.

▶ Merke.

Für eine **Operation** wird man sich vor allem bei sehr jungen Patienten (bis etwa 20 Jahre) und großen autonomen Adenomen entscheiden, wie auch bei zusätzlichen abklärungsbedürftigen Befunden wie „kalten" Knoten. Eine **Radiojodtherapie** kommt vor allem bei kleinen Adenomen, aber auch diffusen Autonomien in Betracht (ab 20 Jahre). Sie bietet v. a. auch Vorteile bei älteren Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko.

Die **Operation** wird bei großen Adenomen, abklärungsbedürftigen, z. B. „kalten" Knoten und jungen Patienten (bis 20 Jahre) erwogen. Kleine Adenome, diffuse Autonomien und ein erhöhtes Operationsrisiko sprechen für die **Radiojodtherapie**.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist nach adäquater Therapie sehr günstig. Rezidive sollten durch eine entsprechende Strumaprophylaxe vermieden werden. Späthypothyreosen nach Radiojodtherapie (S. 775) sind möglich.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist bei adäquater Therapie günstig. Rezidive sollen durch eine Strumaprophylaxe vermieden werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▸ Klinischer Fall.

▸ Klinischer Fall. Eine 50-jährige Frau litt anfallsweise unter beschleunigtem Pulsschlag. Das EKG war unauffällig. Nachdem die Periodenblutung unregelmäßig geworden war, wurden die Beschwerden als klimakterisch gedeutet. Therapeutisch wurden Valeriana-Präparate versucht. Da keinerlei Besserung eintrat, wurde die Diagnostik erweitert. Die Schilddrüsendiagnostik ergab normale Werte für fT_4 und fT_3. Das basale TSH war supprimiert.
Nachfolgend wurde bei palpatorisch unauffälliger Schilddrüse (eine Sonografie erfolgte nicht) ein Schilddrüsenszintigramm durchgeführt (Abb. **H-2.10**). Es zeigte ein gerade noch kompensiertes autonomes Schilddrüsenadenom links unten. Die nachträglich angefertigte Sonografie der Schilddrüse ergab dort einen echoarmen Bezirk, vereinbar mit einem autonomen Adenom. Man entschloss sich zu einer Radiojodtherapie, die nach mehrtägiger Einnahme von 20–40 mg T_3 (Thybon) erfolgte, um die Restspeicherung des gesunden Schilddrüsengewebes völlig zu supprimieren. Nach 3 Monaten war das basale TSH messbar geworden, Tachykardien waren nicht mehr aufgetreten.
Weitere Kontrollen der Patientin sind hinsichtlich der Funktion der Restschilddrüse erforderlich, um das TSH nicht zu hoch ansteigen zu lassen.

2.5 Hypothyreose

▸ Synonym.

▸ Synonym. Schilddrüsenunterfunktion

▸ Definition.

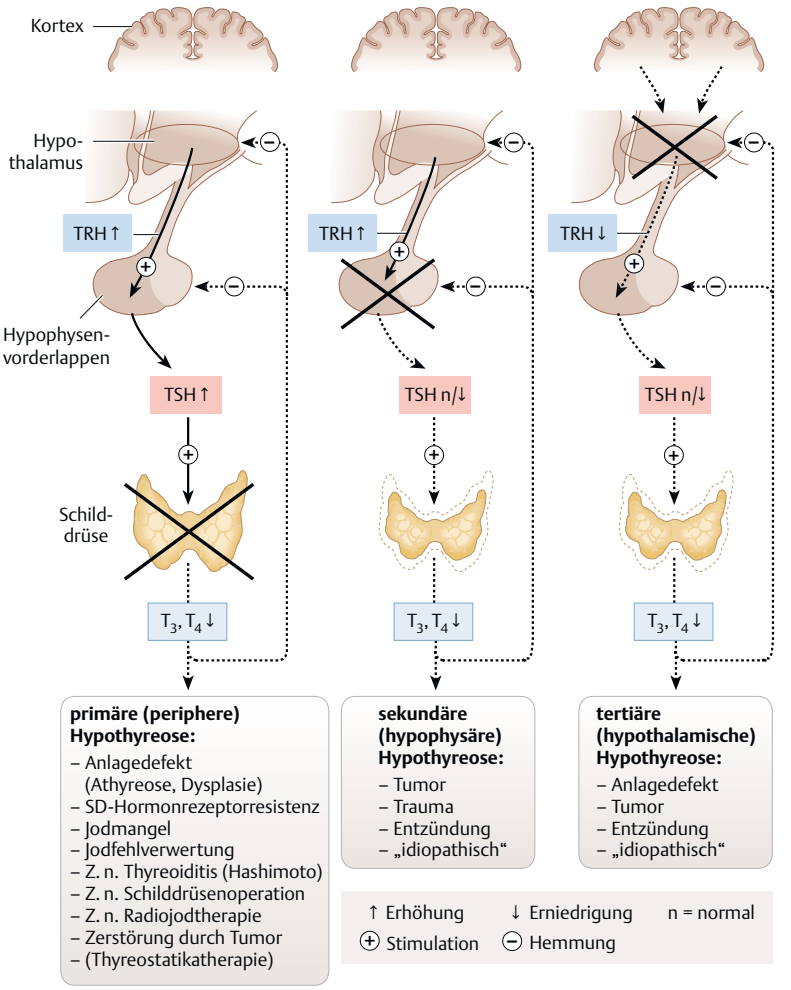
▸ Definition. Unzureichende Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen.

Formen: Man unterscheidet die **primäre, sekundäre und tertiäre Hypothyreose** (Abb. **H-2.11**).

Formen: Man unterscheidet die **primäre Hypothyreose** (Fehlen oder Verlust der Glandula thyreoidea) von den wesentlich seltener auftretenden **sekundären** (Ausfall des hypophysären TSH) bzw. **tertiären** (Ausfall des hypothalamischen TRH; Rarität) Hypothyreosen (Abb. **H-2.11**).

⊙ H-2.11

⊙ H-2.11 **Formen der Hypothyreose und deren mögliche Ursachen**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.5.1 Primäre Hypothyreose

2.5.1 Primäre Hypothyreose

▶ **Definition.** Die Schilddrüse selbst ist zur ausreichenden Hormonproduktion (T_3, T_4) nicht in der Lage, die zentrale Steuerung (Hypothalamus: TRH; Hypophysenvorderlappen: TSH) ist intakt.

▶ Definition.

Epidemiologie: In der Erwachsenenbevölkerung beträgt die Prävalenz der manifesten Hypothyreose bis 2 %, die subklinische Hypothyreose ist mit 4–20 % (Abhängigkeit von der Jodversorgung) deutlich häufiger. Bei Neugeborenen findet sich bei einem von 4000 eine primäre Hypothyreose.

Epidemiologie: In der Erwachsenenbevölkerung beträgt die Prävalenz der manifesten Hypothyreose bis 2 %, die subklinische Hypothyreose ist mit 4–20 % (Abhängigkeit von der Jodversorgung) deutlich häufiger.

Ätiopathogenese: Beim **Neugeborenen** liegt die Ursache einer primären Hypothyreose in der Regel in einer fehlenden Schilddrüsenanlage (Häufigkeit 1 : 4000), selten ist sie durch eine Schilddrüsendysplasie, -rezeptorresistenz, Thyreoiditis oder einen extremen Jodmangel begründet. Beim **Erwachsenen** steht ursächlich die Zerstörung der Schilddrüse durch Autoimmunprozesse im Vordergrund (Endzustand einer **Hashimoto-Thyreoiditis**), andere Ursachen sind seltener, s. Abb. **H-2.11**. Allen Formen ist gemeinsam, dass die zentrale Regulation bzw. das Feedback der Schilddrüsenachse intakt und das TSH damit reaktiv erhöht ist.

Ätiopathogenese: Beim **Neugeborenen** liegt die Ursache meist in einer fehlenden Schilddrüsenanlage. Beim Erwachsenen tritt eine Hypothyreose am häufigsten nach **Hashimoto-Thyreoiditis** auf (Abb. **H-2.11**). Bei allen Formen ist die zentrale Regulation bzw. das Feedback der Schilddrüsenachse intakt und das TSH damit erhöht.

Klinik: Liegt bereits **zum Zeitpunkt der Geburt** (oder kurz danach) eine Schilddrüsenunterfunktion vor, kommt es ohne Therapie zu schweren **Entwicklungsstörungen** der Gehirnreifung und zu Wachstumsstörungen (Kretinismus) (Näheres s. pädiatrische Lehrbücher). Im Rahmen der U2 erfolgt daher am 5. Lebenstag ein gesetzlich vorgeschriebenes **TSH-Screening**.

Klinik: Ohne Therapie ist keine adäquate Entwicklung des Menschen möglich. **Gehirnreifung** und **Skelettwachstum** bleiben **irreparabel geschädigt** (daher **TSH-Screening** am 5. Lebenstag!).

Manifestiert sich die Hypothyreose beim **Erwachsenen**, entwickeln sich die Symptome auch beim akuten Ausfall der Schilddrüse nicht schlagartig, sondern allmählich im Laufe von Wochen.

Beginnt die Hypothyreose im **Erwachsenenalter**, entwickeln sich die Symptome langsam.

Abb. **H-2.12** gibt eine Übersicht über die **typischen Symptome:** Das Allgemeinbefinden ist eingeschränkt durch eine Neigung zu Frieren, allgemeiner Schwäche und Abnahme der Leistungsfähigkeit. Die Patienten leiden häufig unter einer Gewichtszunahme und Obstipation.

Abb. **H-2.12** zeigt die klinischen **Symptome:** Die Patienten frieren, klagen über Schwäche, Leistungsabnahme und Obstipation.

Nicht immer dem Patienten selbst, sondern eher der Umgebung fallen Einschränkungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit auf: Müdigkeit und Schläfrigkeit sind verbunden mit nachlassendem Gedächtnis, Antriebs- und Denkschwäche. Frauen im gebärfähigen Alter klagen über Menstruationsstörungen, bei Männern zeigt sich eine Abnahme von Libido und Potenz. Muskelkrämpfe, Myotonien und „rheumatische" Beschwerden, wie auch psychotische Bilder sind möglich.

Vigilanzstörungen sind häufig, psychotische Bilder möglich. Weiterhin kommt es zu Menstruationsstörungen, beim Mann zur Abnahme von Libido und Potenz.

▶ **Merke.** Beim alten Menschen kann die Erkrankung oligosymptomatisch verlaufen, einzelne Symptome werden dann häufig als „Alterserscheinung" verkannt!

▶ Merke.

Bei voller Ausprägung des Krankheitsbildes ist der Aspekt charakteristisch: Das Integument ist **teigig geschwollen** (daher die Bezeichnung „Myxödem" [auf Druck bleibt im Gegensatz zum echten Ödem keine Delle]). Ausdruck, Mimik und Bewegungen sind hochgradig reduziert (schwere Augenlider, Abb. **H-2.13**). Haut und Haare sind trocken und spröde, infolge einer vergrößerten Zunge ist die Sprache kloßig, gelegentlich charakteristisch rau.

Die Haut ist **teigig geschwollen** („Myxödem"). Die Augenlider hängen herab, Haut und Haare sind trocken, die Zunge ist vergrößert, die Sprache kloßig (Abb. **H-2.13**).

Als **Myxödemherz** bezeichnet man die Kombination von Bradykardie, Herzvergrößerung mit digitalisrefraktärer Insuffizienz und Niedervoltage im EKG.

Das **Myxödemherz** ist bradykard vergrößert, digitalisrefraktär insuffizient und zeigt im EKG eine Niedervoltage.

Die schwerste Form der Schilddrüsenunterfunktion ist das **Myxödemkoma**. Begleiterscheinungen sind die Entwicklung einer echten Hypothermie, Zunahme von Obstipation, Bradykardie und Hypotonie. Das Myxödemkoma ist eine **lebensgefährdende Situation mit hoher Letalität**.

Das **Myxödemkoma** ist lebensgefährdend: klinische Zeichen sind Hypothermie, Obstipation, Bradykardie und Hypotonie.

Diagnostik: Das **Vollbild** der Hypothyreose gestattet eine Blickdiagnose (Abb. **H-2.13**), bei **latenter Hypothyreose** kann das klinische Bild verschleiert sein, die Verifizierung erfolgt über die Laborparameter (Tab. **H-2.2**). Beim Vollbild finden sich **erniedrigte periphere Schilddrüsenhormone** bei gleichzeitig **erhöhtem basalem TSH**. Die subklinische oder latente Hypothyreose ist charakterisiert durch ein über dem Normbereich liegendes TSH, bei normalen Werten für fT_4 und fT_3.

Diagnostik: Das **klinische Vollbild** ist pathognomonisch, bei **latenter Hypothyreose** kann das klinische Bild verschleiert sein. Das **erhöhte basale TSH** beweist die primäre Hypothyreose, **fT_4 und fT_3 sind erniedrigt**. Charakteristisch für latente Hypothyreose: erhöhtes TSH, fT_4 und fT_3 normal.

Bei der Hashimoto-Thyreoiditis (S. 786) sind die **Schilddrüsen-Autoantikörper** (Anti-TPO-Antikörper) meistens nachweisbar.

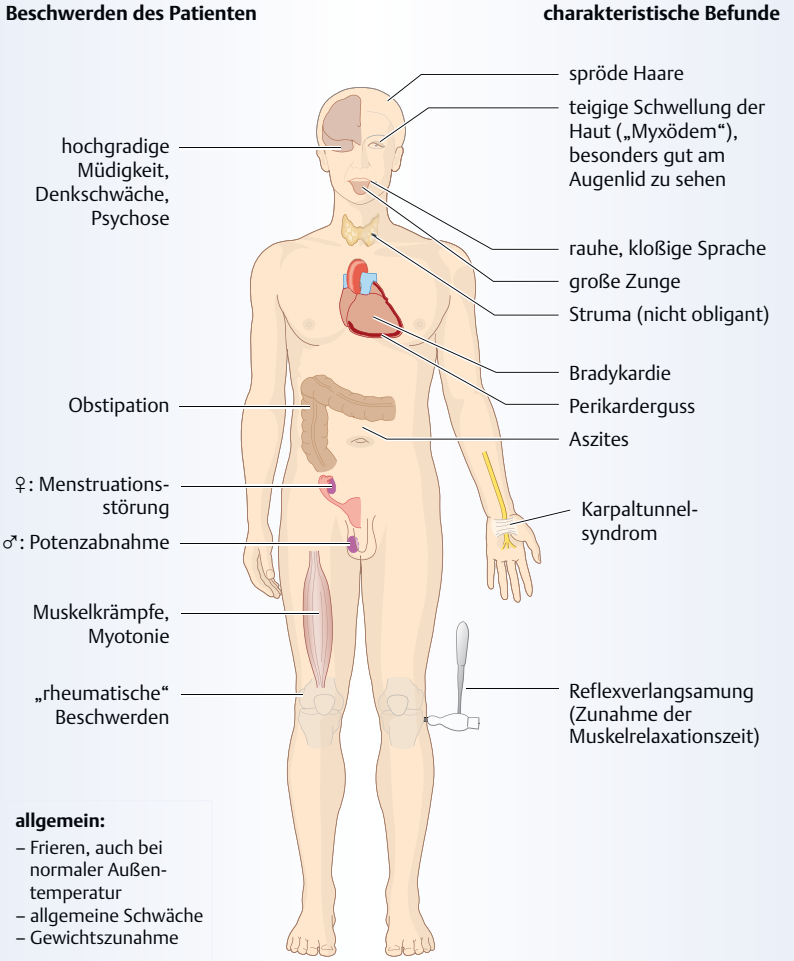
Schilddrüsen-Autoantikörper (Anti-TPO-Antikörper) bei Hashimoto-Thyreoiditis meist

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

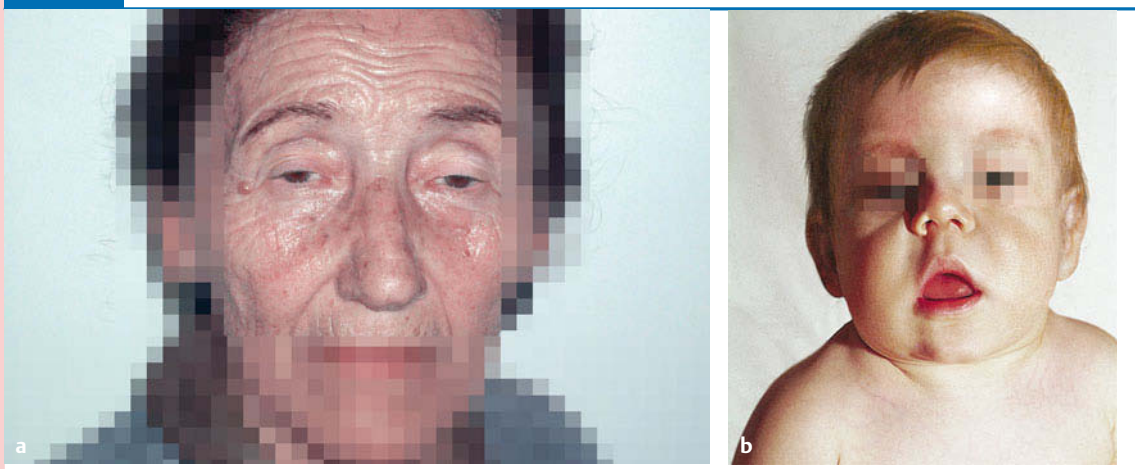
t to terms and conditions of license.

H-2.12

H-2.12 Klinik der Hypothyreose



H-2.13 Aspekte bei Patienten mit Hypothyreose



a Hautblässe, reduzierte Mimik, teigige Lider und der Eindruck einer ungeheuren Müdigkeit.
b Typische Fazies: ausdruckslose Mimik, Makroglossie, tief sitzende Nasenwurzel. (aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann, C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

▶ Merke.

▶ Merke. Bei positiven Schilddrüsenantikörpern ist an weitere Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Morbus Addison) zu denken, da diese mit einer Autoimmunhypothyreose vergesellschaftet sein können.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Schwerere Hypothyreosen gehen mit einer Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CK), einer Hypercholesterinämie und erhöhten Nierenretentionswerten einher.
Die **Sonografie** bietet zusätzliche Informationen über den Lokalbefund der Schilddrüse (fehlende Anlage; kleine, „vernarbt" wirkende Schilddrüse [z. B. nach Thyreoiditis]; seltener sind große nodöse Strumen, bei denen das restliche funktionierende Schilddrüsengewebe nicht mehr zur Versorgung des Organismus ausreicht [schwerer Jodmangel]).

Weitere Blutveränderungen sind CK-Erhöhung, Hypercholesterinämie sowie ein Anstieg der Nierenretentionswerte.
Sonografisch können Verdachtsmomente für die Genese erhoben werden (fehlende Anlage, Echoarmut als Zeichen durchgemachter Entzündungen etc.).

Differenzialdiagnose: Bei vital Erkrankten (Intensivstation) kann die Funktion der Schilddrüsenhormonachse zentral „heruntergeregelt" werden. Es finden sich dann niedrige fT_3-Spiegel (fT_4 normal oder erniedrigt), ohne dass das TSH adäquat erhöht ist (sog. **Syndrom des niedrigen T_3**). Krankheitswert besitzt diese Konstellation nicht, eine Substitution mit Schilddrüsenhormon führt nicht zur Besserung des Zustands.

Differenzialdiagnose: Das **Syndrom des niedrigen T_3** (non-thyroidal illness) bei Patienten auf der Intensivstation (fT_3 erniedrigt, fT_4 in der Regel normal oder erniedrigt, TSH inadäquat niedrig) ist **keine Hypothyreose** und nicht substitutionsbedürftig.

Therapie: Die übliche Substitutionsdosis mit **L-Thyroxin** beträgt 50–100 µg/d. Levothyroxin wird immer morgens auf nüchternen Magen eingenommen. TSH sollte im unteren Normbereich liegen, aber nie supprimiert sein. Bei älteren Patienten und Personen mit Herzerkrankungen beginnt man mit 12,5–25 µg **L-Thyroxin/d** und steigert im Abstand von 1–2 Wochen in dieser Größenordnung, bis in Zeiträumen von 2–3 Monaten die Enddosis (100–150 µg/d) erreicht ist (ältere Menschen sind oft überempfindlich und benötigen niedrigere Dosen).

Therapie: Beginn mit 50–100 µg **L-Thyroxin/d**. TSH sollte nicht supprimiert sein. Bei älteren Patienten beträgt die Startdosis 25 µg/d mit Steigerung der Dosis in Abständen von 1–2 Wochen bis zur Enddosis (in der Regel 100–150 µg/d). Ältere Menschen benötigen oft niedrigere Dosen.

▶ **Merke.** Zu schnelle Steigerungen der Schilddrüsenhormongaben können zu pektanginösen Beschwerden, Herzrhythmusstörungen oder auch zu einem Myokardinfarkt führen.

▶ Merke.

Eine **latente Hypothyreose** wird bei TSH-Werten > 10 mU/l immer substituiert. Bei Werten < 10 mU/l soll je nach Situation entschieden werden. Eine Substitution empfiehlt sich in folgenden Fällen: sehr hohe Anti-TPO-Antikörper, Schwangerschaft bzw. Kinderwunsch, Vorliegen einer Struma.

Eine **latente Hypothyreose** sollte ggf. niedrig dosiert substituiert werden.

▪ **Therapie des Myxödemkomas:**
Bei dieser lebensbedrohlichen Situation muss **L-Thyroxin hochdosiert i. v.** verabreicht werden (500 µg L-Thyroxin/24 h, ab 2. Tag 100 µg/24 h). Zusätzlich sind **Glukokortikoide** erforderlich (100–200 mg Hydrocortison/d). Intubation und Beatmung, die Infusion von Plasmaexpandern, Glukose und Elektrolyten sind Begleiterfordernisse. Die Hypothermie bessert sich unter Schilddrüsenhormonsubstitution, weitere aufwärmende Maßnahmen sind nicht notwendig.

▪ **Therapie des Myxödemkomas:**
Hier wird L-Thyroxin i. v. infundiert (500 µg/24 h, ab 2. Tag 100 µg/24 h). Zusätzlich sind **Glukokortikoide** erforderlich sowie intensivmedizinische Maßnahmen.

Verlauf und Prognose: Wird die Unterfunktion rechtzeitig erkannt und adäquat therapiert und überwacht, erholen sich die Patienten erstaunlich gut; eine Einschränkung der Lebenserwartung ist nicht zu befürchten. Langjährig unbehandelte Hypothyreosen können über die Hypercholesterinämie zu einer Arteriosklerose führen.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist bei adäquater Therapie gut. Die lange unbehandelte Hypothyreose kann über die Hypercholesterinämie zur Arteriosklerose führen.

▶ **Merke.** Bei Patienten nach Radiojodtherapie oder Strumaresektion sollten auch in der Langzeitüberwachung jährlich einmal die Schilddrüsenwerte kontrolliert werden, um eine sich evtl. entwickelnde Hypothyreose rechtzeitig zu erkennen.

▶ Merke.

▶ **Klinischer Fall.** Ein älterer Mann fühlte sich in undefinierbarer Weise nicht voll leistungsfähig, ohne jedoch diesen Zustand als stärker belastend zu empfinden. Wegen kleiner Ungenauigkeiten im Dienst (Eisenbahner: beim Stellen von Signalen und Weichen kam es zu Fehlern) wurde er mit 61 Jahren vorzeitig pensioniert. Familiär fiel auf, dass der früher eher etwas aufbrausende Mann sehr „bequem" geworden war. Erstaunlich war den Angehörigen, dass er die noch vor einigen Jahren geliebte Gartenarbeit anderen überließ. Bei einer eher zufälligen Untersuchung fielen eine Bradykardie und eine Hypercholesterinämie auf. **Anamnestisch** ergab sich eine subtotale Strumaresektion im Alter von 40 Jahren. Kontrolluntersuchungen seien nach Angaben des Patienten nicht empfohlen worden. Der äußere Aspekt war der eines „gemütlich" wirkenden adipösen Herrn, der erst auf gezielte Fragen seine Neigung zum Frieren angab.
Die **Labordiagnostik** ergab den Befund einer primären Hypothyreose. Nach adäquater Einstellung auf 175 µg L-Thyroxin/d waren die Neigung zur Müdigkeit und die Interesselosigkeit geschwunden. Im Alter von 63 Jahren war eine Wiedereingliederung in den Beruf nicht mehr sinnvoll.

▶ Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.5.2 Sekundäre und tertiäre Hypothyreose

▶ Definition.

2.5.2 Sekundäre und tertiäre Hypothyreose

▶ Definition. Bei der **sekundären Hypothyreose** (hypophysäre Hypothyreose) sind die thyreotropen Zellen des HVL insuffizient, während die Schilddrüse selbst und der Hypothalamus intakt sind. Bei der **tertiären Hypothyreose** (hypothalamische Hypothyreose) betrifft die Insuffizienz den Hypothalamus (Kern der TRH-Produktion).

Ätiopathogenese: Bei der seltenen **sekundären Form** fehlt das TSH (bei erhöhtem TRH). Meist sind auch andere hypophysäre Hormone gestört. Ursachen zeigt Abb. **H-2.11**.

Die **tertiäre Hypothyreose** ist sehr selten und kommt z. B. als Anlagedefekt vor (s. Abb. **H-2.11**).

Ätiopathogenese: Bei der seltenen **sekundären** Form fehlt bei intaktem Hypothalamus das TSH – das erhöhte TRH kann in diesem Falle (ebenso wie bei der primären Hypothyreose) zum Prolaktinanstieg führen. Meist sind auch andere hypophysäre Hormone gestört. Ursachen dieser Erkrankung zeigt Abb. **H-2.11**.
Noch seltener ist die **tertiäre Hypothyreose:** Infolge von z. B. Anlagedefekten fehlt das Kerngebiet der TRH-Produktion – nachfolgend sind sowohl TSH als auch periphere Schilddrüsenhormone erniedrigt (Abb. **H-2.11**).

Klinik: Die klinischen Symptome unterscheiden sich nicht von denen der primären Form (S. 781).
Bei Hypophyseninsuffizienz treten andere Symptome z. B. durch ACTH-Mangel (NNR-Insuffizienz) in Erscheinung.

Klinik: Das klinische Bild deckt sich völlig mit dem der primären Hypothyreose (S. 781), die Symptome entwickeln sich jedoch langsamer. Fallweise können andere Krankheitssymptome hinzutreten, wenn etwa bei Hypophysenausfall auch ein Mangel an Nebennierenrinden- und Gonadenhormonen wirksam wird. Der Schweregrad der Hypothyreose erreicht oft nicht das Ausmaß wie bei der primären Hypothyreose, ein isoliertes Myxödemkoma kommt kaum vor – eher handelt es sich bei Zuständen der Bewusstlosigkeit um ein hypophysäres Koma (bei HVL-Insuffizienz).

Diagnostik: Neben Klinik und Labor (fT_3, fT_4: erniedrigt, TSH niedrig bzw. inadäquat „normal“), sind bildgebende Verfahren von Hypophyse und Hypothalamus vorrangig (MRT).

Diagnostik: Klinik und Labor ergeben die Diagnose. Die typische Konstellation einer sekundären Hypothyreose besteht aus erniedrigten Werten für fT_4 und fT_3 und einem meist im Referenzbereich liegenden TSH. Das inadäquat „normale“ TSH ist Ausdruck des gestörten Feedback-Mechanismus bei einer Störung auf Hypophysenebene. Bei intakter Regulation erwartet man bereits bei einem geringen Abfall der peripheren Werte einen deutlichen Anstieg des TSH-Wertes. Bei sekundärer Hyperthyreose erfolgt eine Bildgebung (MRT von Hypophyse und Hypothalamus) zur Tumorsuche.

Therapie: Wie bei der primären Hypothyreose Therapie mit L-Thyroxin. Man orientiert sich am fT_4 (Ziel: fT_4 im mittleren Normbereich).
Verlauf und Prognose: Grundkrankheit entscheidend (z. B. Hypophysentumor).

Therapie: Die Behandlung erfolgt wie bei der primären Hypothyreose mit **L-Thyroxin** (S. 783). Da TSH kein Parameter für die Kontrolle der Einstellung sein kann, orientiert man sich am fT_4 (Ziel: fT_4 im mittleren Normbereich).

Verlauf und Prognose: Unter adäquater Therapie sind keine Spätfolgen zu befürchten. Entscheidend kann die Prognose der Grundkrankheit sein (z. B. Hypophysentumor).

2.6 Thyreoiditis

▶ Synonym.

2.6 Thyreoiditis

▶ Synonym. Schilddrüsenentzündung

Formen: siehe Tab. **H-2.8**.

Formen: Die Klassifizierung der Thyreoiditiden zeigt Tab. **H-2.8**.

H-2.8 Formen der Thyreoiditis (nach der Klassifizierung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie)

I	**akute Thyreoiditis** A eitrig B nicht eitrig (z. B. strahlenbedingt)						
II	**subakute Thyreoiditis de Quervain**						
III	**chronische Thyreoiditis**						
A	**Immunthyreoiditis** 1. Hashimoto-Thyreoiditis mit Struma 2. Hashimoto-Thyreoiditis: atrophe Form (3. Morbus Basedow: blockierende TSH-Rezeptor-Antikörper)	B	**invasiv-sklerosierende Thyreoiditis** (Riedel-Struma)	C	**spezifische Thyreoiditis** 1. Tuberkulose 2. Sarkoidose 3. Lues	D	**andere Formen** 1. sog. „silent thyroiditis“ 2. postpartale Thyreoiditis 3. medikamenten-induziert (z. B. neuere onkologische Therapien [immune-checkpoint inhibitors])

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.6.1 Akute Thyreoiditis

▶ Definition. Akute (z. B. durch bakterielle Erreger oder auch durch eine Strahlentherapie verursachte) Entzündung der Schilddrüse.

Ätiopathogenese: Diese sehr seltene Thyreoiditisform ist meist bakteriell bedingt, häufig geht die Entzündung von einem Fokus im Halsbereich (z. B. Tonsillen) oder einer Septikämie aus. Nach Radiojodtherapie kommt es in ca. 1 % der Fälle zu einer akuten Strahlenthyreoiditis. Auch Traumen können eine Entzündungsreaktion verursachen.

Klinik: Die Schilddrüse schmerzt und ist vergrößert. Der Krankheitsbeginn ist hoch akut, es bestehen Zeichen der Inflammation wie Fieber, lokale Schwellung, Fluktuation und Rötung.

Diagnostik: Klinik und Laborwerte sind wegweisend. Eitrige Formen führen zu einer Erhöhung von BSG und CRP sowie einer Leukozytose mit Linksverschiebung. In der Regel besteht eine Euthyreose. Die **Feinnadelpunktion** sichert die Diagnose. Zytologisch zeigt die eitrige Thyreoiditis Granulozyten und Bakterien, dagegen z. B. die Thyreoiditis de Quervain (S. 785) Langhans-Riesenzellen.

Differenzialdiagnose: Verwechslung mit einer subakuten Thyreoiditis de Quervain möglich.
Therapie: Die akute Thyreoiditis wird **antibiotisch** (i. v.) behandelt, evtl. Gabe von **Antiphlogistika.** Kühlende Auflagen (Eiskrawatte) können schmerzlindernd wirken. Bei Abszedierung chirurgische Intervention (Abszessspaltung).
Die seltene Begleithyperthyreose bedarf nur ausnahmsweise der vorübergehenden Therapien mit β-Rezeptoren-Blockern.

2.6.2 Subakute Thyreoiditis (de Quervain)

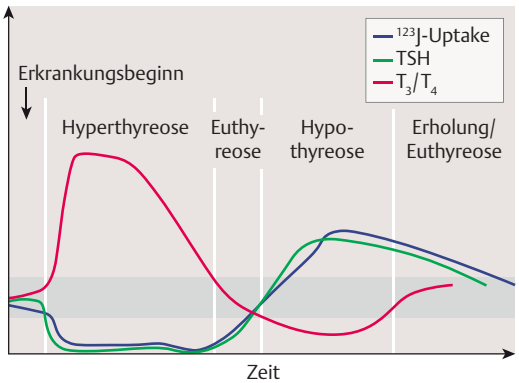
▶ Definition. Subakute, granulomatöse Parenchymentzündung, die sich histologisch durch die charakteristischen Langhans-Riesenzellen auszeichnet.

Ätiopathogenese: Der Entstehungsmechanismus dieser als parainfektiös eingestuften Entzündung ist weiterhin unklar. Viren (z. B. Mumps-, Coxsackie- oder Adenoviren) werden als Auslöser vermutet.

Klinik: Zunächst lokale, eher undifferenzierte erhebliche **Schmerzen der Schilddrüse**, die im Verlauf nach kranial (Ohr/Kopf) und/oder kaudal (Thorax) ausstrahlen. Charakteristisch ist ein schweres **allgemeines Krankheitsgefühl**, das beim Vollbild als absolute Schwäche und Kraftlosigkeit geschildert wird. Kopfschmerzen, Fieber, Myalgien sowie klinische Zeichen der Hyperthyreose sind möglich. Klinisch finden sich keine Hinweise auf eine endokrine Orbitopathie.

Diagnostik: Der Verdacht ergibt sich aus der Klinik und der hohen BSG (häufig bis zu 100 mm/1 h und darüber). Die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper fällt negativ aus. Der typische Verlauf einer subakuten Thyreoiditis ist in der Regel 3-phasig (Abb. **H-2.14**). **Sonografisch** imponiert die Schilddrüse fleckig **echoarm** und inhomogen. Nur in seltenen Fällen ist eine Sicherung der Diagnose mittels Feinna-

H-2.14 Stadien der subakuten Thyreoiditis de Quervain



(nach: Spinas G., Fischli S.: Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme; 2011)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.6.1 Akute Thyreoiditis

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Sehr seltene akute, meist bakterielle Entzündung, der häufig ein Fokus im Halsbereich (z. B. Tonsillen) oder eine Septikämie zugrunde liegt.

Klinik: hoch akuter Beginn mit Fieber und Entzündungserscheinungen bei schmerzender, geschwollener Schilddrüse.

Diagnostik: Klinik und Laborwerte (BSG/CRP-Erhöhung, Leukozytose mit Linksverschiebung). Die **Feinnadelbiopsie** sichert die Diagnose.

Differenzialdiagnose: subakute Thyreoiditis de Quervain.

Therapie: Antibiotika (i. v.) und **Antiphlogistika**, lokal wirkt die Eiskrawatte schmerzlindernd. Abszesse werden chirurgisch dräniert.

Bei der seltenen Begleithyperthyreose ggf. β-Rezeptoren-Blocker.

2.6.2 Subakute Thyreoiditis (de Quervain)

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Es handelt sich um ein parainfektiöses Geschehen unklarer Genese.

Klinik: Neben **erheblichen Lokalbeschwerden** tritt ein schweres **allgemeines Krankheitsgefühl** mit Schwäche und Kraftlosigkeit auf. Anfangs besteht in der der Regel eine Hyperthyreose.

Diagnostik: Klinik und BSG (> 50 mm/1 h) begründen die Diagnose. **Sonografisch** ist die Schilddrüse **echoarm** und inhomogen. Antikörper sind in der Regel nicht nachweisbar. Der typische Verlauf einer subakuten Thyreoiditis ist 3-phasig (Abb. **H-2.14**).

H-2.14

delzytologie notwendig. Dabei zeigen sich typische Granulome mit ungeordneten **Langhans-Riesenzellen** um Kolloidreste.

Differenzialdiagnose: Schleichende Formen der akuten Thyreoiditis und Erkrankungen des lymphatischen Gewebes.

Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind schleichende Formen einer akuten Thyreoiditis, Entzündungsprozesse des lymphatischen Gewebes, und (eher selten) maligne Erkrankungen.

Therapie: Leichte Formen sprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika an, **schwere** erfordern **Glukokortikoide**. Innerhalb von Wochen schleicht man aus (Rezidive sind jedoch möglich). Symptomatisch wird in der Hyperthyreose zusätzlich mit einem **Betablocker** behandelt.

Therapie: Die Therapie ist rein symptomatisch, wobei die Stärke der Symptome die Intensität der Therapie bestimmt. **Leichtere Formen** werden mit **nichtsteroidalen Antirheumatika** behandelt (z. B. Ibuprofen).
Bei **schwereren Verläufen** ist eine **Glukokortikoidtherapie** indiziert. Man gibt einen Prednisonstoß (50 mg/d) und reduziert alle 1–2 Wochen um 5 mg. Über Wochen schleicht man aus. Rückfälle bei individuell zu rascher Dosisverminderung sind möglich. Symptomatisch wird bei Hyperthyreose zusätzlich mit einem **Betablocker** behandelt.

Verlauf und Prognose: Der Krankheitsverlauf kann sich über Monate hinziehen. Die Erkrankung heilt auch ohne Therapie aus. Die Prognose ist gut. Nur selten entwickeln sich substitutionsbedürftige Späthypothyreosen.

Verlauf und Prognose: Der Krankheitsverlauf kann sich über Monate, selten auch über 1 Jahr hinziehen. Auch ohne Therapie kommt es allmählich zum Sistieren der Entzündung. Die Prognose ist gut. Je nach Grad der entzündlichen Gewebezerstörung kann eine passagere Hypothyreose auftreten, die nur in etwa 2–5 % d. F. dauerhaft substitutionsbedürftig ist.

2.6.3 Chronische Thyreoiditis (Hashimoto)

2.6.3 Chronische Thyreoiditis (Hashimoto)

▶ Definition.

▶ Definition. Durch einen immunogenen, chronischen lymphozytären Entzündungsprozess kommt es allmählich zur Verödung der Schilddrüse.

Epidemiologie: Frauen sind 8- bis 10-mal häufiger betroffen als Männer.

Ätiopathogenese: Diese chronische lymphozytäre Entzündung gehört zu den Immunthyreopathien (wie der Morbus Basedow). Häufige Krankheitsfolge ist die spätere primäre Hypothyreose.

Ätiopathogenese: Der autoimmune Befall der Schilddrüse durch T-Lymphozyten und Plasmazellen (TPO-AK, TgAK) bewirkt im Laufe von Jahren den Untergang der funktionsfähigen Thyreozyten, es resultiert eine primäre Hypothyreose. Bei dieser Immunthyreopathie sind Überschneidungen mit der Immunhyperthyreose vom Typ Basedow möglich. Gelegentlich treten begleitend weitere Autoimmundefekte auf (Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ 1, perniziöse Anämie).

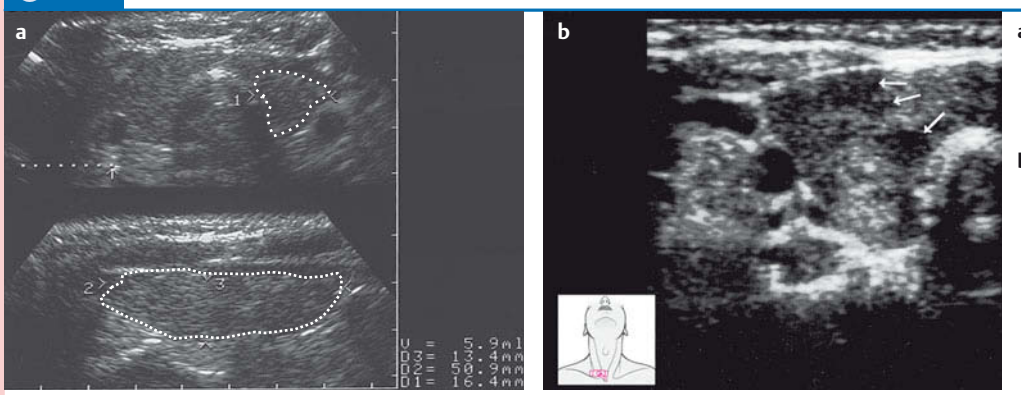
Klinik: Zunächst meist stumm, klinisch manifest wird die Erkrankung erst im Stadium der Hypothyreose.

Klinik: Der eigentliche Entzündungsvorgang verläuft in der Regel ohne Symptome. Klinisch manifest wird die chronische Thyreoiditis erst im Stadium der Schilddrüsenunterfunktion mit Hypothyreose.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Initial besteht häufig eine normale Schilddrüsenfunktion, die Anti-TPO-Antikörper sind i. d. R. bereits zu Beginn nachweisbar. Laborchemisch lässt sich zuerst eine subklinische, dann evtl. eine manifeste, primäre Hypothyreose nachweisen. Gelegentlich stellt man die Diagnose zufällig durch sonografischen Nachweis einer diffusen Echoarmut (Abb. **H-2.15**).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Initial besteht häufig eine normale Schilddrüsenfunktion, die Anti-TPO-Antikörper sind in der Regel bereits zu Beginn der Erkrankung nachweisbar. Im Verlauf lässt sich dann labormäßig die Konstellation der subklinischen, dann manifesten primären Hypothyreose nachweisen. Gelegentlich stellt man die Diagnose zufällig durch sonografischen Nachweis einer diffusen Echoarmut (Echoarmut, Abb. **H-2.15**). Andere Autoimmunerkrankungen sollten ausgeschlossen werden.

H-2.15 Hashimoto-Thyreoiditis (a) und Thyreoiditis de Quervain (b) im Sonogramm



a Inhomogene Echoarmut (1><: Breite, 2><: Länge, 3><: Tiefe (Dicke) des linken Schilddrüsenlappens, :::::: = Lappengrenzen).
b Der Querschnitt des rechten Lappens zeigt im inhomogen-echogleichen Gewebe in der Zone des Übergangs zum Isthmus etwas unscharf begrenzte Zonen der Echoarmut (Pfeile). (aus: Delorme S., Debus J.: Duale Reihe Sonographie, Thieme; 2005)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Entzündung als solche bedarf keiner Therapie. Unnötigerweise wird gelegentlich beim Befund hoher Antikörpertiter ohne klinische Beschwerden antiphlogistisch, antibiotisch oder gar mit Glukokortikoiden therapiert. Bei Auftreten der Hypothyreose wird mit L-Thyroxin substituiert.

Therapie: Bei labormäßigem Nachweis einer Hypothyreose wird mit L-Thyroxin substituiert.

Verlauf und Prognose: Eine Gefährdung des Patienten besteht nur bei unbehandelter Hypothyreose. Jährliche Laborkontrollen nach Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis sind zur rechtzeitigen Entdeckung einer Späthypothyreose nötig. Unter Substitution ist der Patient wie ein Gesunder zu betrachten.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist gut, die Substitution der späteren Hypothyreose vorausgesetzt.

Seltene Formen einer chronischen Thyreoiditis

Riedel-Struma („eisenharte Struma"): Bei eher milden Lokalbeschwerden kommt es zu einer sklerosierenden Verhärtung der Schilddrüse mit geringer Infiltration auch der Nachbarorgane. Eine autoimmune Genese ist wahrscheinlich (bei 50 % finden sich Schilddrüsenautoantikörper, außerdem Assoziation mit Morbus Basedow). Die Erkrankung kann auch mit einer Takayasu-Arteriitis oder retroperitonealen Fibrose vergesellschaftet sein. Eine medikamentöse Beeinflussung ist nicht möglich (evtl. Versuch mit Glukokortikoiden). Das Organ wird je nach klinischer Notwendigkeit chirurgisch verkleinert (palliative Maßnahme). Je nach Funktion der Restschilddrüse Substitution von Schilddrüsenhormon.

Seltene Formen einer chronischen Thyreoiditis

Riedel-Struma („eisenharte Struma"): Bei dieser seltenen Entzündung imponiert die Schilddrüse „eisenhart". Eine medikamentöse Therapie ist nicht möglich, die Schilddrüse wird operativ verkleinert.

Tuberkulose, Lues: Auch diese chronischen Infektionskrankheiten (selten andere Infektionen) können die Schilddrüse befallen, die dann jedoch nur ein Glied im allgemeinen Infektionsgeschehen darstellt. Eine spezifische schilddrüsenbezogene Therapie ist nicht erforderlich, bei ungenügender Schilddrüsenhormonproduktion wird natürlich substituiert.

Tuberkulose, Lues: Bei spezifischen Thyreoiditiden durch diese chronischen Infektionskrankheiten wird die Grundkrankheit therapiert.

Symptomlose („silent") Thyreoiditis: Sie erholt sich in 75 % der Fälle. Die ihr zugeordnete **postpartale Thyreoiditis** hängt evtl. von zu starker Jodzufuhr ab (z. B. in USA).

Symptomlose („silent") Thyreoiditis: Sie heilt in 75 % d. F. aus. Die **postpartale Thyreoiditis** ist evtl. durch eine zu starke Jodzufuhr bedingt.

2.7 Schilddrüsenmalignom

2.7 Schilddrüsenmalignom

▶ Definition. Die Schilddrüse kann wie jedes andere Organ maligne entarten, dabei kommen Malignome aller in der Schilddrüse angesiedelten Gewebearten vor (Tab. **H-2.9**).

▶ Definition.

H-2.9 Formen der Schilddrüsentumoren (WHO-Konferenz Zürich 1986)

H-2.9

Tumorart			Häufigkeit in %
I	**epitheliale Tumoren**		
	A	**gutartig**	
		1. follikuläres Adenom (der Thyreozyten)	
		2. andere	
	B	**bösartig**	**Häufigkeit in %**
		1. follikuläres Karzinom (der Thyreozyten, differenziert)	> 80
		2. papilläres Karzinom (der Thyreozyten, differenziert)	
		3. medulläres Karzinom (der C-Zellen, differenziert)	5
		4. undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom	ca. 1
		5. andere	< 10
II	**nicht epitheliale Tumoren**		
III	**malignes Lymphom**		
IV	**verschiedene Tumoren**		
V	**sekundäre Tumoren**		
VI	**unklassifizierte Tumoren**		
VII	**tumorähnliche Läsionen**		

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: 1: 30 000 Neuerkrankungen/Jahr. Mehr als 80 % sind papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. **H-2.9**). Bei differenzierten Karzinomen sind überwiegend Frauen betroffen.

Epidemiologie: Pro Jahr tritt auf etwa 30 000 Einwohner ein neuer Fall eines Schilddrüsenkarzinoms auf, über 80 % sind papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Tab. **H-2.9**). Beim differenzierten Typ sind Frauen dreimal häufiger als Männer betroffen. Eine Ausnahme stellen das C-Zell-Karzinom und das undifferenzierte anaplastische Karzinom dar, bei dem ein Geschlechterverhältnis von etwa 1 : 1 vorliegt.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Hinweise auf eine Struma maligna:** Vor allem in frühen Stadien überschneiden sich die Zeichen der Struma nodosa und der Struma maligna! Die Aufmerksamkeit des Arztes muss daher darauf gerichtet sein, möglichst frühzeitig ein Malignom von einer Struma nodosa zu unterscheiden, wobei in einem Jahr **ein** Malignom unter ca. 7 000 Fällen (meist) strumabedingter Knoten auftritt. Warnzeichen die auf ein Malignom hinweisen sind: jüngeres Alter, männliches Geschlecht in Verbindung mit z. B. schnellem Wachstum eines Knotens, familiäre Belastung, sonografische Echoarmut, tastbare Halslymphknoten, Heiserkeit und/oder Halsvenenstauung.
Jedes Zeichen muss ernst genommen und mit entsprechenden Untersuchungen weiter abgeklärt werden.

2.7.1 Differenziertes Karzinom der Thyreozyten

2.7.1 Differenziertes Karzinom der Thyreozyten (papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom)

▶ Definition.

▶ Definition. Maligne Entartung der Thyreozyten ohne Entdifferenzierung.

Ätiopathogenese: Die Genese ist unbekannt, jedoch erhöht ionisierende Strahlung das Risiko erheblich. Jodreichere Gebiete tendieren eher zum prognostisch günstigeren papillären als zum follikulären Schilddrüsenkarzinom.

Ätiopathogenese: Die Genese ist unbekannt, jedoch erhöht ionisierende Strahlung das Risiko erheblich. Jodmangel scheint nicht zu einer Zunahme der Karzinomhäufigkeit zu führen, jodreichere Gebiete tendieren aber eher zum prognostisch günstigeren papillären als zum follikulären Schilddrüsenkarzinom. Mikrokarzinome kommen in einem gewissen Prozentsatz (ethnisch unterschiedlich häufig) vor.

Klinik: Kleine **papilläre Schilddrüsenkarzinome** sind klinisch stumm.

Klinik: Das **papilläre Schilddrüsenkarzinom** kommt recht häufig als lokal begrenztes Mikrokarzinom vor (< 1 cm Durchmesser) und ist klinisch zunächst stumm.

▶ Merke.

▶ Merke. Im fortgeschrittenen Stadium neigt das **papilläre Schilddrüsenkarzinom** zur lymphogenen Metastasierung. Regionale Lymphknotenmetastasen können klinisch vor dem Primärtumor in Erscheinung treten.

Die follikuläre Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms wird dem papillären Typ zugeordnet.

Die Symptome beginnen mit dem Wachstum harter Knoten, Lymphome können hinzutreten. Zeichen des fortgeschrittenen Stadims sind Infiltrationen in die Umgebung, Rekurrensparese und Horner-Syndrom. Fernmetastasen betreffen das Skelett und die Lunge.

Wenn ein papilläres Schilddrüsenkarzinom auch follikuläre Strukturen enthält, verhält es sich klinisch meist wie der papilläre Typ und wird diesem zugeordnet (follikuläre Variante eines papillären Schilddrüsenkarzinoms).
Krankheitszeichen entstehen durch das lokale Tumorwachstum und die Metastasierung. Zunächst tritt das Karzinom als harter Strumaknoten, gelegentlich auch bereits als Lymphom am Hals in Erscheinung. Zeichen des fortgeschrittenen Tumorwachstums sind Infiltrationen in die Umgebung (Halsmuskulatur, Trachea, Ösophagus) und Läsionen nervaler Strukturen (Rekurrensparese, Horner-Syndrom: Miosis, Ptosis, scheinbarer Enophtalmus). Fernmetastasen betreffen das Skelettsystem und die Lunge.

▶ Merke.

▶ Merke. Das **follikuläre Schilddrüsenkarzinom** metastasiert vorwiegend **hämatogen**.

Diagnostik: Der Verdacht ergibt sich aus der Klinik und dem Befund szintigrafisch kalter und echoarmer Bezirke bzw. aus der Zytologie einer Feinnadelpunktion. Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch. Die Schilddrüsenfunktionslage ist euthyreot.

Diagnostik: Die Diagnose wird meist im Rahmen der Abklärung einer Struma nodosa gestellt. Verdächtige, d. h. szintigrafisch kalte (S. 764) und echoarme Bezirke werden feinnadelpunktiert, bei verdächtiger Zytologie oder unklarer diagnostischer Situation erfolgt die histologische Klärung nach Resektion des verdächtigen Befundes. Die Schilddrüsenfunktionsparameter sind unauffällig, nur ausnahmsweise werden Schilddrüsenhormone bis zur Hyperthyreose produziert. Selten ist Thyreoglobulin (TG) erhöht.

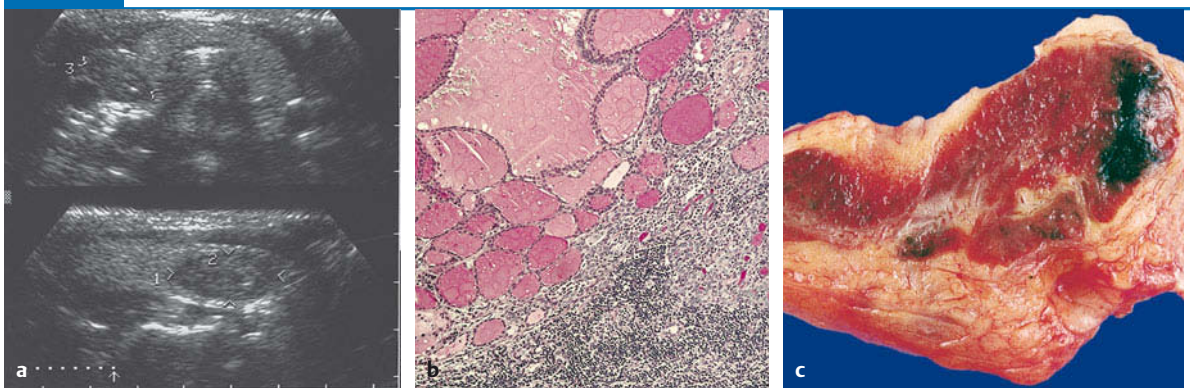
Therapie: Beim gut **abgegrenzten papillären Schilddrüsenkarzinom** < 1 cm Durchmesser ist die **einseitige Thyreoidektomie** des befallenen Lappens möglich. **Bei allen anderen** Situationen (papilläres Karzinom > 1 cm, follikuläres Karzinom in jedem Fall) erfolgt eine **totale Thyreoidektomie** (Abb. **H-2.16**).

Therapie: Eine exakte histologische Diagnose ist unabdingbare Voraussetzung für die korrekte Therapie des differenzierten Thyreozytenkarzinoms, die dann aber auch die hohe Wahrscheinlichkeit einer Heilung einschließt. Ein papilläres Mikrokarzinom (Durchmesser < 1 cm) ohne Hinweise auf eine Lymphknotenmetastasierung kann durch eine Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite kurativ behandelt werden. In den anderen Fällen erfolgt die **totale Thyreoidektomie** (Abb. **H-2.16**). Ergibt sich die histologische Diagnose erst nach einer Strumaoperation als Zufallsbefund, muss sich die einseitige subtotale Thyreoidektomie (beim papillären Mikro-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-2.16 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom



a Sonografisch zeigt sich ein inhomogen-echoarmer Knoten (Volumen 1,7 ml) im rechten kaudalen Schilddrüsenlappen (1><: Länge, 2><: Tiefe (Dicke), 3><: Breite des Knotens).
b Histologischer Befund mit hoher follikulärer Differenzierung in einer Lymphknotenmetastase (anderer Patient).
c Operationspräparat: grobinvasiver Typ mit diffuser Gewebeinfiltration.

(b, c aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer, H.-E. (Hrsg.), Werner M., Schäfer H. E.: Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

karzinom) oder die beidseitige totale Thyreoidektomie anschließen. Bei klinischem, sonografischem oder intraoperativem Verdacht auf einen Befall der Halslymphknoten werden diese ebenfalls entfernt.

10–14 Tage nach totaler Thyreoidektomie schließt sich eine **Radiojodtherapie** zur Eliminierung restlicher Zellverbände von Thyreozyten an. Sinn der Radiojodtherapie, zunächst der gesunden Schilddrüsenreste, ist es, alle gesunden Thyreozyten mit folgenden Zielen zu eliminieren: Zum einen sind die differenzierten Schilddrüsenkarzinome im Vergleich zu normalen Thyreozyten weniger jodavide. Sie imponieren im Szintigramm daher in der Regel als „kalt". Sobald die Schilddrüsenzellen mit normaler Kapazität für die Jodaufnahme eliminiert sind, führt das geringere Speicherverhalten der Schilddrüsenkarzinomzellen – sei es im Primärtumor oder in Metastasen – nunmehr zur Darstellung des malignen Gewebes. Voraussetzung ist, dass im Vorfeld keine relevante Jodexposition stattgefunden hat. Papilläre Mikrokarzinome werden postoperativ nicht radiojodbehandelt.

Ca. 2 Wochen nach totaler Thyreoidektomie schließt sich eine **Radiojodtherapie** zur Eliminierung von Restgewebe an. Sie dient der Verlaufskontrolle (Voraussetzung: keine relevante Jodexposition im Vorfeld): Einerseits können nach der Bestrahlung speichernde Tumorreste oder Metastasen aufgedeckt werden, zum anderen ist nach Thyreoidektomie/Radiojodtherapie TG negativ und kann als Tumormarker dienen. Papilläre Mikrokarzinome werden postoperativ nicht radiojodbehandelt.

Zum anderen produzieren die differenzierten Thyreozytenkarzinome, wie auch normales Schilddrüsengewebe, **Thyreoglobulin** (TG), das hier als Tumormarker dient. Wenn die Restschilddrüse eliminiert ist, ist ein in der Verlaufsbeobachtung feststellbarer Anstieg des TG auf ein neuerliches Tumorwachstum bzw. auf eine Metastasierung zu beziehen.

Ein Wiederanstieg von TG nach posttherapeutischer Nichtmessbarkeit zeigt das Tumorrezidiv an.

Nachdem das Ganzkörper-Szintigramm negativ geworden ist, reichen halbjährliche Kontrollen des TG im Blut (am sichersten nach Stimulation mit rekombinantem humanem TSH, rhTSH) und des sonografischen Halsstatus aus, um ein Tumorrezidiv rechtzeitig aufzudecken.

Günstigerweise nehmen neu aufgetretene Metastasen meist so viel radioaktives Jod auf, dass sie durch eine Radiojodtherapie erneut neutralisiert werden können. Allerdings ist bei einigen Patienten im Verlauf der Erkrankung auch eine Entdifferenzierung in dem Sinne möglich, dass die Speicherung für eine Therapie nicht mehr ausreicht. In diesen Fällen kann eine Redifferenzierung durch Retinsäure oder Tyrosinkinaseinhibitoren (Selumetinib) versucht werden.

Eine **externe Radiatio** hat nur palliative Bedeutung (bei starken Schmerzen durch die Metastasen). Ein chirurgisches Vorgehen (Entfernung einzelner günstig sitzender Metastasen) kommt begrenzt zum Einsatz. Im Stadium der Entdifferenzierung und explosionsartigen Fernmetastasierung kann eine Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin) bzw. eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren versucht werden.

Die **externe Radiatio** hat nur palliative Bedeutung. Im Stadium der Entdifferenzierung und bei explosionsartiger Fernmetastasierung kann eine Chemotherapie versucht werden.

Essenzielles Element der adäquaten Therapie ist die völlige **Suppression des TSH mit** L-Thyroxin, da das Tumorwachstum durch das stimulierende Hypophysenhormon angeregt wird. Die individuelle Dosis liegt bei 150–300 µg L-Thyroxin/d. Die Suppressionstherapie ist zwingend bei Patienten mit persistierender bzw. metastasierender Krankheit. Nur bei Patienten mit einem niedrigen Risiko eines Rezidivs (nicht nachweisbares Thyreoglobulin nach Stimulation mit rhTSH) wird ein TSH in der unteren Hälfte des Normbereiches angestrebt.

Zwingend notwendig ist die **völlige Suppression des TSH**, da die differenzierten Thyreozytenkarzinome unter TSH-Reiz wachsen können (L-Thyroxin-Dosen von 150–300 µg/d). Die Suppressionstherapie ist zwingend bei Patienten mit persistierender bzw. metastasierender Krankheit.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Verlauf und Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt für das papilläre Karzinom bei 80–90 %, für das follikuläre bei 60–70 %.

Verlauf und Prognose: Bei adäquater Therapie ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom in > 80 % der Fälle heilbar (10-Jahres-Überlebensrate) und hat damit von allen Schilddrüsenkarzinomen die beste Prognose. Die Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist etwas schlechter (Heilung bei 60–70 %).

2.7.2 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

2.7.2 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

▶ Definition.

▶ Definition. Rasant wachsendes undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom.

Ätiopathogenese: höchste maligne Entdifferenzierung des Follikelepithels unbekannter Genese.

Ätiopathogenese: Die Ursache für die Entstehung ist unbekannt. Es handelt sich um einen ausgesprochen bösartigen, rasch aufschießenden, undifferenzierten Tumor, der vom Follikelepithel ausgeht.

Klinik: sehr schnelle Ausbildung eines meist asymmetrischen Halstumors, ggf. Heiserkeit und Schluckbeschwerden.

Klinik: In kurzer Zeit entwickelt sich eine meist asymmetrische Halsschwellung, die sich rasch vergrößert und ggf. mit Heiserkeit und Schluckbeschwerden einhergeht.

▶ Merke.

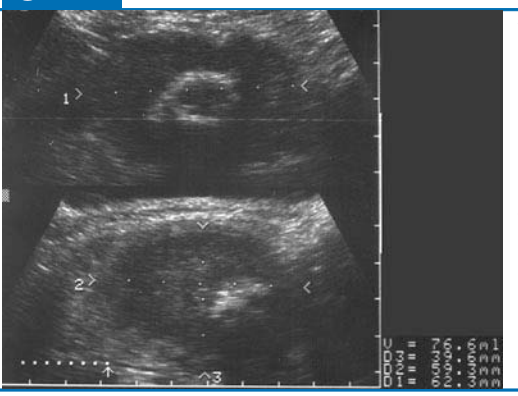
▶ Merke. Bei schnellen Halsschwellungen muss eine schnelle Diagnose erfolgen!

Diagnostik: Sonografisch ist das anaplastische Schilddrüsenkarzinom echoarm, szintigrafisch ist es kalt (Abb. **H-2.17**). Die diagnostische Biopsie sichert die Diagnose.

Diagnostik: Die Klinik ist wegweisend. Die Schilddrüsenparameter sind unauffällig,. Sonografisch ist der Bereich des Karzinoms echoarm, die übrige Schilddrüse unauffällig (Abb. **H-2.17**). Szintigrafisch ist der Bezirk „kalt". Die Feinnadelbiopsie zur Gewinnung der Zytologie erlaubt die Verdachtsdiagnose, die diagnostische Biopsie, die eine verlässliche Histologie liefert, sichert die Diagnose (Ausschluss Lymphom).

⊙ H-2.17

⊙ H-2.17 **Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom**



Von der Umgebung sehr unscharf abgegrenzter inhomogen-echoarmer Strumaknoten.
(Breite (1) – unkonventionell wegen des verdickten Isthmus beide Lappen erfassend; Länge (2) und Dicke (3) des rechtsseitigen Knotens).

Therapie: Therapie der Wahl ist die **Strahlentherapie**, mit der sich das Tumorwachstum verlangsamen lässt, eine Heilung ist die Ausnahme. Die Operation hat nur palliative Bedeutung.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **externe Röntgenbestrahlung**, die für eine begrenzte Zeit einen Rückgang der Tumorgröße und ein Nachlassen der lokalen Symptome (Druck auf Nachbarorgane) bewirkt. Die Radiotherapie hat jedoch keinen Einfluss auf die Überlebensrate. Eine Heilung ist die Ausnahme. Die operative Tumorverkleinerung hat – außer als Palliativmaßnahme – keinen Sinn. Auch das Ansprechen auf eine **Chemotherapie** (Paclitaxel, Doxorubicin) ist meistens nur von kurzer Dauer bzw. fehlend. Neuere Chemotherapeutika wie beispielsweise Tyrosinkinaseinhibitoren sind in Erprobung.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist ausgesprochen schlecht: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt < 10 %.

Verlauf und Prognose: Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist praktisch nicht heilbar, die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt ca. 6 Monate. Unter allen Schilddrüsenkarzinomen weist das anaplastische mit 10 % oder weniger die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate auf.

2.7.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom, MTC)

2.7.3 Medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom, MTC)

▶ Definition.

▶ Definition. Maligne Entartung der C-Zellen ohne Entdifferenzierung mit erhöhter Kalzitoninproduktion.

Ätiopathogenese: Es gibt genetische Formen, die entweder auf das C-Zell-Karzinom beschränkt oder mit dem Phäochromozytom kombiniert sind, s. **MEN 2** (S. 840).

Ätiopathogenese: Bei den familiären Formen (25 % der Fälle) liegen verschiedene Mutationen im RET-Proto-Onkogen auf Chromosom 11 vor, die mit einer Karzinommanifestation bereits im Kindesalter einhergehen können. Die genetischen Formen umfassen einerseits isoliert das C-Zell-Karzinom, andererseits Kombinationen mit

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

dem Phäochromozytom o. a. im Rahmen der **multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 2** (S. 840). Bei den sporadischen Fällen, die 75 % der Patienten stellen, ist die Ursache unbekannt (selten Mutationen).

Klinik: Anlass zur Untersuchung ist meist ein Schilddrüsenknoten, der in der weiteren Untersuchung (Sonografie, Feinnadelpunktion) verdächtig ist – gelegentlich wird auch primär eine Lymphknoten- oder Fernmetastase biopsiert und histologisch gesichert. Der Einzelfall eines nicht hereditären C-Zell-Karzinoms wird daher meist erst verhältnismäßig spät diagnostiziert. Gleiches gilt für den ersten Fall in einer Familie mit hereditärer Belastung.
In späteren Krankheitsstadien entwickeln sich bei einem Drittel der Patienten **therapierefraktäre Durchfälle**, die auf der paraneoplastischen Sekretion verschiedender vasoaktiver Substanzen beruhen. Im späteren Verlauf können Metastasen Beschwerden verursachen (z. B. durch pathologische Frakturen oder Druck auf Nerven).

Klinik: Die Klinik ist lange stumm. Häufig fallen zunächst Strumaknoten oder Lymphome am Hals auf, die sich erst relativ spät in der Histologie als C-Zell-Karzinom entpuppen.

Das erhöhte Kalzitonin bewirkt keine Symptome – Späterscheinungen sind **therapieresistente Durchfälle** durch eine paraneoplastische Sekretion verschiedener vasoaktiver Substanzen.

Diagnostik: Die Diagnose des C-Zell-Karzinoms ergibt sich aus der Histologie (im Zweifelsfalle Immunhistologie), s. auch Therapie (S. 791). Sie kann aber auch über den **Kalzitoninspiegel** (charakteristischer Marker des C-Zell-Karzinoms) gestellt werden, der mehrfach bis über tausendfach erhöht ist. Parallel zum Kalzitonin steigt auch das **karzinoembryonale Antigen (CEA)** an.
Bei der Suche nach Metastasen findet zunehmend auch das **FDG-/DOPA-PET** Verwendung. Bei therapieresistenten Durchfällen sollte an die Möglichkeit eines C-Zell-Karzinoms gedacht werden.

Diagnostik: Diagnosebeweisend sind die Histologie und das erhöhte **Kalzitonin** (Tumormarker des C-Zell-Karzinoms). Auch **CEA** ist erhöht, aber erst später im Krankheitsverlauf.

Metastasensuche zunehmend auch mit **FDG-/DOPA-PET**.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch findet sich eine Kalzitoninerhöhung ohne C-Zell-Karzinom selten einmal bei Phäochromozytom, Pankreatitis und Niereninsuffizienz bzw. paraneoplastisch.

Differenzialdiagnose: Hyperkalzitoninämien finden sich bei: Phäochromozytom, Pankreatitis, Niereninsuffizienz oder Paraneoplasien.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **Operation (totale Thyreoidektomie)**. Auch Metastasen sollten primär chirurgisch angegangen werden, um eine Reduktion der Tumormasse zu erreichen. Bleiben die Kalzitoninwerte postoperativ erhöht, erfolgt die Metastasensuche (Sonografie, CT Thorax/Abdomen, ggf. FDG-/DOPA-PET bzw. Somatostatinrezeptor-Szintigrafie). Selten muss eine transvenöse, selektive Katheterisierung mit Kalzitoninbestimmung zur Lokalisationsbestimmung erfolgen. Die Radiojodtherapie ist wirkungslos, da das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht jodspeichernd ist. Eine externe Radiotherapie kann in gewissen Fällen erwogen werden. Hepatische Metastasen können transarteriell chemoembolisiert werden.
Die **Hypothyreose** nach Thyreoidektomie bedarf lediglich einer normalen **Substitutionstherapie mit L-Thyroxin** wie bei einer primären Hypothyreose. Suppressive Dosen wie beim follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinom sind nicht erforderlich. Die Durchfälle sind medikamentös häufig schlecht beherrschbar, am besten hilft Tinctura opii. Versuchweise können auch Somatostatinrezeptor-Analoga (Octreotid) gegeben werden.
Bei fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung werden zunehmend Tyrosinkinaseinhibitoren eingesetzt. Sie können in bis zu 50 % zu einer partiellen Remission führen. Die alternative systemische Therapie besteht in der Gabe „klassischer" Zytostatika (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin), die jedoch meist mit einer höheren Nebenwirkungsrate assoziiert ist.

Therapie: Die Behandlung des C-Zell-Karzinoms sollte **chirurgisch (totale Thyreoidektomie)** erfolgen, auch bei Metastasen. Die Radiojodtherapie ist wirkungslos.

Die **Hypothyreose** nach Thyreoidektomie muss nur **substitutiv**, nicht suppressiv behandelt werden. Gegen die Durchfälle hilft am besten Tinctura opii, evt. Therapie mit Somatostatinrezeptor-Analoga (Octreotid).

Bei fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung werden zunehmend Tyrosinkinaseinhibitoren eingesetzt; Alternative: „klassische" Zytostatika.

Nachsorge: Regelmäßige sonografische Untersuchungen der Halsregion wie auch Kontrollen der Tumormarker Kalzitonin und CEA sind notwendig.

Nachsorge: Regelmäßig Sonografie des Halses und Kalzitonin- und CEA-Bestimmung.

Verlauf und Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50–70 %. Bei den familiären Formen ist die Prognose bei Frühdiagnose besser. Eine genetische Beratung und Familienuntersuchung wird beim familiären Typ dringend angeraten.

Verlauf und Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 50–70 %. Beim familiären Typ genetische Beratung!

Internet-Links: www.endokrinologie.net, www.schilddruesenliga.de, www.thyroid-manager.org, www.hashimotothyreoiditis.de

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© EyeWire

3 Störungen der Kalzium-Phosphathomöostase und des Knochenstoffwechsels

3.1 Physiologische Grundlagen 792
3.2 Diagnostische Methoden 794
3.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen 795
3.4 Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels 808
3.5 Weitere metabolische Knochenerkrankungen 810

*S. Fischli, R. Ziegler**

3.1 Physiologische Grundlagen

3.1 Physiologische Grundlagen

Kalziumhomöostase und Knochenstoffwechsel sind ineinander verflochten: Knochengewebe enthält neben Kalzium große Mengen an Phosphat, welche in Mangelsituationen freigesetzt werden (Kalzium- und Phosphatspeicher). Zu Kalzium und Phosphat s. Tab. **H-3.1**.

Knochen setzt sich zusammen aus Knochenmatrix (kollagenfaserreich) und aus Mineralbestandteilen (Kalzium, Phosphat und geringe Mengen Magnesium). Die dem Kollagen angelagerten Minerale (v. a. Hydroxylapatit [$Ca_{10}(PO_3)_6(OH)^2$]) verleihen dem Knochen Härte. Diese Stützfunktion ist im Knochengewebe mit der Depotfunktion eines großen Kalzium- und Phosphatspeichers verbunden. Kalzium- und Phosphathomöostase und der Knochenstoffwechsel sind miteinander verflochten: Bei Kalziummangel werden Kalzium und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt. Darm und Nieren sind die Organe, die wesentliche Bausteine des Knochenminerals (Kalzium, Phosphat) aufnehmen bzw. ausscheiden. Zu physiologischen Grundlagen s. Tab. **H-3.1**.

H-3.1 Kalzium und Phosphat

Kalzium	
Normwerte	Serum: Gesamt-Ca^{2+}: 9–10,4 mg/dl bzw. 2,2–2,65 mmol/l, ionisiertes Ca^{2+}: 1,12–1,23 mmol/l Urin: 100–300 mg/24 h bzw. 2,0–7,5 mmol/24 h
Verteilung	99 % im Knochen als Hydroxylapatit, 1 % im EZR.
Fraktionen	Bindung von Serum-Ca^{2+} zu ca. 45 % an Eiweiß (Albumin und Globulin), zu ca. 5 % an Bikarbonat, Phosphat und Zitrat. Die biologisch aktive Fraktion sind freie Ionen im Serum (ca. 50 %). Proteingehalt des Serums und Blut-pH bestimmen den Anteil der ionisierten Ca^{2+}-Fraktion (Alkalose → niedriges Ca^{2+}, Azidose → erhöhtes Ca^{2+})
Homöostase des Serum-Kalziumspiegels	Anstieg durch PTH bei niedrigem Ca^{2+}-Spiegel, Abfall durch Kalzitonin bei hohem Ca^{2+}-Spiegel
Phosphat	
Normwerte	Serum: 2,5–5,0 mg/dl bzw. 0,85–1,60 mmol/l Urin: 300–1000 mg/24 h bzw. 10–32 mmol/24 h Phosphat-Clearance: 6–16 ml/min
Funktion	Regulation des Kalziumphosphatstoffwechsels über PTH und Vitamin D Regulation der Serum-Ca^{2+}-Homöostase

Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase wird durch die kalziotropen Hormone **Parathormon** (PTH), **Kalzitriol** (biologisch aktives Vitamin D) und **Kalzitonin** gewährleistet. Vitamin-D-Hormon wird bedarfsweise aus Vitamin D (**Prohormon**) gebildet (Tab. **H-3.2**).

Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase wird durch die **kalziotropen Hormone Parathormon (PTH), aktiviertes Vitamin D** und **Kalzitonin** gewährleistet. Vitamin D ist als Prohormon anzusehen, aus dem bedarfsweise vom Organismus gesteuert das **Vitamin-D-Hormon** (aktive Form: 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D = **Kalzitriol**) entsteht (Tab. **H-3.2**). Die kalziotropen Hormone sorgen dafür, dass das mit der Nahrung angebotene Kalzium im Darm bedarfsgerecht resorbiert und für die Bildung des Kalziumdepots im Knochen zur Verfügung gestellt wird.

Darüber hinaus hat das Vitamin-D-Hormon wahrscheinlich differenzierende Wirkungen an zahlreichen Organsystemen wie Haut, Intestinum (Kolon), endokrinem Pankreas, Immunsystem sowie weißen Blutzellen. Vergleiche auch Kap. Elektrolythaushalt (S. 967).

Regulation der Serumkalzium- und Phosphat-Konzentration: siehe Abb. **H-3.1**. In den Knochenstoffwechsel greifen noch weitere Hormone (z. B. Schilddrüsenhormone) ein.

Regulation der Serumkalzium- und Phosphat-Konzentration: Die physiologischen Mechanismen, die zur Aufrechterhaltung der Kalziumphosphathomöostase beitragen, sind in Abb. **H-3.1** dargestellt. Weitere Hormone, die neben PTH, Kalzitriol und Kalzitonin in den Auf- und Umbau des Knochens eingreifen, sind z. B. Schilddrüsen-, Sexualhormone (Förderung der Ca^{2+}-Aufnahme in den Knochen durch Östrogene und Androgene). Wachst

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© EyeWire

3 Störungen der Kalzium-Phosphathomöostase und des Knochenstoffwechsels

3.1 Physiologische Grundlagen 792
3.2 Diagnostische Methoden 794
3.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen 795
3.4 Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels 808
3.5 Weitere metabolische Knochenerkrankungen 810

*S. Fischli, R. Ziegler**

3.1 Physiologische Grundlagen

3.1 Physiologische Grundlagen

Kalziumhomöostase und Knochenstoffwechsel sind ineinander verflochten: Knochengewebe enthält neben Kalzium große Mengen an Phosphat, welche in Mangelsituationen freigesetzt werden (Kalzium- und Phosphatspeicher). Zu Kalzium und Phosphat s. Tab. **H-3.1**.

Knochen setzt sich zusammen aus Knochenmatrix (kollagenfaserreich) und aus Mineralbestandteilen (Kalzium, Phosphat und geringe Mengen Magnesium). Die dem Kollagen angelagerten Minerale (v. a. Hydroxylapatit [$Ca_{10}(PO_3)_6(OH)^2$]) verleihen dem Knochen Härte. Diese Stützfunktion ist im Knochengewebe mit der Depotfunktion eines großen Kalzium- und Phosphatspeichers verbunden. Kalzium- und Phosphathomöostase und der Knochenstoffwechsel sind miteinander verflochten: Bei Kalziummangel werden Kalzium und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt. Darm und Nieren sind die Organe, die wesentliche Bausteine des Knochenminerals (Kalzium, Phosphat) aufnehmen bzw. ausscheiden. Zu physiologischen Grundlagen s. Tab. **H-3.1**.

H-3.1 Kalzium und Phosphat

Kalzium	
Normwerte	Serum: Gesamt-Ca^{2+}: 9–10,4 mg/dl bzw. 2,2–2,65 mmol/l, ionisiertes Ca^{2+}: 1,12–1,23 mmol/l Urin: 100–300 mg/24 h bzw. 2,0–7,5 mmol/24 h
Verteilung	99 % im Knochen als Hydroxylapatit, 1 % im EZR.
Fraktionen	Bindung von Serum-Ca^{2+} zu ca. 45 % an Eiweiß (Albumin und Globulin), zu ca. 5 % an Bikarbonat, Phosphat und Zitrat. Die biologisch aktive Fraktion sind freie Ionen im Serum (ca. 50 %). Proteingehalt des Serums und Blut-pH bestimmen den Anteil der ionisierten Ca^{2+}-Fraktion (Alkalose → niedriges Ca^{2+}, Azidose → erhöhtes Ca^{2+})
Homöostase des Serum-Kalziumspiegels	Anstieg durch PTH bei niedrigem Ca^{2+}-Spiegel, Abfall durch Kalzitonin bei hohem Ca^{2+}-Spiegel
Phosphat	
Normwerte	Serum: 2,5–5,0 mg/dl bzw. 0,85–1,60 mmol/l Urin: 300–1000 mg/24 h bzw. 10–32 mmol/24 h Phosphat-Clearance: 6–16 ml/min
Funktion	Regulation des Kalziumphosphatstoffwechsels über PTH und Vitamin D Regulation der Serum-Ca^{2+}-Homöostase

Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase wird durch die kalziotropen Hormone **Parathormon** (PTH), **Kalzitriol** (biologisch aktives Vitamin D) und **Kalzitonin** gewährleistet. Vitamin-D-Hormon wird bedarfsweise aus Vitamin D (**Prohormon**) gebildet (Tab. **H-3.2**).

Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase wird durch die **kalziotropen Hormone Parathormon (PTH), aktiviertes Vitamin D** und **Kalzitonin** gewährleistet. Vitamin D ist als Prohormon anzusehen, aus dem bedarfsweise vom Organismus gesteuert das **Vitamin-D-Hormon** (aktive Form: 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D = **Kalzitriol**) entsteht (Tab. **H-3.2**). Die kalziotropen Hormone sorgen dafür, dass das mit der Nahrung angebotene Kalzium im Darm bedarfsgerecht resorbiert und für die Bildung des Kalziumdepots im Knochen zur Verfügung gestellt wird.

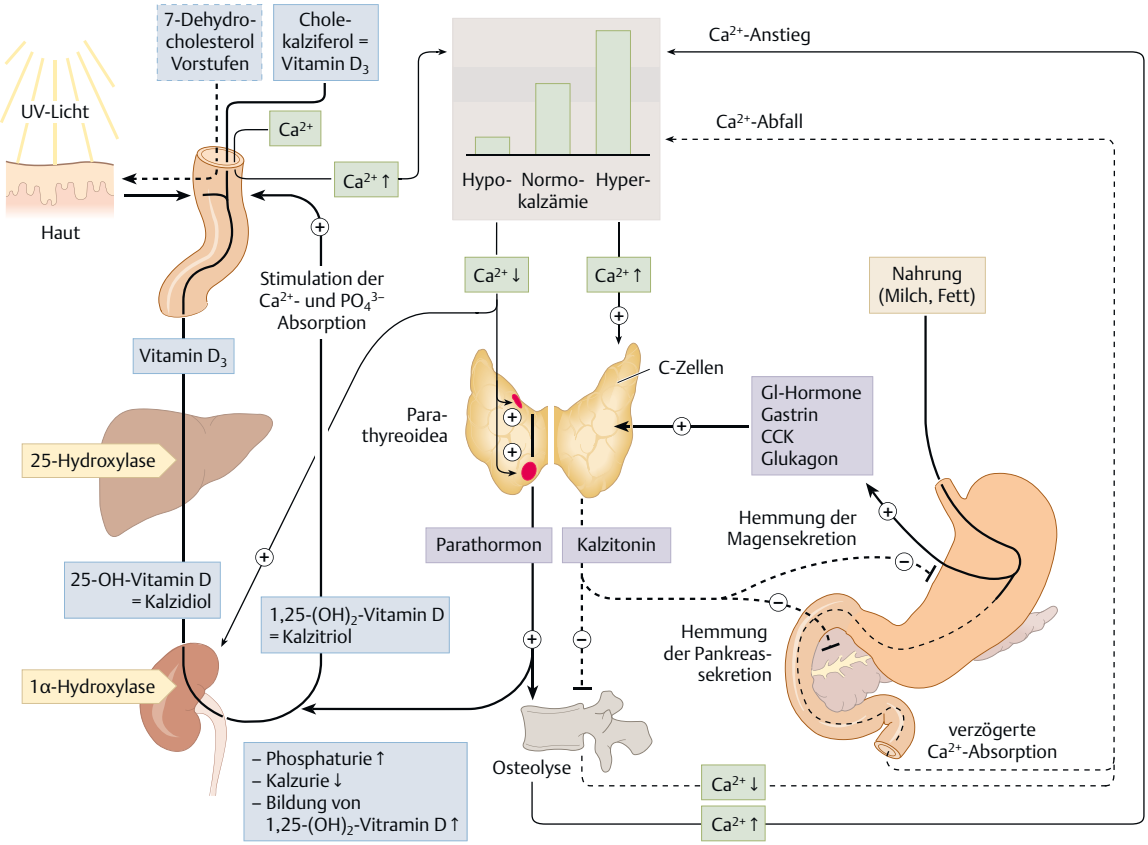
Darüber hinaus hat das Vitamin-D-Hormon wahrscheinlich differenzierende Wirkungen an zahlreichen Organsystemen wie Haut, Intestinum (Kolon), endokrinem Pankreas, Immunsystem sowie weißen Blutzellen. Vergleiche auch Kap. Elektrolythaushalt (S. 967).

Regulation der Serumkalzium- und Phosphat-Konzentration: siehe Abb. **H-3.1**. In den Knochenstoffwechsel greifen noch weitere Hormone (z. B. Schilddrüsenhormone) ein.

Regulation der Serumkalzium- und Phosphat-Konzentration: Die physiologischen Mechanismen, die zur Aufrechterhaltung der Kalziumphosphathomöostase beitragen, sind in Abb. **H-3.1** dargestellt. Weitere Hormone, die neben PTH, Kalzitriol und Kalzitonin in den Auf- und Umbau des Knochens eingreifen, sind z. B. Schilddrüsen-, Sexualhormone (Förderung der Ca^{2+}-Aufnahme in den Knochen durch Östrogene und Androgene). Wachst

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-3.1 Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Kalzium-Phosphathomöostase



Hypokalzämie stimuliert die **PTH-Sekretion** mit der Folge einer gesteigerten Phosphatausscheidung in den Nieren. Das Absinken des Serum-Phosphatspiegels führt zur Stimulation der renalen **Kalzitriolbildung**. Über Induktion des kalziumbindenden Proteins bewirkt Kalzitriol eine gesteigerte enterale Kalzium- und Phosphatabsorption. Durch Aktivierung der Osteoklasten wird vermehrt Kalzium aus dem Knochengewebe freigesetzt, zudem wird die Ausscheidung von Kalzium durch die Nieren vermindert. Folge ist eine Normalisierung der Kalzium-Phosphat-Spiegel. Erhöhte alimentäre Kalziumzufuhr und **Hyperkalzämie** stimulieren die **Kalzitoninsekretion**, wodurch die intestinale Kalziumabsorption verlangsamt und die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochengewebe gehemmt wird – der Kalziumspiegel sinkt. ⊖ hemmender Einfluss, ⊕ stimulierender Einfluss.

H-3.2 Kalziotrope Hormone

Hormon	Eigenschaften
Parathormon (PTH)	
Normwerte	1,5–6,0 pmol/l
Synthese	▪ In den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse als Prä-Pro-Parathormon (Peptid von 115 Aminosäuren), intaktes PTH mit 84 Aminosäuren, biologisch aktiv ist das N-terminale Peptid mit der Aminosäuresequenz 1–34, HWZ ca. 3 min.
	▪ im Blut zirkulieren intaktes PTH und PTH-Fragmente ▪ Bestimmung von PTH-intakt ist unabhängig von der Nierenfunktion.
Funktion	kurzfristige Steuerung der Ca^{2+}-Homöostase, Regulator des Knochenstoffwechsels
Steuerung	Negativer Feedback-Mechanismus zwischen Kalzium und Parathormon: Absinken des Serum- Ca^{2+} stimuliert (ionisiertes Ca^{2+} < 1,25 mmol/l), Anstieg hemmt die PTH-Sekretion.
Wirkung	An Nieren und Knochen über Stimulation der Adenylatzyklase: vermehrte Phosphatausscheidung und Ca^{2+}-Absorption → Stimulation der 1α-Hydroxylase mit Synthese von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 → Förderung der enteralen Ca^{2+}-Absorption; erhöhtes PTH stimuliert die Osteolyse.
Kalzitonin	
Normwerte	m: < 10 pg/ml; w: < 5 pg/ml
Synthese	Bildung in den C-Zellen der Schilddrüse
Funktion	Hemmung der Osteoklastenaktivität
	über Ca^{2+}-Spiegel im Blut: hohe Ca^{2+}-Spiegel fördern, niedrige hemmen die Kalzitonin-Sekretion
Wirkung	Senkung des Serumkalziums durch Hemmung der Osteoklastenaktivität. Hemmung der Reabsorption von Kalzium und Phosphat in der Niere. Förderung des Einbaus von Kalzium in den Knochen.
Weiteres	Tumormarker für medulläres Schilddrüsenkarzinom (erhö

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-3.2 Kalziotrope Hormone (Fortsetzung)

Hormon	Eigenschaften
Vitamin-D-Hormon (Kalzitriol)	
Normwerte	25-OH-Vitamin D_3 im Serum: 15–95 ng/l (Sommer); 12–62 ng/l (Winter) 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 im Serum: 6–65 ng/l
Synthese	Aufnahme mit der Nahrung (tierisch: Vitamin D_3 = Cholekalziferol oder pflanzlich: Vitamin D_2 = Ergokalziferol) oder Bildung in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol unter Einfluss von UV-Licht → in der Leber Umwandlung zu 25-OH-D_3 → Metabolisierung in der Niere durch das Enzym 1α-Hydroxylase zu 1α-25-$(OH)_2$-D_3 (Kalzitriol); s. Abb. **H-3.1**.
Steuerung	gesteigerte Bildung: niedriger Phosphatspiegel, Hypokalzämie und erhöhtes PTH, Hemmung durch gegenteilige Signale

3.2 Diagnostische Methoden

3.2.1 Labor

Führender Laborparameter der Kalziumhomöostase ist der **Serumkalziumspiegel**. Weiterhin Bestimmung von Phosphat in Blut und Urin (s. Tab. **H-3.1**). Zu Referenzwerten der kalziotropen Hormone siehe Tab. **H-3.2**. Parameter des **Knochenanbaus** ist die **alkalische Serumphosphatase (AP)** zur Abschätzung der Osteoblastentätigkeit. Der **Knochenabbau** wird anhand der Konzentration von Kollagenvernetzungsbruchstücken abgeschätzt.

3.2.2 Bildgebende Diagnostik

Röntgen

Standarddiagnostik mit je nach Erkrankung unspezifischen (z. B. Osteoporosebild; s. Abb. **H-3.15c**) oder pathognomonischen Veränderungen (z. B. bei Morbus Paget, Abb. **H-3.2a**).

Szintigrafie

Die Skelettszintigrafie mit ^{99m}Tc weist **Zonen gesteigerten Knochenumbaus** nach (z. B. Metastasen, Morbus Paget, [Abb. **H-3.2b**]).

3.2 Diagnostische Methoden

3.2.1 Labor

Der **Serumkalziumspiegel** ist der führende Laborparameter zur Diagnostik der Kalziumhomöostase. Daneben wird Phosphat in Blut und Urin bestimmt (s. Tab. **H-3.1**). Zu Referenzwerten der kalziotropen Hormone siehe Tab. **H-3.2**. **Parameter des Knochenanbaus** ist die **alkalische Serumphosphatase** (AP; Normbereich: 20–90 U/l) die sich aus mehreren Isoenzymen zusammensetzt. Die Konzentration der knochenspezifischen AP (Normbereich: 12–41 U/l) korreliert mit der Osteoblastentätigkeit. Gleiches gilt auch für das Osteokalzin. Der **Knochenabbau** (Osteoklastentätigkeit) kann anhand der Konzentration von Kollagenvernetzungsbruchstücken abgeschätzt werden: z. B. Pyridinolin-Crosslinks (Normbereich: m: 32,8 ± 15,7; w: 43,6 ± 19,1 nmol/mmol Krea) und C-Telopeptid im Urin (Normbereich: m: 207 ± 128; w: 220 ± 128 µg/mmol Krea).

3.2.2 Bildgebende Diagnostik

Röntgen

Standardtechnik zur morphologischen Skelettdiagnostik. Viele Erkrankungen zeigen eine unspezifische Demineralisierung (z. B. Osteoporosebild; s. Abb. **H-3.15c**), ohne Aussage zur Ursache der Veränderungen). Es zeigen sich jedoch auch pathognomonische Veränderungen (z. B. bei Morbus Paget, Abb. **H-3.2a**).

Szintigrafie

Mithilfe der Szintigrafie können zuverlässig **Regionen gesteigerten Knochenumbaus** mit einem Radiopharmakon (^{99m}Technetium-markierte Bisphosphonate) dargestellt werden. Die Untersuchung ist z. B. hilfreich bei der Diagnose von Skelettmetastasen oder dem Morbus Paget (Abb. **H-3.2b**).

H-3.2 Morbus Paget der rechten Tibia: Hartstrahl-Röntgenaufnahme (a) vs. Szintigrafie (b)



a Man sieht nebeneinander verdichtete (osteosklerotische) und demineralisierte (osteolytische) Zonen.
b Der erhöhte Knochenumbau des Paget-Areals speichert das Isotop intensiv (Schwärzung).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Kleine osteolytische Herde ohne gesteigerten benachbarten Umbau (z. B. beim Plasmozytom) können szintigrafisch stumm sein.

► Merke.

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT)

Die CT dient dem Nachweis von **Veränderungen der Knochenkonturen** (z. B. Einengung des Spinalkanals). Daneben ist bedingt die **intraossäre Strukturdarstellung** möglich. Für den **Nachweis von Weichteilgewebe** im Knochen (z. B. Metastasen) eignet sich die MRT.

Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT)
CT zum Nachweis von **Veränderungen der Knochenkontur** und **-struktur,** MRT zum Nachweis von Weichteilgewebe im Knochen (z. B. Metastasen).

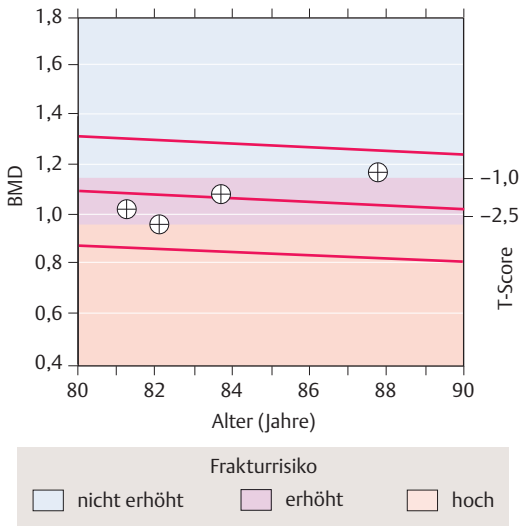
Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

Anwendung zur Osteoporosediagnostik mittels Absorptiometer (niedrigere Strahlenbelastung als CT). Methode der Wahl zur Knochendichtebestimmung ist die **Zwei-Energie-Röntgentechnik** (DEXA = **D**ual **E**nergy **X**-ray **A**bsorptiometry = Dualphotonenröntgenabsorptiometrie;Abb. **H-3.3**).
Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der **Knochendichte** bzw. **Knochenmasse** ist die **quantitative CT** (QCT).

Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)
Methode der Wahl ist die **Zwei-Energie-Röntgentechnik (DEXA**; Abb. **H-3.3**).

Die **quantitative CT** dient auch der Bestimmung von **Knochendichte** bzw. **-masse.**

H-3.3 Knochendichtemessung bei Osteoporose (Osteodensitometrie)



Verlauf der Knochendichte (Lendenwirbelsäule) bei einer Patientin mit Osteoporose und Therapie mit einem Bisphosphonat.
BMD = Bone Mineral Density

H-3.3

Knochenhistologie

Die Knochenhistologie aus einer Beckenkammbiopsie dient der Verifizierung der Diagnose in unklaren Fällen oder der Therapiekontrolle nach Verabreichung neuer Medikamente. Mithilfe der **quantitativen Morphometrie** der Knochenhistologie können durch Messung der Trabekeldicken, Volumenberechnungen u. a., insbesondere nach vorausgehender Tetrazyklinmarkierung, Einblicke in die Dynamik des Knochenumbaus gewonnen werden (Unterscheidung zwischen langsamem und schnellem Umbau bei Osteoporose).

Knochenhistologie

Diagnosesicherung in unklaren Fällen. Die **quantitative Morphometrie** kann (nach Tetrazyklinmarkierung) die Dynamik des Knochenumbaus darstellen (langsamer oder schneller Umbau bei Osteoporose).

3.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

3.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

3.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen
3.3.1 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

► Definition. Unkontrollierte Parathormonsekretion durch primäre Erkrankung einer (oder mehrerer) Nebenschilddrüsen.

► Definition.

► Merke. Der pHPT ist die häufigste Ursache für eine Hyperkalzämie.

► Merke.

Epidemiologie: Gehäuftes Auftreten in der zweiten Lebenshälfte, die Häufigkeit beträgt ca. 2 : 10 000. Unter internistischen stationären Patienten findet sich eine Hyperkalzämie mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 1000; etwa 20 % der Betroffenen leiden an einem pHPT (w > m).

Epidemiologie: vorwiegend in der zweiten Lebenshälfte. Die Häufigkeit in der Bevölkerung liegt bei ca. 2 : 10 000.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: In ca. 80 % der Fälle solitäre **Adenome** der Nebenschilddrüsen, weiterhin kommen **Hyperplasien** und (selten) **Karzinome** der **Epithelkörperchen** vor (ggf. frühere Röntgenbestrahlungen der Halsregion als mutagenes Ereignis). Genetische Ursachen liegen bei MEN I (S. 838) und IIa (S. 840) vor.

Folgen des PTH-Exzesses:

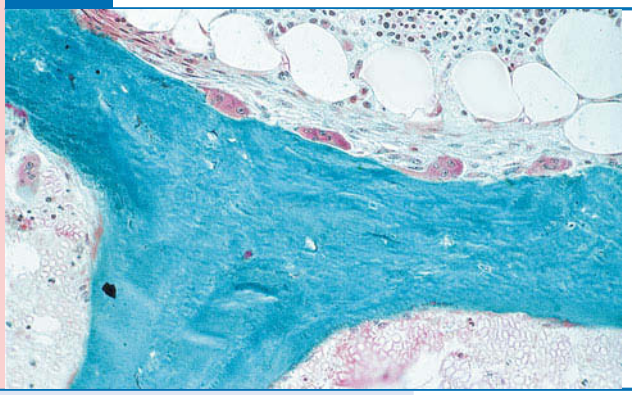
- Bildung von **Kalzitriol:** gesteigerte intestinale Kalziumabsorption und renale Kalziumrückresorption sowie ggf. Diabetes insipidus renalis.
- **Steigerung der Skelettresorption:** zunächst aktivierende Wirkung auf Knochenneubau, in späteren Krankheitsstadien überwiegt der Abbau (s. Abb. **H-3.4**). **Spätstadium:** Ausbildung osteoklastär-zystischer Pseudotumoren.
- **Kalziumanstieg im Blut:** führt zur **Hyperkalzurie**. Gemeinsam mit der **Hyperphosphaturie** Prädisposition zur **Nierensteinbildung** und **Nephrokalzinose**.

Ätiopathogenese: In ca. 80 % der Fälle ist ein **solitäres** monoklonales **Adenom** für die exzessive Parathormonsekretion verantwortlich, seltener **Mutationen des Kalziumrezeptors** mit gestörter Rückkoppelung durch erhöhte Kalziumspiegel. Eine **Hyperplasie** der **Epithelkörperchen** (histologisch Hauptzellen oder wasserhelle Zellen) ist zu 15 % Ursache eines pHPT, **Karzinome** der Epithelkörperchen sind selten (gelegentlich frühere Röntgenbestrahlungen der Halsregion als mutagenes Ereignis eruierbar). In ca. 5 % der Fälle sind **polyklonale Adenome** ursächlich. Genetische Ursachen liegen bei MEN I (S. 838) und IIa (S. 840) vor.

Folgen des unkontrollierten PTH-Exzesses:

- Bildung von **Kalzitriol** (Vitamin D_3) in der Niere: Folge ist eine gesteigerte Kalziumaufnahme im Darm. Gleichzeitig wird die renale Kalziumrückresorption erhöht. Eine **Polydipsie** kann aus einer **ADH-refraktären Polyurie** (renaler Diabetes insipidus) resultieren.
- **Steigerung der Skelettresorption** am Knochen: Diese wirkt zunächst aktivierend auf den Knochenneubau. Über lange Zeit kann ein Gleichgewicht auf erhöhtem Umbauniveau gehalten werden, bis in späteren Krankheitsstadien der Abbau (Osteoklasie) überwiegt. Folgen sind Skelettschäden in Gestalt einer **generalisierten Kalksalzverminderung** (histologisch **Fibroosteoklasie**;Abb. **H-3.4**). Ein **Spätstadium** der Skelettmanifestation ist die Ausbildung osteoklastär-zystischer Pseudotumoren (sog. „braune" Tumoren), die das Krankheitsstadium der **Ostitis fibrosa generalisata cystica von Recklinghausen** dokumentieren.
- **Kalziumanstieg im Blut:** Dieser bewirkt in den Nieren eine **Hyperkalzurie**. In Verbindung mit der PTH-induzierten Hyperphosphaturie bewirkt diese eine **Prädisposition zur Nierensteinbildung**. Auch die Ausbildung einer **Nephrokalzinose** ist möglich. Die Hyperkalzämie belastet den gesamten Organismus, es kommt zum Hyperkalzämie-Syndrom (S. 796).

H-3.4 Knochenhistologie bei primärem Hyperparathyreoidismus (Goldner-Färbung)



Aus dem verkalkten Knochen (grün) resorbieren die aktivierten Osteoklasten vermehrt Knochengewebe. Im darüberliegenden Mark entwickelt sich eine Fibrose (Bild der Fibroosteoklasie).

Klinik: Klassische Symptome des pHPT sind **„Stein-, Bein- und Magenpein"**.

Organmanifestationen: renal: Nephrolithiasis, Nephrokalzinose; **ossär:** Knochenschmerzen, pathologische Frakturen (Abb. **H-3.6**); **artikulär:** Gelenkbeschwerden; **intestinal:** rezidivierende peptische Gastroduodenalulzera, Pankreatitis, Cholelithiasis.

▶ Merke.

- **Hyperkalzämie-Syndrom:** Die Symptome sind unspezifisch und reversibel: **Polyurie** und **Polydipsie**, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Auch ein **endokrines Psychosyndrom** kann induziert werden.

Klinik: Klassische Symptome des pHPT sind **„Stein-, Bein- und Magenpein"**. Die größte Bedeutung hat die Nephrolithiasis, die vollständige Trias wird heute jedoch nur noch selten beobachtet.

Charakteristische **Organmanifestationen** sind an der Niere **Nephrolithiasis** und **-kalzinose** und **Knochenschmerzen** durch Osteoporose oder pathologische Frakturen (Abb. **H-3.6**). Eine Chondrokalzinose (Pseudogicht) kann zu **Gelenkbeschwerden** führen. **Intestinal** manifestiert sich der pHPT in Form von peptischen Ulzera des Magens oder Duodenums bzw. einer akuten Pankreatitis. Symptomärmer sind die bei pHPT gehäuft auftretenden Gallensteine.

▶ Merke. Die Krankheitssymptome des pHPT umfassen die der Organmanifestationen und die funktionellen Beschwerden des Hyperkalzämie-Syndroms (Abb. **H-3.5**).

- **Hyperkalzämie-Syndrom**: Die Symptome sind unspezifisch und nach Normalisierung des Serumkalziumspiegels reversibel. Es kommt zu vermehrtem Durst und Harndrang (**Polyurie** und **Polydipsie**), Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Die Nierenfunktionsstörung kann in der **Oligurie** und **Anurie** enden. Ein klassisches **endokrines Psychosyndrom** mit Verstimmungen bis zur Depression, Antriebsarmut und Erinnerungsstörungen kann durch die Hyperkalzämie induziert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-3.5 Klinik des primären Hyperparathyreoidismus

H-3.5

Funktionelle Störungen bei Hyperkalzämie-Syndrom

Zentralnervensystem:
- endokrines Psychosyndrom
- Müdigkeit
- Antriebsarmut
- Verstimmungen, Depressionen
- bei Krise: Somnolenz, Koma

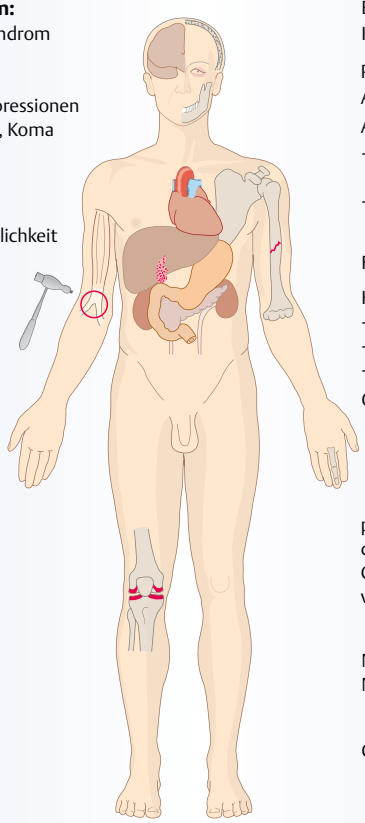
Herz/Kreislauf:
- QT-Zeit-Verkürzung
- Hypertonie
- Digitalisüberempfindlichkeit
- Arrhythmie

Muskelschwäche

Reflexabschwächung

Intestinum:
- Übelkeit
- Erbrechen
- Gewichtsabnahme

Niere:
- Diabetes insipidus renalis



Organmanifestationen

Bandkeratitis
Konjunktivitis

ossär:
- Pfeffer- und Salzschädel
- Abbau der Lamina dura
- Abbau des Akromion
  - v. Recklinghausen-Zyste
  - Ostitis fibrosa cystica generalisata
- Fraktur
- Histologie:
  - Fibroosteoklasie
  - subperiostale Usuren
  - Akroosteolysen

Gefäßverkalkungen

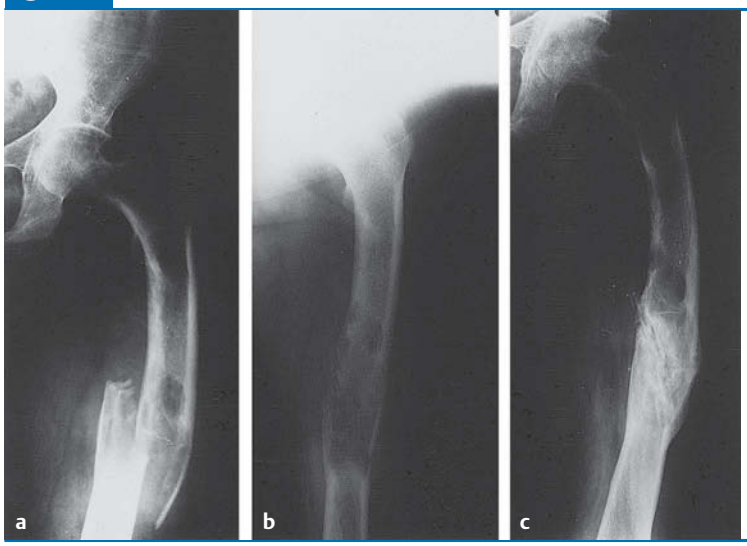
Kleinwuchs (bei kindlichem pHPT)

intestinal:
- peptisches Gastroduodenalulkus
- Cholelithiasis
- verkalkende Pankreatitis

renal:
- Nephrokalzinose
- Nephrolithiasis

artikulär:
- Chondrokalzinose

H-3.6 Pathologische Fraktur in einer Von-Recklinghausen-Zyste bei primärem Hyperparathyreoidismus



a Nach Frakturereignis.
b 2 Monate bzw.
c 6 Monate nach erfolgreicher Nebenschilddrüsenadenom-Entfernung.

Parallel zur **Adynamie** entwickelt sich die **Reflexabschwächung**. Extraossäre Verkalkungen kommen vor. Neben einer gehäuft auftretenden **arteriellen Hypertonie** kann eine **Überempfindlichkeit gegenüber Digitalis** bestehen.

- **Hyperkalzämische Krise:** Lebensgefährliche Situation bei Exazerbation des pHPT. Mögliche Auslöser sind ungenügendes Trinken, Bettlägerigkeit oder eine Behandlung mit Thiaziden. Bei guter Patientenüberwachung selten. **Leitsymptome** sind **Nierenversagen** (Umschlagen der Polyurie in Oligurie/Anurie) und **Bewusstseinsstörungen** (Somnolenz bis Koma = Kalziumkoma).

Weiterhin entwickeln sich **Reflexabschwächung, Adynamie, arterielle Hypertonie** und **Digitalisüberempfindlichkeit**.

- **Hyperkalzämische Krise:** Leitsymptome sind **Nierenversagen** (Oligurie bis Anurie) und **Bewusstseinsstörungen** (Somnolenz bis Koma).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Bei jedem Koma nicht eindeutiger Ursache ist daher die Kalziumdiagnostik erforderlich!

Der Anstieg des Serumphosphatspiegels kann **in diversen Organen** zu **Kalzifizierungen** führen.

Weiterhin kommt es zu Erbrechen, Exsikkose und Adynamie. In ca. 50 % der Fälle führen Herzrhythmusstörungen zum plötzlichen Tod. Der renal bedingte Anstieg des Serumphosphatspiegels kann durch Ausfällen von Kalzium-Phosphat-Komplexen zu **Kalzifizierungen verschiedener Organe** führen (z. B. Herz, Lungengewebe, Gelenke).

Diagnostik:

Diagnostik:

► Merke.

► Merke. Die Hyperkalzämie bei erhöhtem PTH ist das laborchemische Leitsymptom des pHPT.

Die **Koinzidenz** von verifizierter **Hyperkalzämie** und eindeutig **erhöhtem PTH** sichert die Diagnose. Laborparameter wie eine **Hypophosphatämie** und **erhöhte AP** besitzen eine mindere diagnostische Bedeutung. Ähnliches gilt für **Kalziurie** und **Phosphaturie**. Infolge der Polyurie liegt bei Hyperkalzämie zumeist eine **Hypokaliämie** vor. Länger dauernde Hyperkalzämie führt zur **Niereninsuffizienz**. Sonografie und Röntgen zur Abklärung von Nephrokalzinose und -lithiasis.

Die **Koinzidenz** von verifizierter **Hyperkalzämie** (bei normalem Gesamteiweiß und normaler Nierenfunktion) und eindeutig **erhöhtem PTH** sichert die Diagnose. Weitere Befunde sind **Hypophosphatämie** und eine **erhöhte alkalische Serum-Phosphatase (AP)**. Diese Befunde sind von geringerer diagnostischer Bedeutung (nur in ca. 50 % d. F. pathologisch). Ähnliches gilt für **Kalziurie** und **Phosphaturie** (auch bei osteolytischen Prozessen uncharakteristisch erhöht, jedoch ohne PTH-Anstieg). Infolge der Polyurie liegt bei Hyperkalzämie zumeist eine **Hypokaliämie** vor. Ausdruck einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis zur **Niereninsuffizienz** bei länger anhaltender Hyperkalzämie ist eine Hyposthenurie mit später allmählichem Kreatininanstieg. Die Abklärung einer Nephrokalzinose bzw. -lithiasis erfolgt mittels Sonografie und Röntgen.

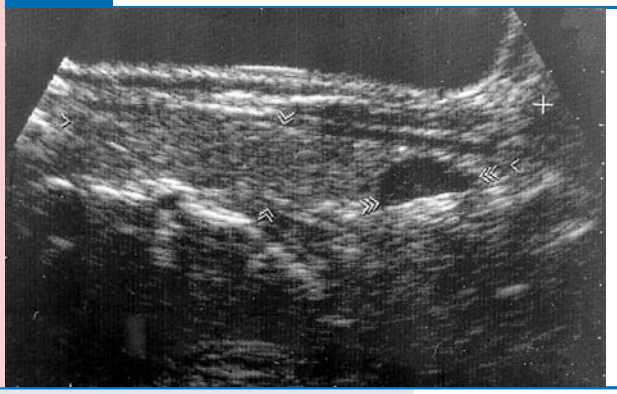
Lokalisationsdiagnostik eines Nebenschilddrüsentumors: Sonografie des Halses (Abb. **H-3.7**), ggf. zusätzlich **^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie** kombiniert mit **SPECT/CT**.

Vor einem chirurgischen Eingriff wird eine **Lokalisationsdiagnostik** durchgeführt: Methode der Wahl ist die **Sonografie** des Halses (Abb. **H-3.7**), ggf. ergänzt durch eine **^{99m}Tc-MIBI-Szintigrafie**. Neuere szintigrafische Methoden (z. B. 18F-Cholin-PET) zeigen eine höhere Sensitivität/Spezifität gegenüber den bisherigen Methoden, werden aber erst in Studien angewandt. Ist präoperativ kein Adenom lokalisierbar, muss eine chirurgische Exploration aller Nebenschilddrüsen erfolgen.

► Merke.

► Merke. Die Bildgebung beim pHPT dient nur zur Lokalisationsdiagnostik und nicht zur Diagnosesicherung.

H-3.7 Sonografische Darstellung eines Nebenschilddrüsenadenoms



Im längs geschnittenen echonormalen linken Schilddrüsenlappen liegt kaudal-dorsal das Adenom als echoarmer (dunklerer) länglich-halbmondförmiger Herd.

Differenzialdiagnose: häufig Diagnose durch Routinelaboruntersuchungen; zur Differenzialdiagnose der Hyperkalzämie s. Tab. **I-10.6**. Die wichtigste (jedoch sehr seltene) Differenzialdiagnose zur Hyperkalzämie mit erhöhtem PTH stellt die **familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH)** dar.

Differenzialdiagnose: Hyperkalzämien werden häufig durch Routinelaboruntersuchungen diagnostiziert. Wichtig sind Ausschlussuntersuchungen im Hinblick auf die Differenzialdiagnose der Hyperkalzämie (s. Tab. **I-10.6**). Die wichtigste Ausschlussdiagnose einer Hyperkalzämie mit erhöhtem PTH stellt die **familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie (FHH)** dar. Es handelt sich dabei um eine seltene, autosomal-dominant vererbte Störung, die zu einem partiellen Funktionsverlust am kalziumsensitiven Rezeptor (calcium-sensing receptor) von Nebenschilddrüse und Niere führt. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal ist die tiefe fraktionierte Kalziumexkretion im Urin. Die FHH führt zu keinen Schädigungen und muss nicht therapiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. **Merke: Vor** jeder Parathyreoidektomie muss eine FHH mittels Bestimmung der fraktionierten Kalziumexkretion ausgeschlossen werden!
Bei Vorliegen einer Hyperkalzämie muss auch immer an eine paraneoplastische Hyperkalzämie (z. B. Mamma-, Bronchialkarzinom, Plasmozytom, akute Leukämie) gedacht werden (Ausschluss!), in diesen Fällen ist als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal das PTH immer erniedrigt/supprimiert.

► Merke.

Im Prinzip vermag jede **Tumorerkrankung** durch Freisetzung osteolysestimulierender Faktoren mit einer Hyperkalzämie einherzugehen. PTH ist durch die Hyperkalzämie supprimiert (negative Rückkoppelung) – je nach Konstellation werden Skelettszintigrafie, Knochenmarkausstrich bzw. Beckenkammbiopsie und andere Laborparameter hinzugezogen.
Die paraneoplastische Produktion von echtem PTH ist extrem selten. Relativ häufig findet man bei Tumor-Hyperkalzämikern **erhöhte Werte des PTH-ähnlichen Peptids** (PTHrP).

Im Prinzip kann jede Tumorerkrankung durch Freisetzung osteolysestimulierender Faktoren mit einer Hyperkalzämie einhergehen. PTH ist durch die Hyperkalzämie supprimiert.

PTH wird selten paraneoplastisch sezerniert. Relativ häufig ist das **PTH-ähnliche Peptid** (PTHrP) erhöht.

Therapie und Komplikationen: Bei **symptomatischem pHPT** ist die **Operation** mit Resektion des verantwortlichen Nebenschilddrüsenadenoms, bei Hyperplasie (z. B. im Rahmen einer MEN) die 3½-Resektion der Nebenschilddrüsen die Therapie der Wahl. Die Halsrevision sollte zur Vermeidung postoperativer Komplikationen (z. B. Stimmbandparese) durch einen erfahrenen Chirurgen erfolgen. Intraoperativ wird Parathormon bestimmt, ein Abfall um ≥ 50 % weist auf eine erfolgreiche Resektion des verantwortlichen Adenoms hin.
Asymptomatische Fälle können unter sorgfältiger **Überwachung** zunächst beobachtet werden. Bei konservativ behandelten Fällen wird das Serumkalzium alle 3–6 Monate kontrolliert. Bei diesen Patienten sollte auf eine ausreichende perorale Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Längere Phasen von Immobilisation sowie Dehydratationszustände müssen vermieden werden, der Einsatz von Thiaziddiuretika ist kontraindiziert. Absolute Operationsindikationen bei asymptomatischem pHPT sind: Serumkalzium > 2,8 mmol/l, Kreatinin-Clearance < 60 ml/min, Nachweis einer Osteoporose in der Knochendichtemessung oder osteoporotische Fraktur, Alter < 50 Jahren.
Symptomatische Therapie der Hyperkalzämie (s. auch Tab. **I-10.7**): Bei nicht bestehender OP-Indikation oder zur Überbrückung der Wartezeit sollte bei jedem Patienten mit Hyperkalzämie **auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr** (Urinmenge von > 2 l/d) geachtet werden. Milch (und Milchprodukte), kalziumreiche Mineralwässer und Kalziumsupplemente sind zu meiden. Bei konservativer Therapie ggf. Einsatz von Kalziumrezeptormodulatoren (Cinacalcet), die an den Kalziumrezeptor binden und die Pth-Sekretion reduzieren.
Bei stark erhöhtem Serumkalziumspiegel (3–3,5 mmol/l) und unzureichender Trinkmenge kann ein Kalziumabfall durch **Infusion von physiologischer Kochsalzlösung** erreicht werden. Kommt es dadurch zur Flüssigkeitsretention, ist Furosemid das Diuretikum der Wahl. **Thiazide und Digitalis sind kontraindiziert** (Thiazide vermindern die Kalziumausscheidung; Glykoside steigern über eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration die Kontraktionskraft der Herzmuskelzelle. Die synergistische Wirkung bei Hyperkalzämie führt durch toxische Wirkung zur Gefahr des Herztodes). **Bisphosphonate** sind das Mittel der Wahl zur Kalziumsenkung durch Hemmung der Osteoklastenaktivität (z. B. bei Tumorosteolysen mit Hyperkalzämie). Insbesondere bei maligner Hyperkalzämie kann Kalzitonin mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Bei Niereninsuffizienz durch eine hyperkalzämische Krise kann die **kalziumfreie Hämodialyse** erforderlich sein.

Therapie und Komplikationen: Bei **symptomatischem pHPT** ist die **Operation** mit Resektion des verantwortlichen Nebenschilddrüsenadenoms, bei Hyperplasie (z. B. im Rahmen einer MEN) die 3½-Resektion der Nebenschilddrüsen Therapie der Wahl.

Asymptomatische Fälle können unter sorgfältiger **Überwachung** beobachtet werden. Eine Operation ist jedoch unter gewissen Umständen indiziert (z. B. Serumkalzium > 2,8 mmol/l, Nachweis einer Osteoporose).

Symptomatische Therapie der Hyperkalzämie (s. auch Tab. **I-10.7**): auf **ausreichende Flüssigkeitszufuhr** achten (Urinmenge von > 2 l/d). Milch, kalziumhaltige Mineralwässer und Kalziumsupplemente sind zu meiden.

Bei stark erhöhtem Kalziumspiegel (3–3,5 mmol/l) und unzureichender Trinkmenge **Infusion von physiologischer Kochsalzlösung**. Bei notwendigem Einsatz von Diuretika ist Furosemid das Mittel der Wahl. **Thiazide und Digitalis sind kontraindiziert. Bisphosphonate** sind zur Kalziumsenkung durch Osteoklastenhemmung das Mittel der Wahl. Bei Niereninsuffizienz durch eine hyperkalzämische Krise kann die **kalziumfreie Hämodialyse** erforderlich sein.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist bei rechtzeitiger Therapie sehr gut. Es kommt zum Stillstand der Nierensteinerkrankung und auch der intestinalen Manifestationen, ossäre Veränderungen bilden sich sehr gut zurück. Die Gefahr der Metastasierung von Nebenschilddrüsenkarzinomen nimmt ebenfalls bei konsequenter Frühbehandlung ab. Bei nicht mehr kausal operablem Nebenschilddrüsenkarzinom (sehr selten) wiederholte operative Revision lokalisierbarer Tumoranteile.

Verlauf und Prognose: bei rechtzeitiger Behandlung Stillstand der Nierensteinerkrankung und der intestinalen Manifestationen sowie Rückbildung ossärer Veränderungen. Bei nicht mehr kausal operablem Nebenschilddrüsenkarzinom wiederholt operative Revision von lokalisierbaren Tumoranteilen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Die 63-jährige Patientin stolperte nur leicht und verspürte danach einen starken Schmerz im Oberschenkel, der sie hinfallen ließ. Gehen war nicht mehr möglich. In der Chirurgischen Klinik wurde eine Oberschenkelfraktur im Bereich einer osteolytischen Läsion diagnostiziert, die Labordiagnostik ergab eine Hyperkalzämie. Nach Reposition des Bruchs und Fixierung im Gips erfolgte in der Inneren Klinik die Ursachenabklärung. Eine PTH-Erhöhung und der Ausschluss anderer Ursachen der Hyperkalzämie führten zur Diagnose eines pHPT. Die sorgfältige Anamneseerhebung ergab Symptome wie vermehrten Durst und Müdigkeit während der letzten Monate, die hausärztlicherseits lediglich zum Ausschluss eines Diabetes mellitus mittels Harn- und Blutzuckerbestimmung geführt hatten.
Nach Diagnosestellung wurde das verantwortliche Nebenschilddrüsenadenom 12 Tage nach der Fraktur entfernt – innerhalb von 6 Monaten war die Fraktur bestens ausgeheilt und der osteolytische Bereich der Läsion füllte sich auf (Abb. **H-3.6**).

3.3.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT)

3.3.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT)

▶ Synonym.

▶ Synonym. reaktiver, regulativer Hyperparathyreoidismus

▶ Definition.

▶ Definition. Eine anhaltende Hypokalzämie führt zu einer reaktiv erhöhten Steigerung der PTH-Sekretion durch chronische Stimulation der Nebenschilddrüsen. Man unterscheidet eine renale und eine nierenunabhängige Form (S. 802).

Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (rsHPT)

Epidemiologie: bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Ätiopathogenese: häufigste Form des sHPT und Folge der **Kalziumstoffwechselstörung** bei chronischer Niereninsuffizienz (Abb. **H-3.8**).

2 Prozesse führen zur vermehrten Bildung von PTH beim rsHPT:
- Verminderte Phosphat-Clearance (Abb. **H-3.8**) bewirkt eine **Hyperphosphatämie**, bei der Phosphat mit Kalzium Komplexe bildet.
- Eingeschränkte **1α-Hydroxylase**-Aktivität führt zu weniger 1,25-Dihydroxycholecalciferol.

Das im Exzess sezernierte PTH stimuliert am Skelett die Osteolyse (**Osteoklasie**). Mangel an Vitamin-D-Hormon und Kalziummangel führen zur **Osteomalazie**.

▶ Merke.

Klinik: Beschwerden am Bewegungsapparat (Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche). Durch Einsenken der Wirbelkörper kann es zum **Rundrücken** kommen. **Frakturen** sind bereits bei geringsten Traumen möglich. Durch **extraossäre, periartikuläre Verkalkungen** entstehen Gelenkbeschwerden. Bei **Kindern** entwickelt sich durch eine Störung der Wachstumshormonsekretion ein **Minderwuchs** (renaler Minderwuchs).

Diagnostik: Typisch ist die **Hyperphosphatämie bei Hypokalzämie**. **PTH intakt** ist **erhöht**. Parameter für das Ausmaß der Knochenbeteiligung ist die **Erhöhung** der **AP**.

Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (rsHPT)

Epidemiologie: Die Entwicklung eines rsHPT droht jedem Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Durch effektive Präventions- und Therapiemaßnahmen ist der rsHPT jedoch deutlich zurückgegangen.

Ätiopathogenese: Der rsHPT ist die häufigste Form des sHPT und entsteht als Folge der **Kalziumstoffwechselstörung** bei chronischer Niereninsuffizienz. Zwei verschiedene Prozesse führen beim rsHPT zur vermehrten Bildung von Parathormon (PTH):
- Aufgrund der Niereninsuffizienz ist die Phosphat-Clearance vermindert (Abb. **H-3.8**) und es kommt zur **Hyperphosphatämie**. In der Folge bildet das Phosphat vermehrt Komplexe mit dem freien (ionisierten) Kalzium.
- Die Aktivität der **1α-Hydroxylase** ist bei einer Niereninsuffizienz eingeschränkt und es kann weniger 1,25-Dihydroxycholekalziferol gebildet werden.

Das im Exzess sezernierte PTH stimuliert die Osteolyse am Skelettsystem – es kommt zum gesteigerten Knochenumbau mit Zeichen der verstärkten Resorption (**Osteoklasie**). Der Mangel an Kalzitriol in Verbindung mit Kalziummangel führt zur **Osteomalazie** (Syn.: Osteoidose).

▶ Merke. Die PTH-induzierte Osteoklasie geht mit einer Fibrose einher (Fibroosteoklasie), die in Verbindung mit der Osteomalazie Kennzeichen der „renalen Osteopathie“ ist.

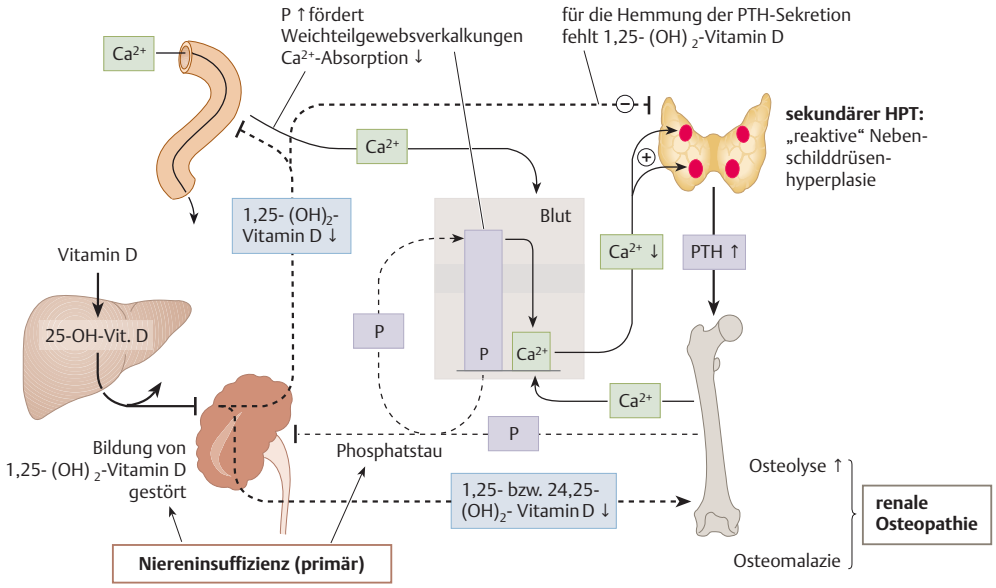
Klinik: Charakteristisch sind **Beschwerden am Bewegungsapparat** wie Knochen- und Gelenkschmerzen sowie eine proximal betonte Muskelschwäche. Durch Einsenkungen der Wirbel kann es zum **Rundrücken** kommen. Tragende Knochen verformen sich, v. a. Becken- und Röhrenknochen (Skelettdeformitäten v. a. bei Kindern). Bereits bei geringsten Traumen sind **Frakturen** möglich. Gelenkbeschwerden entstehen durch **extraossäre, periartikuläre Verkalkungen** bei Überschreiten des Kalzium-Phosphat-Löslichkeitsprodukts ($Ca^{2+} \times P > 6$ mmol/l). Bei **Kindern** entwickelt sich in Verbindung mit dem rsHPT ein **Minderwuchs** (renaler Minderwuchs), da neben den Knochenschädigungen auch eine Störung der Wachstumshormonsekretion infolge der Azotämie vorliegt.

Diagnostik: Typisch ist die **Hyperphosphatämie bei Hypokalzämie** (in Kombination mit erhöhten harnpflichtigen Substanzen). Das **intakte PTH** ist **erhöht**. Die **Erhöhung** der **AP** ist ein guter Parameter für das Ausmaß der Knochenbeteiligung (nach Ausschluss einer hepatischen Erkrankung).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-3.8 Pathophysiologie des renalen sekundären Hyperparathyreoidismus



Wichtigste Ursache des sHPT bei Niereninsuffizienz mit Hypokalzämie und Hyperphosphatämie ist die mangelnde 1-α-Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin-D_3 in der Niere. Infolge der verminderten Synthese von Vitamin-D-Hormon (1,25-$[OH]_2$-Cholekalziferol = Kalzitriol) (Tab. **H-3.2**) wird weniger Kalzium im Darm absorbiert (Verstärkung der Hypokalzämie). Folge ist eine dauerhafte Stimulation der Nebenschilddrüsen zur Mehrsekretion von PTH mit Hyperplasie der 4 Drüsen. Darüber hinaus entfällt der hemmende Effekt von Kalzitriol auf die PTH-Sekretion der Nebenschilddrüsenzellen.

H-3.9 Charakteristische Befunde bei Hyperparathyreoidismus



a **Röntgenaufnahme der Hand: Usuren** an den radialseitigen Fingerphalangen bei HPT.
b **Röntgenbild des Beckens bei rsHPT: Verformung** des Beckens und **Coxa vara** rechts infolge renaler Osteopathie, Ersatz des linken Hüftgelenkes durch totale Hüftendoprothese, Verkalkungen der Beckengefäße.

Vitamin-D-Metaboliten sind niedrig bzw. erniedrigt, jedoch für die Diagnose wenig hilfreich. Urinparameter sind infolge der Niereninsuffizienz nicht aussagekräftig. Die Diagnosesicherung erfolgt durch **Röntgen**.

Die Diagnose wird durch **Röntgen** gesichert.

► Merke. Frühzeichen des rsHPT sind subperiostale Usuren an den Radialseiten der Phalangen des zweiten Strahls (Abb. **H-3.9**). Fortgeschrittene Stadien zeigen Mischbilder des pHPT und der Osteomalazie (Looser-Umbauzonen etc.).

► Merke.

Typisch sind neben den dargestellten pathologischen Knochenveränderungen auch **Gefäßverkalkungen** (Abb. **H-3.9**). Die **Knochenhistologie** aus einer Beckenkammbiopsie dient der exakten Differenzierung der Pathomorphologie.

Typisch sind auch **Gefäßverkalkungen** (Abb. **H-3.9**). Die Knochenhistologie ergibt die Typen der renalen Osteopathie.

Differenzialdiagnose: Abgeklärt werden müssen v. a. koexistente anderweitige Knochenerkrankungen (z. B. **Mischbild** von Osteoporose und renaler Osteopathie), dialysebedingte Knochenamyloidose und Aluminiumosteopathie (S. 958).

Differenzialdiagnose: Mischbild von Osteoporose und renaler Osteopathie; dialysebedingte Knochenamyloidose und Aluminium-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Überwachung und Normalisierung des Phosphat- und Kalziumspiegels. Einschränkung der alimentären Phosphatzufuhr, Gabe von **Phosphatbindern** (z. B. Kalziumkarbonat, Sevelamer, Lanthancarbonat), **Vitamin-D-Metaboliten** und ggf. Einsatz von **Cinacalcet**. Therapierefraktäre, schwere Fälle bedürfen der **Parathyreoidektomie**.

Therapie: Überwachung des Phosphat- und Kalziumspiegels (rechtzeitige Diagnose einer Hypokalzämie). Die alimentäre Phosphatzufuhr sollte eingeschränkt werden (< 900 mg/d). Zur Vermeidung des Phosphatanstieges werden entweder kalziumhaltige (Kalziumkarbonat) oder kalziumfreie (Sevelamer, Lanthankarbonat) **Phosphatbinder** gegeben. Da die Metabolisierung von Vitamin D gestört ist, sind **Vitamin-D-Analoga** (Kalzitriol, Paricalcitol) zur Steigerung der Kalziumabsorption **Medikamente der Wahl** (z. B. Rocaltrol, siehe Tab. **H-3.3**). Bei dialysepflichtigen Patienten kann ebenfalls das Kalzimimetikum **Cinacalcet** gegeben werden. Bei schweren, therapierefraktären Fällen wird eine **Parathyreoidektomie** durchgeführt.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Überdosierung droht eine Hyperkalzämie, bei der differenzialdiagnostisch auch an ein „Hartes-Wasser-Syndrom" (Dialyse mit zu hohem Kalziumgradienten) gedacht werden muss.

H-3.3 Therapie des renalen sekundären Hyperparathyreoidismus

Substanz	Dosis	Mechanismus	Komplikationen
kalzium*haltiger* Phosphatbinder:			
Kalziumkarbonat	3–6 g/d p. o.	Verminderung der Phosphatabsorption im Darm	Verdauungsbeschwerden
kalzium*freie* Phosphatbinder			
Sevelamer	2,4–9,6 g/d p. o.	Verminderung der Phosphatabsorption im Darm	Verdauungsbeschwerden, Herz-Kreislauf-Störungen
Lanthancarbonat	1,5–3 g/d p. o.	Verminderung der Phosphatabsorption im Darm	Verdauungsbeschwerden
Vitamin-D-Analoga (Gabe bei Abfall der GFR unter 50–60 ml/min):			
Kalzitriol	0,2–1,0 µg/d p. o.	Anhebung des Serumkalziums, Steigerung der Kalziumabsorption, Förderung der Osteoidverkalkung	Hyperkalzämie, Weichteilgewebeverkalkungen
Paricalcitol	1–2 µg/d p. o.	Anhebung des Serumkalziums, Steigerung der Kalziumabsorption, Förderung der Osteoidverkalkung	Hyperkalzämie, Weichteilgewebeverkalkungen
Kalzimimetikum (Gabe bei dialysepflichtigen Patienten):			
Cinacalcet	30–180 mg/d p. o.	Hemmung der Synthese und Sekretion von PTH durch Bindung an calcium-sensing receptor der Nebenschilddrüse	Hypokalzämie

Verlauf und Prognose:

▶ Merke.

Mit einer frühzeitig begonnenen adäquaten Therapie lassen sich Komplikationen (insbesondere die renale Osteopathie) in vielen Fällen vermeiden.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei normaler Nierenfunktion

Stimulation der Nebenschilddrüsen mit vermehrter PTH-Sekretion durch Absinken des Serum-Kalziums durch Erkrankungen des GIT (S. 802), der Leber und mangelnde Sonnenlichtexposition.

Intestinaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (isHPT)

▶ Definition.

Ätiologie: extrem kalziumarme Ernährung, chronische Maldigestion oder -absorption, Leberzirrhose und Cholestase.

Klinik: diffuse **Skelettschmerzen**, **-deformierungen** sowie ggf. **Tetanien**.

Verlauf und Prognose:

▶ Merke. Ohne prophylaktische Maßnahmen zur Phosphatsenkung und Kalziumanhebung droht der renale sekundäre HPT jedem Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine adäquate frühzeitige Therapie hilft, oben genannte Komplikationen (Knochenbrüche und -verformungen) zu vermeiden. Die sonst schlechte Prognose wird hierdurch deutlich verbessert. Es gibt aber dennoch Patienten, die trotz optimierter Prophylaxe eine renale Osteopathie entwickeln.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei normaler Nierenfunktion

Unterschiedliche Ursachen führen aufgrund eines Absinkens des Serumkalziums zu einer Stimulation der Nebenschilddrüsen mit vermehrter PTH-Sekretion: Erkrankungen des GIT (S. 802), Lebererkrankungen (selten) und mangelnde Sonnenlichtexposition. Bei Leberzirrhose wird vermindert Vitamin D_3 in 25-OH-D_3 umgewandelt, bei Cholestase ist die Resorption von Vitamin D_3 gestört.

Intestinaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (isHPT)

▶ Definition. Eine chronische nutritiv-intestinal bedingte Hypokalzämie wirkt als Dauerreiz für die PTH-Sekretion.

Ätiologie: Der isHPT ist selten und wird bei extrem kalziumarmer Ernährung sowie bei chronischer Maldigestion oder Malabsorption, Leberzirrhose und Cholestase beobachtet.

Klinik: Das Hauptsymptom sind diffuse **Skelettschmerzen** (z. B. an Rücken, Röhrenknochen oder im Beckenbereich). **Deformierungen** wie Rundrücken oder Beinkrümmung sind möglich. Infol

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnese, Klinik und Röntgenbild führen zur Verdachtsdiagnose. Charakteristisch im Labor sind eine **Hypokalzämie** bei häufig **gleichzeitiger Hypophosphatämie, erhöhte AP** und **erhöhtes PTH**; die Nierenfunktion ist ungestört. 25-OH-Vitamin D ist meist erniedrigt.
Differenzialdiagnostisch ist an die reine **Osteomalazie** oder an eine **Mischform** von Osteoporose und Osteomalazie (seltener) zu denken.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnese, Klinik und Röntgenbild. Labor: **Hypokalzämie**, häufig **Hypophosphatämie**, **erhöhte AP** und **erhöhtes PTH**.

DD: reine **Osteomalazie**, **Mischform** von Osteoporose und Osteomalazie.

Therapie: Durch Beseitigung der auslösenden Ursache oder Korrektur pathologischer Zustände gelingt es meist, eine rasche Ausheilung zu erzielen. Therapeutische Maßnahmen umfassen z. B. die Optimierung der **Kalziumzufuhr** oder die Korrektur einer **Maldigestion** (z. B. bei exokriner Pankreasinsuffizienz) sowie eine **glutenfreie Kost bei Sprue**. Zur raschen Ausheilung der Knochenerkrankung empfiehlt sich Vitamin D in mittleren Dosen (10 000 I.E./d p. o.) in Verbindung mit **oralen Kalziumpräparaten**. Bei Zweifeln an der Absorption von Vitamin D kann es auch parenteral gegeben werden, vgl. Therapie (S. 810). Abhängig von der Grundkrankheit ist eine Vitamin-D-Erhaltungstherapie (1000–2000 I.E./d) zur Rezidivprophylaxe notwendig.

Therapie: Durch Beseitigung der auslösenden Ursache oder Korrektur pathologischer Zustände gelingt es meist, eine rasche Ausheilung zu erzielen. Es empfiehlt sich **Vitamin D in Verbindung mit oralen Kalziumpräparaten**. Je nach Grundkrankheit ist eine Vitamin-D-Erhaltungsdosis notwendig.

Verlauf und Prognose: Bei Ansprechen auf die Therapie tritt im Zeitraum von Tagen bis Wochen Beschwerdefreiheit ein. Bereits eingetretene Skelettdeformierungen können kaum korrigiert werden. Die Rezidivprophylaxe ist essenziell für den Erhalt der (Rest-) Gesundheit. Sehr selten entwickelt sich eine Autonomie im Sinne eines tertiären Hyperparathyreoidismus.

Verlauf und Prognose: Das Ansprechen auf die Behandlung vollzieht sich in Tagen bis Wochen. Der Rezidivprophylaxe kommt eine große Bedeutung zu.

3.3.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus

3.3.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus

▶ **Synonym.** autonomer Hyperparathyreoidismus

▶ **Synonym.**

Der tertiäre HPT entsteht durch **extreme Ausprägung eines sHPT** durch Aufhebung des negativen Feedback-Mechanismus zwischen Serum-Ca^{2+} und Phosphat bzw. Automatisierung der Nebenschilddrüsenüberfunktion. Es kommt zu überschießender PTH-Sekretion trotz Normo- oder sogar Hyperkalzämie. Ursächlich kann eine Adenombildung in einer hyperplastischen Drüse sein. Häufig tritt der tertiäre HPT bei Patienten mit langjähriger Niereninsuffizienz auf (v. a. Dialysepatienten). Bei medikamentös nicht beeinflussbarem tertiärem HPT ist ggf. die Operation indiziert **(totale 3½-Parathyreoidektomie)**.
Im Einzelfall ist eine PTH-Hemmung mit Kalzimimetika (z. B. Cinacalcet) sinnvoll.

Entstehung: aus sHPT durch Aufhebung des negativen Feedback-Mechanismus zwischen Serum-Ca^{2+} und Phosphat bzw. Automatisierung der Nebenschilddrüsenüberfunktion.
Folge: überschießende PTH-Sekretion. Häufig bei Patienten mit langjähriger Niereninsuffizienz. Bei unzureichendem Erfolg der medikamentösen Therapie ggf. Operation.
Im Einzelfall PTH-Hemmung durch Kalzimimetika (z. B. Cinacalcet).

▶ **Klinischer Fall.** Der 70 Jahre alte Patient hatte bereits seit mehreren Jahren diffuse Rückenschmerzen, die als Abnutzung bzw. Altersosteoporose abgetan wurden. Allmählich wurde er durch Rippenverformung und Rundrückenausbildung zunehmend behindert. Auch die Atmung wurde erschwert.
Die Diagnostik ergab eine Hypokalzämie von 1,9 mmol/l bei einer Hypophosphatämie von 0,6 mmol/l. Die AP lag bei 350 U/l (bei normalen Leberparametern), das PTH an der oberen Normgrenze. Aufgrund der Angabe eines dünnen und häufigen Stuhls erfolgte eine Dünndarmbiopsie, die zur Diagnose einer Sprue führte.
Unter einer Kombinationstherapie von glutenfreier Kost sowie zunächst 20 000 I. E. Vitamin D/d, die nach 14 Tagen auf 2000 I. E./d reduziert wurden, in Verbindung mit oralen Kalziumsalzen, kam es rasch zu einer Abnahme der Beschwerden. Mit einer für das Schädigungsbild doch erfreulich gebesserten Beweglichkeit konnte der Patient entlassen werden.

▶ **Klinischer Fall.**

3.3.4 Hypoparathyreoidismus

3.3.4 Hypoparathyreoidismus

▶ **Synonym.** Nebenschilddrüsenunterfunktion

▶ **Synonym.**

▶ **Definition.** PTH-Mangel durch Nebenschilddrüsenunterfunktion mit dem Leitsymptom der hypokalzämischen Tetanie.

▶ **Definition.**

Epidemiologie: Die häufigste Form ist der **postoperative Hypoparathyreoidismus** nach Strumaresektion (v. a. in Strumaendemiegebieten). Die **idiopathische Form** (vermutlich Autoimmungenese) ist eine seltene Endokrinopathie. Familiäre Formen kommen sehr selten vor.

Epidemiologie: Häufigste Form ist der **postoperative Hypoparathyreoidismus**. Die **idiopathische Form** ist selten, familiäre Formen sind noch seltener.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind **fehlende Organanlage** (DiGeorge-Syndrom; selten), **Untergang** (idiopathisch als Folge einer **Immunparathyreoiditis)** oder **postoperativ** nach Entfernung der Schild- oder Nebenschilddrüsen.

PTH-Mangel führt zu **Hypokalzämie** und **Hyperphosphatämie**. Folgen sind das **tetanische Syndrom** und **paradoxe Verkalkungen**. Die Tetanie ist Folge einer Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit.

Klinik: tetanisches Syndrom, Organmanifestationen und psychische Veränderungen (Abb. **H-3.10**).

- **tetanischer Anfall:** Nach Vorzeichen wie **Parästhesien** kommt es bei **erhaltenem Bewusstsein** zu **Verkrampfungen** der Muskulatur. Am Daumen resultiert die sog. **Pfötchenstellung**, perioral ein **Fischmaul, Spitzfußstellung** an den Beinen. Die **viszerale Tetanie** führt zum **Bauchschmerz-Syndrom. Durchfälle** und **Harndrang** sind Begleiterscheinungen. Im Anfallsintervall ggf. **tetanoide Äquivalente**. Gefahr **ventrikulärer Rhythmusstörungen**.

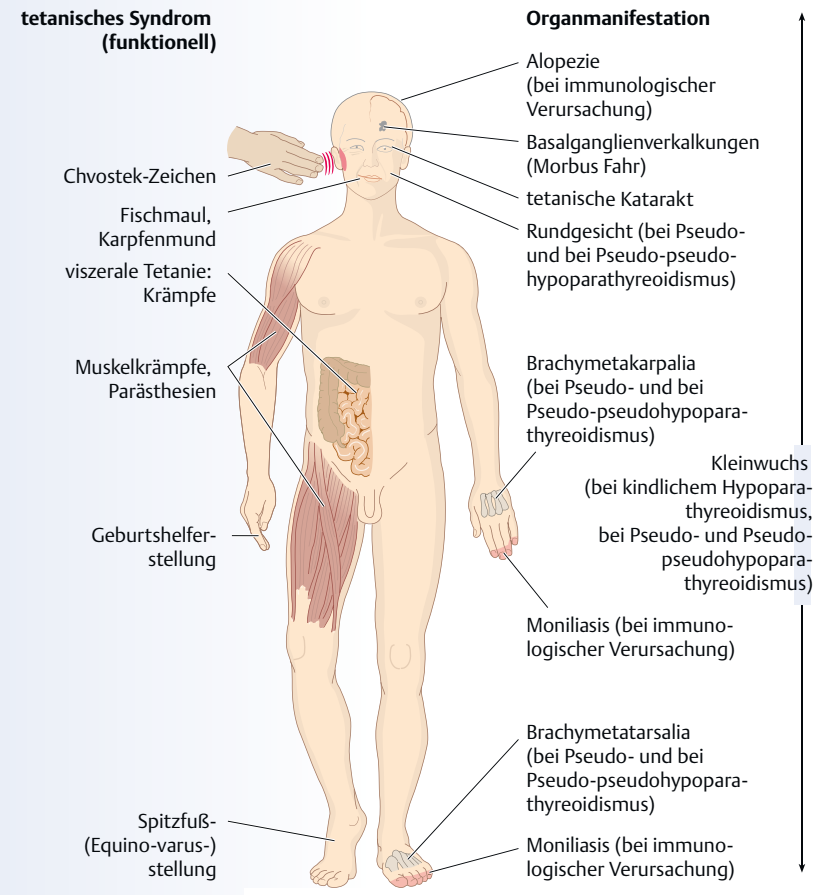
Ätiopathogenese: Der Ausfall der PTH-Sekretion entsteht durch **fehlende Organanlage** (DiGeorge-Syndrom = Aplasie von Thymus und Nebenschilddrüsen; selten), **Untergang** (idiopathisch als Folge einer asymptomatisch verlaufenden **Immunparathyreoiditis**) oder **chirurgische Entfernung der Nebenschilddrüsen**. Postoperativ kann eine Nebenschilddrüsenunterfunktion sowohl nach Schild- als auch Nebenschilddrüsenoperation entstehen („parathyreoprive Tetanie"). Ein **passagerer reversibler Hypoparathyreoidismus** besteht bei unreifen Neugeborenen oder mütterlichem pHPT.
Bei Mangel oder mangelnder Wirkung von PTH resultiert eine **Hypokalzämie** in Verbindung mit einer **Hyperphosphatämie**. Folgen sind das **tetanische Syndrom** und **paradoxe Verkalkungen** (typischerweise in den Basalganglien und in der Augenlinse). Die Tetanie ist die Folge einer Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit infolge der Verminderung des ionisierten Kalziums.

Klinik: Symptome des **tetanischen Syndroms** und **Organmanifestationen** als Spätfolgen der unbehandelten Nebenschilddrüsenunterfunktion sowie **psychische Veränderungen** (depressive Verstimmung, Reizbarkeit) prägen das klinische Bild (Abb. **H-3.10**).

- **tetanischer Anfall:** Bei **erhaltenem Bewusstsein** kommt es nach Vorzeichen wie **Parästhesien** um den Mund sowie an Händen und Armen (selten auch Beinen) zu **Verkrampfungen** der Muskulatur. Am Daumen resultiert die sog. **Pfötchen- oder Geburtshelferstellung** (Ziehen des Daumens in die Hohlhand), perioral ein **Karpfen- oder Fischmaul**. Die Beine können in **Spitzfußstellung** verkrampfen. Eine Verkrampfung der **intestinalen Muskulatur** (viszerale Tetanie) führt zum **Bauchschmerz-Syndrom**; **Durchfälle** und **Harndrang** sind Begleiterscheinungen. Ein Laryngospasmus führt zum **Stimmritzenkrampf** (bevorzugt im Kindesalter). Eine Hypoxämie des Gehirns kann zum Bewusstseinsverlust führen (ebenso bei epileptischer Bereitschaft). Im Anfallsintervall können latente, wenig charakteristische **tetanoide Äquivalente** (z. B. Ziehen, Kribbeln) empfunden werden. Die durch die Hypokalzämie bedingten Störungen der kardialen Reizleitung führen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, es besteht die Gefahr **ventrikulärer Rhythmusstörungen** („torsade de pointes").

H-3.10

H-3.10 Klinik des Hypoparathyreoidismus



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

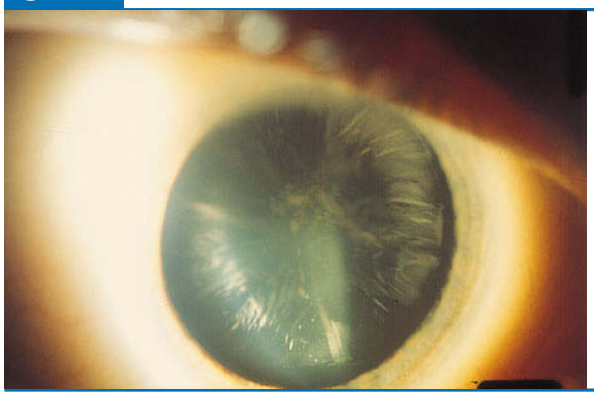
► Merke. Bei ca. ¼ der Patienten mit Hypoparathyreoidismus kommt es nicht zum tetanischen Anfall. Hier besteht große Gefahr von Organschäden aufgrund der Nichterkennung der Erkrankung.

► Merke.

- **Organschäden:** Die schwerste Organmanifestation des langjährig unbehandelten Hypoparathyreoidismus ist die **tetanische Katarakt** (**paradoxe Verkalkung der Augenlinse** infolge stark schwankender Hyperphosphatämie trotz erniedrigter Kalziumspiegel [Abb. **H-3.11**]). **Paradoxe Verkalkungen** können sich auch im Bereich der **Basalganglien** des Gehirns entwickeln (Morbus Fahr). Die unbehandelte Nebenschilddrüsenunterfunktion des Kindesalters führt zu **Zahnentwicklungsstörungen** und **Minderwuchs**. Der idiopathische Hypoparathyreoidismus kann mit anderen immundefektbedingten Störungen wie Candidiasis (Moniliasis) an Finger- und Zehennägeln sowie Alopezie einhergehen, vgl. polyglanduläres Autoimmun-Syndrom Typ I (S. 841).

- **Organschäden:** Paradoxe Verkalkungen: **tetanische Katarakt** (Abb. **H-3.11**) und in den **Basalganglien** (Morbus Fahr). Im Kindesalter resultieren **Zahnentwicklungsstörungen** und **Minderwuchs.** Der idiopathische Hypoparathyreoidismus kann mit Candidiasis (Moniliasis) an Finger- und Zehennägeln sowie Alopezie einhergehen, vgl. polyglanduläres Autoimmun-Syndrom Typ I (S. 841).

H-3.11 Tetanische Katarakt



H-3.11

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Hypokalzämie und **Hyperphosphatämie** bei **erniedrigtem PTH und normalen harnpflichtigen Substanzen** sind richtungsweisend, gelegentlich begleitende Hypomagnesiämie. Die **AP** ist normal. Im Urin sind Kalzium und Phosphat erniedrigt. Zu Erkrankungen mit Hypokalzämie, die auszuschließen sind, s. Tab. **H-3.4**.

Folgende Untersuchungen sind hilfreich für die Diagnosestellung:

Reflexprüfung: Zur Untersuchung einer tetanischen Bereitschaft dient die Prüfung des **Chvostek-Reflexes** (Zucken der perioralen Muskulatur beim Beklopfen des N. facialis vor dem Ohr). **Trousseau-Zeichen:** Auslösen der **Pfötchenstellung** der Hand durch Stauen des Oberarms mit der Blutdruckmanschette.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Hypokalzämie und **Hyperphosphatämie** bei **erniedrigtem PTH** und **normalen Nierenwerten.** Zu DD s. Tab. **H-3.4**.

Reflexprüfung: Untersuchung einer tetanischen Bereitschaft mittels **Chvostek-Reflex. Trousseau-Zeichen:** Auslösen der Pfötchenstellung durch Stauen des Oberarmes.

H-3.4 Differenzialdiagnose der hypokalzämischen Erkrankungen mit Tetanie

Erkrankung	Ursache
Hypokalzämie mit tiefem PTH-Spiegel:	
Hypoparathyreoidismus	▪ idiopathisch, autoimmun bedingt, postoperativ, vorübergehend beim Neugeborenen mit Unreife oder mütterlichem pHPT (s. o.)
Hypomagnesiämie	▪ Magnesium ist ein wichtiger Kofaktor für die PTH-Sekretion, Magnesiummangel führt zur PTH-Sekretionsstarre.
Hypokalzämie mit erhöhtem PTH-Spiegel:	
intestinale Hypokalzämie	▪ Kalziummalabsorption, -maldigestion
Rachitis, Osteomalazie	▪ Vitamin-D-(Metaboliten-)Mangel
chron. Niereninsuffizienz (i. d. R. ohne Tetanie)	▪ Hyperphosphatämie, Mangel an Vitamin-D-Hormon
Pankreatitis	▪ Gewebeverkalkung (senkt Kalzium über seine Ausfällung), Glukagonwirkung (wirkt kalzitoninähnlich)
Kalziumkomplexbildung	▪ Oxalatvergiftung, Zitratbluttransfusion, Phosphat-, Sulfatgabe
Pseudohypoparathyreoidismus	▪ genetisch bedingte Endorganresistenz gegenüber PTH ▪ Typ 1a/1b: Defekt des Adenylatzyklasesystems ▪ Typ 2: Defekt in der Übertragung der cAMP-Botschaft
Leukämie	▪ Kalziumsenkung durch Hyperphosphatämie (infolge Erhöhung des Ionenproduktes $Ca^{2+} \times P$).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke.

Elektromyogramm: Objektivierung der tetanischen Bereitschaft. Im **EKG verlängertes QT-Intervall**.

DD der Tetanie mit Normokalzämie siehe Tab. **H-3.5**. Am häufigsten ist die **Hyperventilationstetanie** (S. 465).

▶ Merke.

Im Zweifelsfall Gabe von Kalzium **nach Asservierung einer Blutprobe**.

H-3.5

▶ **Merke.** Charakteristische Befunde sind Hyperreflexie der Muskeleigenreflexe, ein positives Chvostek-Zeichen und ein positives Trousseau-Zeichen (S. 805).

Mittels **Elektromyogramm** (EMG) wird die tetanische Bereitschaft objektiviert. Es zeigt typische Dubletten und Tripletten. Im **EKG** zeigt sich ein **verlängertes QT-Intervall**.

Wesentlich häufiger stellt sich die Frage der Tetanie mit Normokalzämie (DD s. Tab. **H-3.5**). Die häufigste Form ist die **Hyperventilationstetanie** (S. 465).

▶ **Merke.** Die Symptomatik ist nicht zu unterscheiden von einer hypokalzämischen Tetanie bei Hypoparathyreoidismus.

Im Zweifelsfall ist **nach Asservierung einer Blutprobe** die Gabe von Kalzium indiziert, s. Therapie (S. 806).

H-3.5 Differenzialdiagnose der normokalzämischen Tetanie

Erkrankung	Ursache
Hyperventilationstetanie	respiratorische Alkalose
Magentetanie	Alkalose durch Hyperemesis mit Salzsäureverlust bei schwangeren Frauen
schwere Hypokaliämie	Kaliuminfusion zur Zeit eines größeren Missverhältnisses zwischen intra- und extrazellulärem Kalium
Intoxikationen (selten)	Strychnin, Atropin, Blei u. a.
Infektionskrämpfe	ohne Elektrolytentgleisung
zerebrale Tetanie	bei hirnorganischen Erkrankungen

Therapie: Man unterscheidet die Akut- und Dauertherapie (Tab. **H-3.6**).

- **Akuttherapie:** Im Anfall nach Abnahme einer Blutprobe langsame Injektion von 10–20 ml einer 10–20 %igen Kalziumlösung. Bei **Status tetanicus** ggf. Kalziumdauerinfusion. Beim digitalisierten Patienten besonders **langsame** Injektion (Vermeidung einer Hyperkalzämie).
- **Dauertherapie:** Ziel ist eine Anhebung des **Serumkalziumspiegels** in den **unteren Normbereich**. Gabe von Vitamin-D-Analoga (Kalzitriol) und Kalziumpräparaten.

Therapie: Man unterscheidet die Akut- und die Dauertherapie (Tab. **H-3.6**).

- **Akuttherapie:** Im tetanischen Anfall injiziert man (nach Abnahme einer Blutprobe für die spätere Kalziumbestimmung) 10–20 ml einer 10- oder 20 %igen Kalziumlösung (langsame Injektion, um unangenehme Wärmegefühle zu vermeiden). Bei **Dauertetanie** (Status tetanicus) ist ggf. eine Kalziumdauerinfusion über Stunden erforderlich. Beim digitalisierten Patienten sollte besonders **langsam** injiziert werden, um eine gefährdende Hyperkalzämie (Zunahme der Glykosidempfindlichkeit!) zu vermeiden.
- **Dauertherapie:** Behandlungsziel ist eine Anhebung des **Serumkalziumspiegels in den unteren Normbereich**. Vitamin-D-Analoga wie Kalzitriol führen zur Steigerung der Kalziumabsorption, Kalziumpräparate garantieren ein gleichmäßiges Angebot im Darm. Cave: Milch und Milchprodukte sind weniger gut geeignet, da sie gleichzeitig phosphatreich sind.

H-3.6

H-3.6 Therapie bei Hypoparathyreoidismus

Akuttherapie	
tetanischer Anfall	nach Blutentnahme für Ca^{2+}: 10–20 ml Kalziumlösung 10 % (= 90–180 mg Kalziumionen) oder 20 % (= 183–360 mg Kalziumionen) i. v. in 2–5 min, z. B. Calcium-Sandoz 10 % oder 20 %
Status tetanicus	10–20 mg Kalziumionen/kg KG als Dauerinfusion über 2–12 h i. v. (z. B.: 10 Amp. 10 % bzw. 5 Amp. 20 % Kalziumlösung in 500 ml physiol. NaCl- oder 5 %-Glukoselösung)
Dauertherapie	
Steigerung der Kalziumabsorption	1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 (Rocaltrol: 0,5–2,0 µg/d)
Garantie eines gleichmäßigen Kalziumangebotes	500–1500 mg Kalziumionen/d p. o. (z. B. 3 × 1 Tbl. Calcium-Sandoz forte/d)

▶ Merke.

▶ **Merke.** Bei zu hoher Dosierung von oralen Kalziumpräparaten kann es bei Kalziummengen > 2000 mg/d zu einer Durchfallneigung kommen. Folge ist dann eine Verschlechterung der Kalziumabsorption.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Bei HPT sollte das Serumkalzium maximal in die untere Hälfte des Normbereiches angehoben werden, da ansonsten das Risiko für eine Nephrolithiasis erhöht ist.

► Merke.

Zu Folgen einer Vitamin-D-Überdosierung (S. 810).

Verlauf und Prognose: Der Hypoparathyreoidismus ist recht gut behandelbar. In den meisten Fällen kann Beschwerdefreiheit erreicht werden. Wichtig sind therapiebegleitend regelmäßige Kontrollen des Serumkalzium- und Phosphatspiegels sowie der Kalziumausscheidung im Urin. Die Patienten sollten auch über die Symptome einer möglichen Überdosierung unterrichtet werden, ein **Behandlungsausweis** ist von Vorteil. Unbehandelt drohen Sekundärkomplikationen (s. o.). Gefährdet bei verschleppter Diagnosestellung sind insbesondere nicht tetanische Patienten (z. B. nach Schilddrüsenoperation).

Verlauf und Prognose: In der Mehrzahl d. F. Beschwerdefreiheit. Therapiebegleitend Kontrollen der Kalzium- und Phosphatspiegel sowie der Kalziumausscheidung im Urin. Ein **Behandlungsausweis** ist empfehlenswert.

► Klinischer Fall. Wegen der Entwicklung einer Katarakt, die rechts stärker ausgeprägt war als links, musste sich eine 57-jährige Frau der Kataraktextraktion in der Augenklinik unterziehen. Das Laborprofil ergab eine Hypokalzämie bei Hyperphosphatämie; anamnestisch waren nie tetanische Anfälle oder Beschwerden zu eruieren. 19 Jahre vorher war eine Strumaresektion erfolgt. Postoperative Kontrollen der Parameter der Nebenschilddrüsenfunktion waren nicht zu eruieren.
Nach Einstellung der Patientin mit Kalzitriol und 1000 mg Kalzium/d normalisierten sich Kalzium- und Phosphatspiegel, die Patientin registrierte ein schwer definierbares Gefühl der allgemeinen subjektiven Besserung. Die Katarakt des anderen Auges zeigte seit Behandlung des Hypoparathyreoidismus keine Progression mehr.

► Klinischer Fall.

Sonderform: Pseudohypoparathyreoidismus

Bei adäquater PTH-Produktion führt eine **Endorganresistenz** zur Unwirksamkeit des vorhandenen PTH mit den gleichen Folgen wie im Falle des PTH-Mangels (z. B. Tetanien und Organmanifestationen des Hypoparathyreoidismus).
Erblichkeit kommt vor, wobei folgende (von der Kalziumstoffwechselstörung unabhängige) **körperliche Stigmata** auftreten können: Kleinwuchs, Rundgesicht, Brachymetatarsie und Brachymetakarpie sowie Verkalkungen (subkutan, Basalganglien). Einschränkungen der Intelligenz sind nicht obligatorisch. Man unterscheidet 3 Typen des Krankheitskomplexes (Tab. **H-3.7**).

Sonderform: Pseudohypoparathyreoidismus
Unwirksamkeit von PTH durch **Endorganresistenz** mit den gleichen Folgen wie bei PTH-Mangel.

Bei Erblichkeit können Kleinwuchs, Rundgesicht, Brachymetatarsie, -metakarpie und Verkalkungen sowie Intelligenzeinschränkung vorkommen. Man unterscheidet 3 Typen (Tab. **H-3.7**).

H-3.7 Typen des Pseudohypoparathyreoidismus

Einteilung	Ursache
Typ I	▪ Defekt des PTH-Rezeptors bzw. der Adenylatzyklase mit mangelnder Bildung von cAMP (fehlende cAMP-Ausscheidung nach PTH-Gabe) ▪ Typ Ia (hereditäre Albright-Osteodystrophie): typische Fazies und Skelettveränderungen, meist auch TSH-Resistenz ▪ Typ Ib ohne typische Skelettveränderungen
Typ II	▪ Bildung von cAMP, die phosphaturische Wirkung von PTH bleibt jedoch aus.

H-3.7

Die Labordiagnostik ergibt **Hypokalzämie** und **Hyperphosphatämie** bei **erhöht messbarem PTH** (Labor: Hyper-, klinisch: Hypoparathyreoidismus). Der Ellsworth-Howard-Test ist v. a. von akademischem Interesse: Nach Gabe von exogenem PTH wird die Phosphat- und cAMP-Ausscheidung im Urin gemessen (bei gesunden Personen Anstieg auf mehr als das 2-Fache des Normwertes).
Therapeutisch sind **Vitamin-D-Analoga** mit kürzerer Halbwertszeit in Kombination mit Kalziumpräparaten indiziert. Bei einem Teil der Patienten verschwindet überraschenderweise **nach Normalisierung des Serumkalziumspiegels** die **Endorganresistenz** (vorübergehend oder auch bleibend). Ein Vorliegen der o. g. körperlichen Stigmata ohne Kalziumstoffwechselstörung wird als **„Pseudopseudohypoparathyreoidismus“** bezeichnet.

Die Labordiagnostik zeigt die **Konstellation von Hypokalzämie** und **Hyperphosphatämie** bei **erhöht messbarem PTH**.

Therapie mit **Vitamin-D-Analoga** in Kombination mit **Kalziumpräparaten**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.4 Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels
3.4.1 Rachitis, Osteomalazie

3.4 Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels

3.4.1 Rachitis, Osteomalazie

▶ Synonym.

▶ Definition.

▶ Synonym. Englische Krankheit

▶ Definition. Ein unzureichendes Angebot an Kalzium- und/oder Phosphationen führt zu ungenügender Verkalkung des Osteoids. Bei der **Rachitis** des Kindes ist eine gestörte Mineralisierung und Desorganisation der Wachstumsfuge Ursache eines primär geschädigten Knochens. Als **Osteomalazie** wird die Erkrankung des zunächst gesunden Knochens (mangelnde Mineralisation) des Erwachsenen bezeichnet.

Epidemiologie: am häufigsten bei Südländern mit dunkler Pigmentierung und Heimbewohnern.

Epidemiologie: Vollbilder werden in unseren Breiten selten beobachtet und finden sich am häufigsten bei Einwanderern mit dunkler Pigmentierung aus südlichen Ländern (z. B. Türkei) und bei Heimbewohnern.

Ätiopathogenese: Mangel an Vitamin D bzw. der Vorstufen, unzureichende Besonnung oder **Störung** der **Hydroxylierung** in Leber oder Niere. Renal-tubuläre Funktionsstörungen führen selten Vitamin-D-unabhängig zur Osteomalazie. Folge ist ein ständiger Knochenumbau mit unzureichender Verkalkung des neu gebildeten **Osteoids**. Durch ungenügende Stabilität des Knochens kommt es zu **Verbiegungen** und **Pseudofrakturen** (Looser-Umbauzonen).

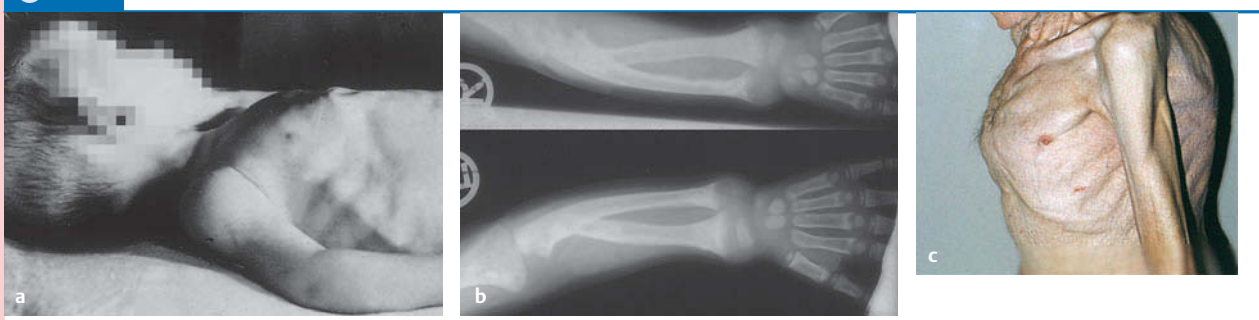
Ätiopathogenese: Ursache eines **Vitamin-D-Mangels** können mangelnde Aufnahme mit der Nahrung, ein Malassimilationssyndrom oder unzureichende UV-Bestrahlung (z. B. bei alten Menschen) sein. Eine **Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels** kann hepatisch (z. B. Störung der 25-Hydroxylierung in der Leber) oder renal (z. B. mangelnde 1α-Hydroxylierung in der Niere) bedingt sein. Selten liegt eine Endorganresistenz gegen Vitamin-D-Hormon vor (Pseudo-Vitamin-D-Mangelrachitis Typ II). Renal-tubuläre Funktionsstörungen führen selten Vitamin-D-unabhängig zur Osteomalazie (z. B. X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis) durch einen meist renalen Phosphatverlust. Folge ist ein ständiger Knochenumbau mit unzureichender Verkalkung des neu gebildeten **Osteoids**. Durch ungenügende Stabilität des Knochens kommt es zu **Verbiegungen** und **Pseudofrakturen** (Looser-Umbauzonen; s. u.).

Klinik: Bei **Rachitis** entwickeln sich je nach Manifestationsalter die **Kraniotabes**, der **rachitische Rosenkranz** (Abb. **H-3.12a**) und **krumme Beine** (Coxa vara).

Die **Osteomalazie** äußert sich durch **Skelettschmerzen** und **Verformungen** (Abb. **H-3.12c**). Ohne Behandlung kann es im Verlauf zu Verbiegungen von Femur (Coxa vara) und Tibia (Genu varum) mit konsekutiver Gangstörung (Watschelgang) kommen.

Klinik: Bei der **Rachitis** des Kindes entwickeln sich je nach Manifestationsalter z. B. die **Kraniotabes** (bei der angeborenen Form), der **rachitische Rosenkranz** (Abb. **H-3.12a**) sowie **krumme Beine** (Coxa vara) und eine defizitäre Zahnbildung und -entwicklung.
Die **Osteomalazie** des Erwachsenen äußert sich durch **Skelettschmerzen** v. a. im Rücken- und Hüftbereich. Nach längerer Krankheitsdauer resultieren **Verformungen** (Abb. **H-3.12c**). Ohne Behandlung kann es im Verlauf zu Verbiegungen von Femur (Coxa vara) und Tibia (Genu varum) kommen. Zusammen mit einer **verminderten Muskelkraft** (z. B. Schwäche der Glutealmuskulatur) führen diese zu Gehstörungen (sog. Watschelgang).

H-3.12 Rachitis, Osteomalazie



a Typische Skelettveränderungen der Vitamin-D-Mangel-Rachitis: stark ausgeprägter rachitischer Rosenkranz (Auftreibung der Knorpel-Knochen-Grenze an den Rippen); verläuft **nicht** parallel mit dem Sternum.
b Epiphysäre Auftreibung, unscharfe Begrenzung und Becherung der distalen Ulna- und Radiusmetaphyse; zudem leichte Osteoporose.
c Osteomalazie-Patient (55 Jahre alt).

(a, b aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann, C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

Diagnostik: Typisch im Labor ist die **Erhöhung der AP**. Kalzium und Phosphat können normal sein. Im Laufe der Zeit kommt es jedoch zur **Hypokalzämie** und **Hypophosphatämie** infolge eines sHPT. **25-OH-D_3** ist **erniedrigt**.

Diagnostik: Anamnese und **Klinik** geben erste Hinweiszeichen. Typisch im Rahmen der Labordiagnostik ist die **Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase** (AP). Wichtig ist der Ausschluss einer Lebererkrankung bzw. die Bestimmung der Isoenzyme zum Nachweis einer ossären Herkunft. Kalzium und Phosphat können initial normal sein, im Verlauf kommt es jedoch zur **Hypokalzämie** und auch zur **Hypophosphatämie** infolge eines sHPT.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-3.13 Röntgenbild der Vorderarme bei Osteomalazie vor (a) und nach Therapie (b)



a Alle Skelettanteile sind kalkarm. Die Ulna zeigt einen queren Spalt ohne durchbauten Kallus. Im Radius weiter kaudal noch nicht ganz so weit fortgeschrittene Umbauzone (Looser).
b Gute Heilung wenige Monate nach Therapie mit Vitamin D.

H-3.13

Bei Niereninsuffizienz finden sich eine Hyperphosphatämie und teilweise eine Verminderung von **1,25 $(OH)_2$-D_3**.
Richtungsweisend ist beim Vollbild der Erkrankung das **Röntgenbild** (Abb. **H-3.13**); es zeigt eine verwaschene Knochenstruktur bei geringem Kalksalzgehalt. Beim Erwachsenen sind Pseudofrakturen hoch verdächtig (Looser-Umbauzonen). Im Zweifelsfall ist eine **Knochenbiopsie** erforderlich. Die Histologie zeigt die **typische Vermehrung der unverkalkten Osteoidsäume**. Bei sHPT finden sich später Zeichen der erhöhten PTH-Wirkung.

Differenzialdiagnose: Abzuklären sind die unterschiedlichen Formen der Rachitis bzw. Osteomalazie (**kalzipenisch** [Tab. **H-3.8**] bzw. **phosphopenisch** [Tab. **H-3.9**]).

Richtungsweisend ist beim Vollbild der Erkrankung das **Röntgenbild** (Abb. **H-3.13**). Beim Erwachsenen sind Pseudofrakturen hoch verdächtig. Die **Knochenbiopsie** zeigt unverkalkte Osteoidsäume. Im Verlauf ggf. Zeichen der erhöhten PTH-Wirkung bei sHPT.

Differenzialdiagnose: Man unterscheidet verschiedene Formen (Tab. **H-3.8** und Tab. **H-3.9**).

H-3.8 Kalzipenische Rachitisformen

Ursachen	Beispiele	Verhalten der Vitamin-D-Metaboliten	
		25-OH-D_3	1,25-$(OH)_2$-D_3
Vitamin-D-Mangel	mangelhafte UV-Bestrahlung, mangelhafte Zufuhr oder Malabsorption von Vitamin D	↓	(↓) n
Vitamin-D-Stoffwechselstörungen	vermehrter Katabolismus		
	▪ durch Antikonvulsiva	↓	(↑) n
	▪ durch Lebererkrankungen.	↓	↓ (n)
verminderte 1α-Hydroxylierung	bei chronischer Niereninsuffizienz	n (↓)	↓
	bei hereditärer Pseudo-Vitamin-D-Mangelrachitis Typ I	n	↓
Endorganresistenz gegenüber 1,25-$(OH)_2$-D_3	bei Pseudo-Vitamin-D-Mangelrachitis Typ II	n	n

n = normal, ↓ = erniedrigt, ↑ = erhöht

H-3.9 Phosphopenische Rachitisformen

Ursachen	Beispiele
Phosphatverlust	▪ **Störungen der renal-tubulären Phosphatrückresorption** (Formen des Phosphatdiabetes) ▪ Fanconi-Syndrom (Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie) ▪ X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis ▪ renal-tubuläre Azidose (distaler Typ) Phosphatdiabetes bei Tumoren (mit Phosphatoninexzess)
mangelhafte Phosphataufnahme	▪ parenterale Hyperalimentation ▪ phosphatarme Ernährung von Frühgeborenen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei Vitamin-D-Mangel wird mit **genuinem Vitamin D** behandelt (10 000–20 000 I. E./d p. o.). **Zusätzlich ausreichendes Kalziumangebot** (1–2 g/d p. o.).

Große Bedeutung hat die **Vitamin-D-Prophylaxe** im Kindesalter.

Bei Osteomalazie infolge **Antiepileptikaeinnahme und Lebererkrankungen** Gabe von 25-OH-D_3. Bei **Niereninsuffizienz** 1,25-$(OH)_2$-D_3. Parameter der Wirksamkeit ist der **Abfall der AP**.

Therapie: Bei Vitamin-D-Mangel wird **genuines Vitamin D** verabreicht (10 000–20 000 I. E./d p. o.). Bei klinischen Anzeichen einer gestörten Fettverdauung und Absorption (Vitamin D ist fettlöslich) erfolgt die parenterale Therapie. Zusätzlich ist ein **ausreichendes Kalziumangebot** (1–2 g/d p. o.) wichtig. Milch und Milchprodukte sind hier sinnvoll, da auch Phosphat fehlt.
Im Kindesalter hat die **Vitamin-D-Prophylaxe** (v. a. bei Kindern mit dunkler Pigmentierung, z. B. türkischer Herkunft) große Bedeutung.
Bei **Osteomalazie** infolge der **Langzeiteinnahme von Antiepileptika** bzw. bei schweren **Lebererkrankungen** kann mit 25-OH-D_3 therapiert werden. Bei **Niereninsuffizienz** wird 1,25-$(OH)_2$-D_3 gegeben. In der Heilungsphase der Osteomalazie kann vorübergehend eine Hypokalzämie auftreten („Hunger" des Knochens nach Kalzium: Die Osteoidsäume saugen das Kalzium geradezu auf). **Parameter** der Wirksamkeit der Therapie ist der **Abfall der AP** innerhalb von Wochen bis Monaten. Aufgrund der Gefahr einer Hyperkalzämie sollten therapiebegleitend regelmäßig Serumkalzium und Kalziumausscheidung im Urin kontrolliert werden.

Prognose: Die rechtzeitig behandelte Vitamin-D-Mangelerkrankung heilt sehr gut aus.

Prognose: Die rechtzeitig behandelte Vitamin-D-Mangelerkrankung heilt sehr gut aus. Wesentlich ist die Prophylaxe, d. h. die lebenslange ausreichende Versorgung je nach auslösender Ursache.

3.4.2 Vitamin-D-Intoxikation

Ätiologie: Eine länger dauernde Überversorgung mit Vitamin D führt allmählich zur Hyperkalzämie.

Klinik: Symptome des **Hyperkalzämie-Syndroms** (S. 977).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Leitparameter ist die **Hyperkalzämie**. PTH ist supprimiert, Vitamin-D-Metaboliten sind erhöht. Urin: Hyperkalzurie bei normaler Phosphatausscheidung. DD: Hyperkalzämie (s. Tab. **I-10.6**).

Therapie: reichliches Trinken, bedarfsweise Kochsalzinfusionen, evtl. Furosemid. Frühzeitig Glukokortikoide, ggf. Bisphosphonate. Digitalispräparate sind zu vermeiden.

Verlauf und Prognose: Eine tödlich verlaufende Vitamin-D-Intoxikation kommt heute selten vor.

3.4.2 Vitamin-D-Intoxikation

Ätiologie: Eine länger andauernde Überversorgung des Organismus mit Vitamin D führt allmählich zur Hyperkalzämie, da durch Substratdruck die an sich den Vitamin-D-Stoffwechsel regulierenden Enzymsysteme durchbrochen werden.

Klinik: Abhängig von der Höhe des Kalziumspiegels finden sich Symptome des **Hyperkalzämie-Syndroms** (S. 977).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Leitparameter ist die **Hyperkalzämie.** PTH ist supprimiert, Vitamin-D-Metaboliten (insbesondere 25-OH-D_3) sind erhöht. Wichtig sind anamnestische Angaben zur Vitamin-D-Zufuhr. Die AP ist normal. Im Urin zeigt sich eine **Hyperkalzurie bei normaler Phosphatausscheidung**. Differenzialdiagnostisch sind alle Formen der Hyperkalzämie abzugrenzen (s. Tab. **I-10.6**).

Therapie: symptomatische Maßnahmen zur Kalziumsenkung: reichliches Trinken, bedarfsweise i. v. Kochsalzinfusionen, evtl. unterstützt durch Furosemid. Frühzeitig sollten Glukokortikoide gegeben werden, ggf. Bisphosphonate. Digitalispräparate sind wegen der Gefahr von Arrhythmien zu vermeiden.

Verlauf und Prognose: Tödlich verlaufende Vitamin-D-Intoxikationen wurden in der Vergangenheit mehrfach beschrieben, kommen heute aber nur noch selten vor. Mit gelegentlich nicht erkannten Fällen ist zu rechnen.

3.5 Weitere metabolische Knochenerkrankungen

3.5 Weitere metabolische Knochenerkrankungen

▶ Synonym.

▶ Synonym. Osteopathien

Erkrankungen bei **gestörter Nebenschilddrüsenfunktion**, hormonabhängige Knochenerkrankungen (z. B. **Osteoporose**) und Knochenerkrankungen unbekannter Ätiologie.

Der Begriff der metabolischen Knochenerkrankungen bezieht Erkrankungen der **gestörten Nebenschilddrüsenfunktion, hormonabhängige Knochenerkrankungen** wie die **Osteoporose**, Knochenerkrankungen mit unbekannter Ätiologie wie die **Osteogenesis imperfecta** oder den **Morbus Paget** mit ein.

3.5.1 Osteoporose

3.5.1 Osteoporose

▶ Definition.

▶ Definition. Osteoporose ist der mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehende Verlust von Knochenmasse, -struktur und -funktion. Zu differenzieren ist die Altersatrophie (Osteopenie) des gesunden alten Menschen, die naturgemäß auch ein erhöhtes Frakturrisiko beinhaltet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Einteilung: Als häufigste Knochenkrankheit im höheren Alter wird die Osteoporose auch als Volkskrankheit bezeichnet. Vorherrschend ist die sog. idiopathische, **primäre Osteoporose** (ca. 10–25 % aller Frauen sind nach der Menopause betroffen). Bei über 70-Jährigen nimmt die senile Osteoporose zu, die bei beiden Geschlechtern gleich häufig auftritt. **Sekundäre Osteoporosen** sind wesentlich seltener. Zur Einteilung siehe Tab. **H-3.10**.

Epidemiologie und Einteilung: Bei Frauen findet sich in 10–25 % nach der Menopause eine Osteoporose. Vorherrschend ist die idiopathische, **primäre Osteoporose**. Die **sekundäre Form** ist wesentlich seltener (Tab. **H-3.10**).

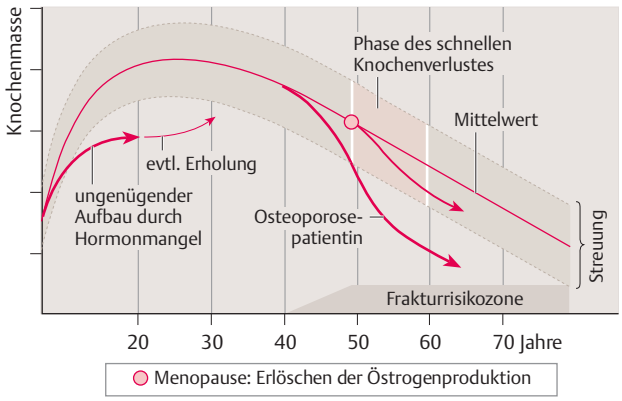
H-3.10 Einteilung der Osteoporose

primäre Osteoporosen (= idiopathische Osteoporosen)
▪ kindliche und juvenile Osteoporose, prämenopausale Osteoporose, postmenopausale Osteoporose (= Typ I), senile Osteoporose (= Typ II)
sekundäre Osteoporosen
▪ endokrinologisch verursacht (durch Hormonmangel: z. B. Sexualhormonmangel [Hypogonadismus] oder Hormonüberschuss [z. B. Hyperkortisolismus, Hyperthyreose, pHPT])
▪ im Rahmen komplexer Osteopathien (intestinal bedingt: z. B. Malabsorption, Maldigestion oder besondere Formen der renalen Osteopathie)
▪ neoplastische Erkrankungen (z. B. myeloproliferative und lymphodysplastische sowie maligne Systemerkrankungen wie Plasmozytom und Mastozytose)
▪ entzündliche Erkrankungen
▪ im Rahmen hereditärer Bindegewebeerkrankungen (z. B. Osteogenesis imperfecta, Ehler-Danlos-Syndrom)
▪ Reduktion der statischen Kräfte am Knochen (z. B. Immobilisation, Schwerelosigkeit)
▪ Medikamente: Aromatase-Inhibitoren, Glitazone, Antiandrogene, Antiepileptika, Glukokortikoide.

Ätiopathogenese: Die Entwicklung einer Osteoporose ist vor der physiologischen Entwicklung der Knochenmasse im Lauf des Lebens zu sehen (Abb. **H-3.14**). Im Kindesalter wächst der Knochen zunächst unabhängig von den Sexualhormonen – ab der Pubertät ist er bei beiden Geschlechtern von diesen Hormonen abhängig. Bei normaler Pubertät wird ein Optimum an Knochenmasse aufgebaut, das sich dann für 1–2 Jahrzehnte hält. Anschließend erfolgt beim gesunden Individuum ein Abfall von 0,5–max. 1 %/Jahr. Beim Mann verläuft die Kurve gleichmäßig bis ins hohe Alter. Ein erhöhtes Osteoporoserisiko besteht bei beschleunigtem Verlust der Knochenmasse in jüngeren Jahren.

Ätiopathogenese: Im **Kindesalter** wächst der Knochen unabhängig von den Sexualhormonen. Ab der Pubertät ist er bei beiden Geschlechtern von diesen abhängig (Abb. **H-3.14**). Bei normaler Pubertät wird ein Optimum an Knochenmasse aufgebaut, das sich für 1–2 Jahrzehnte hält. Der anschließende Abfall erfolgt beim Gesunden mit 0,5–1 %/Jahr.

H-3.14 Osteoporose und Knochenmasse



Verhalten der Knochenmasse beim Menschen im Lauf des Lebens: Nur mithilfe der Sexualhormone wird nach der Pubertät die maximal mögliche Knochenmasse („peak bone mass") aufgebaut; beim weiblichen Geschlecht bringt der Östrogenausfall nach der Menopause für einige Jahre einen beschleunigten Knochenmassenverlust mit sich.

Die im Jugendalter, d. h. während der Pubertät, beobachtete **juvenile Osteoporose** ist noch ungeklärt und schwierig einzuordnen. Sie zeichnet sich durch eine gute spontane Restitution zur Zeit des Wachstumsabschlusses aus.

Mit der Menopause, d. h. mit dem Ausfall der Östrogenproduktion, entfällt ein Schutzfaktor für das Skelett. Die Folge ist ein beschleunigter Knochenmassenverlust für einen Zeitraum von mehreren Jahren, der als „rascher Knochenumsatz" zu sehen ist. Abhängig vom Ausgangsniveau, vom Ausmaß des Verlustes und seiner Zeitdauer kann sich 10–15 Jahre nach der Menopause die sog. **postmenopausale Osteoporose** (Typ I) entwickeln. Zwischen 60 und 75 Jahren herrscht ein „low turnover" vor. Man unterscheidet therapeutisch beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren (Tab. **H-3.11**).

Die Entstehung der **juvenilen Osteoporose** ist noch ungeklärt.

Folge des Ausfalls der Östrogenproduktion nach der Menopause bei der Frau ist ein beschleunigter Knochenmassenverlust. Abhängig vom Ausgangsniveau, dem Ausmaß des Verlustes und seiner Zeitdauer kann sich 10–15 Jahre nach der Menopause die sog. **postmenopausale Osteoporose** entwickeln. Zu Risikofaktoren siehe Tab. **H-3.11**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-3.11 Risikofaktoren der primären Osteoporose

therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren	therapeutisch nicht beeinflussbare Risikofaktoren
▪ **Geschlechtshormonmangel, verminderte Dauer der Östrogenexposition** (späte Menarche und frühe Menopause) ▪ **körperliche Inaktivität** ▪ **Hyperkortisolismus** (endogenes Cushing-Syndrom, Glukokortikoidtherapie) ▪ negativer Einfluss von **Nikotin** und **Alkohol** ▪ **Ernährung:** Mangelernährung mit ungenügender Eiweißzufuhr, Kalzium-, Vitamin-D-Mangel, Kachexie ▪ **chronische Entzündungen**, lang dauernde unbehandelte **Hyperthyreose**	▪ **weibliches Geschlecht:** geringere Knochenmasse bei Frauen, die postmenopausal weiter abnimmt ▪ **Alter:** Abnahme der Knochenmasse mit steigendem Alter ▪ **genetische Faktoren:** familiäre Belastung

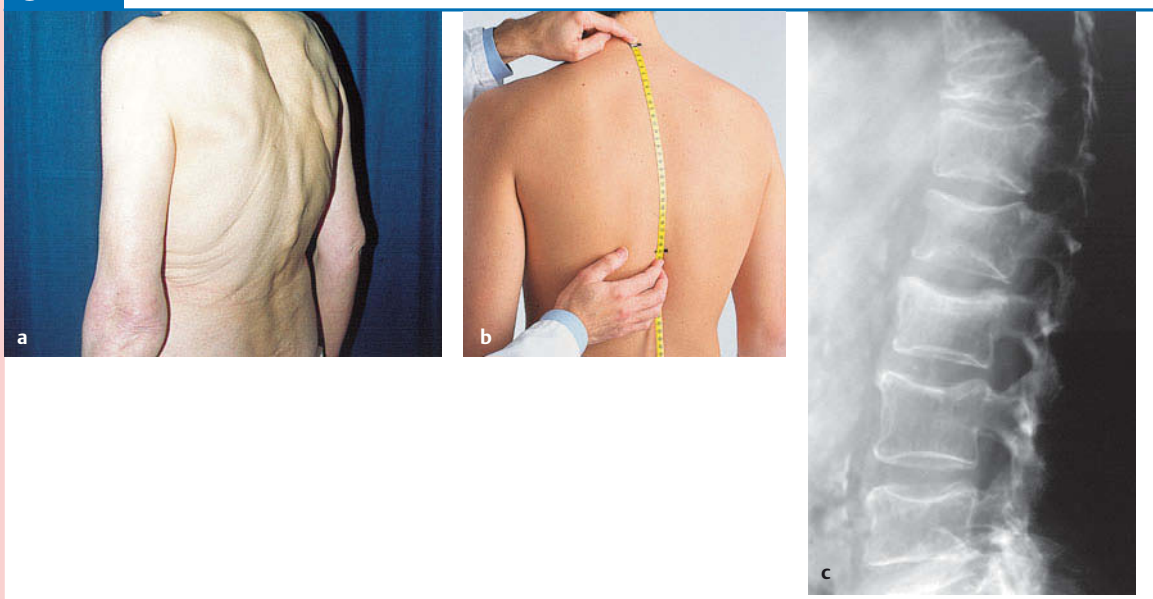
Die häufigsten **Frakturlokalisationen** bei der Osteoporose finden sich an der **Wirbelsäule**, an **Femur** (Schenkelhals) und **Radius**.

Die verminderte Knochenmasse führt zu einem gesteigerten **Frakturrisiko** bereits bei geringen Belastungen. Da bei der **postmenopausalen Osteoporose** (Typ I) v. a. der trabekuläre Knochen (an der Wirbelsäule) vermindert ist, steht die **Wirbelkörperfraktur** im Vordergrund. Bei der späteren **senilen Osteoporose** (Typ II) ist auch der kompakte Knochen betroffen, **Frakturen der Röhrenknochen** treten hinzu.

Klinik: Typischerweise spielt sich die postmenopausale Osteoporose zunächst an der Wirbelsäule ab (Abb. **H-3.15**). Es kommt zu **akuten Schmerzen im Rücken**. Charakteristisch sind **Abnahme der Körpergröße** sowie **Rundrücken** und **Gibbusbildung**. Häufig sind auch **distale Radius-** oder **Schenkelhalsfrakturen**.

Klinik: Typischerweise spielt sich die postmenopausale Osteoporose zunächst an der Wirbelsäule ab (Abb. **H-3.15**). Bei geringen Belastungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, kann es zu **akuten Schmerzen im Rücken** in Verbindung mit dem Einbrechen oder dem Einsinken eines oder mehrerer Wirbel kommen. Das Zusammensintern der Wirbel kann jedoch auch schleichend und relativ schmerzarm erfolgen. Typisch ist eine **Abnahme der Körpergröße** sowie **Rundrücken** und **Gibbusbildung**. Es kommt zu Spontanfrakturen (d. h. ohne adäquates Trauma). Andere Osteoporotiker fallen durch Frakturen der Extremitäten auf: häufig sind **distale Radius-** oder **Schenkelhalsfrakturen**.

H-3.15 Primäre (a) und sekundäre Osteoporose (c)



a Rückenansicht einer Patientin mit **postmenopausaler Osteoporose:** Infolge von Wirbelsäulenbrüchen schwingen Hautfalten wie die Äste einer Tanne von der Wirbelsäule aus nach rechts und links (Tannenbaumphänomen). Verstärkt zeichnen sich die Dornfortsätze von Keilwirbeln (untere BWS) ab.
b Normalbefund. (aus: Füeßl, H. S., Middecke, M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2005)
c Röntgenbild einer Patientin mit **sekundärer Ostoporose** durch Plasmozytom: Das Bild zeigt lediglich unspezifische Veränderungen (Eindellungen mehrerer Grund- und Deckplatten, Keilwirbelbildung von BWK 11).

Diagnostik: Die idiopathische Osteoporose zeigt **keine pathologischen Laborbefunde** (Normalwerte für Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, AP und Abbaumarkerausscheidung). Zur weiterführenden Labordiagnostik und DD bei röntgenologischem Befund einer Osteoporose siehe Tab. **H-3.12**.

Diagnostik: Anamnese und klinische Untersuchung (Längenmessung bei alten Menschen!) sind richtungsweisend. Die idiopathische Osteoporose zeigt **keine pathologischen Laborbefunde** (Normalwerte für Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, AP und Abbaumarkerausscheidung). Knochenumbauparameter können Hinweise auf „high" oder „low turnover" liefern. Pathologische Laborwerte weisen auf eine sekundäre Osteoporose (s. u.) hin. Das Minimal-Laborprogramm bei röntgenologischem Befund einer Osteoporose ist in Tab. **H-3.12** dargestellt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-3.12 Labordiagnostik und Differenzialdiagnosen

Parameter	zum Ausschluss von
Kalzium, Phosphat, PTH	▪ Hyperparathyreoidismus (primär/sekundär) ▪ paraneoplastische Hyperkalzämie ▪ Malabsorption.
BSR/CRP	▪ entzündliche Erkrankungen, multiples Myelom
Differenzialblutbild	▪ maligne hämatologische Erkrankungen
alkalische Phosphatase (AP)	▪ Osteomalazie
γ-GT	▪ Differenzialdiagnose einer AP-Erhöhung
Kreatinin/Harnstoff	▪ renale Osteopathie
Eiweißelektrophorese (Serum und Urin)	▪ multiples Myelom
25-(OH)-Vitamin D	▪ Vitamin-D-Mangel
LH/FSH und Testosteron/Östradiol	▪ Hypogonadismus
TSH	▪ Hyperthyreose
evtl. Speichelkortisol (Bestimmung um 23:00 Uhr) oder Dexamethason-Hemmtest (bei klinischem Verdacht)	▪ Cushing-Syndrom
evtl. Tryptase (bei klinischem Verdacht)	▪ systemische Mastozytose

Die Diagnose wird aufgrund des **typischen Röntgenbefundes** gestellt: **Entkalkung** der Wirbel in Verbindung mit einer sog. **Rahmenstruktur** durch das Hervortreten der Grund- und Deckplatten sowie der **vertikalen Trabekulierung** und dem Nachweis einer oder mehrerer **Wirbeleinbrüche** (in allen Abstufungen bis zur Keilwirbelbildung). Bei speziellen Fragestellungen (z. B. junge Patienten, stark progredienter Verlauf) ist eine **Knochenbiopsie** empfehlenswert (Ausschluss der Ursachen für eine sekundäre Osteoporose; s. Tab. **H-3.10**). Das **Skelettszintigramm** dient der Suche von Umbauherden, die dann nachgeröntgt werden.

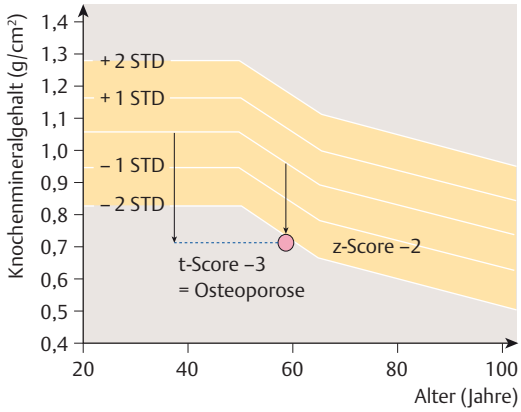
Verfahren zur nichtinvasiven Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) wie z. B. die duale Photonenabsorptiometrie kommen bei der Diagnostik und in der Verlaufskontrolle zum Einsatz. Aufgrund geringer Strahlenbelastung und guter Reproduzierbarkeit ist die **DEXA** (S. 795) Methode der Wahl. Charakteristisch ist eine Verminderung der Knochendichte (Abb. **H-3.16**). Zur Einteilung der Osteoporose unter Berücksichtigung der DEXA-Messung siehe Tab. **H-3.13**.

Die Diagnose wird röntgenologisch gestellt: **typische Entkalkung der Wirbel** in Verbindung mit **einer sog. Rahmenstruktur** sowie vertikaler Trabekulierung. Bei speziellen Fragestellungen ist die **Knochenbiopsie** empfehlenswert (Tab. **H-3.10**). **Skelettszintigramm** zur Suche von Umbauherden.

Die **Bestimmung der Knochendichte** ist zur Verlaufskontrolle hilfreich. Zur exakten nichtinvasiven Quantifizierung der Knochendichte eignet sich die **DEXA** (S. 795). Charakteristisch ist eine erniedrigte Knochendichte. Zur Einteilung der Osteoporose siehe Tab. **H-3.13**.

H-3.16 Densitometrieresultat einer 60-jährigen Frau

H-3.16



Das Messresultat liegt 2 Standardabweichungen (STD) unter dem altersentsprechenden Referenzwert (z-Score: –2 SD). Im Vergleich mit prämenopausalen Frauen liegt der Messwert 3 SD unterhalb des Referenzwertes (t-Score: –3 SD = Osteoporose).

(nach: Spinas G., Fischli S.: Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme; 2011)

H-3.13 Klinische Stadien der Osteoporose

Stadium		DEXA-Messung	Klinik
0	präklinische Osteoporose (= Osteopenie)	T-Score*: –1,0 bis –2,5 SD	keine Frakturen
I	Osteoporose	T-Score: < –2,5 SD	keine Frakturen
II	manifeste Osteoporose	BMD** erniedrigt	1–3 Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma
III	fortgeschrittene Osteoporose	BMD erniedrigt	multiple Wirbelfrakturen, extraspinale Frakturen

* T-Score: Angabe der Standardabweichung (SD = standard deviation) vom Mittelwert der Knochendichte gesunder junger Erwachsener („peak bone mass"),
** BMD: Angabe der Knochendichte (= bone mineral density)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Abklärung der sekundären Osteoporose (Tab. **H-3.10**).

Differenzialdiagnose: Abklärung der unterschiedlichen Ursachen der sekundären Osteoporose (Tab. **H-3.10**). V. a. **Neoplasien** dürfen nicht übersehen werden.

Therapie und Prophylaxe: Basistherapie ist die kombinierte Gabe von **Kalzium** und **Vitamin D_3**. **Symptomatische Therapie:** kalziumreiche Ernährung, Reduktion des Alkohol- und Nikotinkonsums sowie regelmäßige körperliche Bewegung bzw. physikalische Therapie.

Therapie und Prophylaxe: Basistherapie bei jeder Form der manifesten Osteoporose ist die kombinierte Gabe von **Kalzium** und **Vitamin D_3**, angepasst an die individuelle Grundversorgung (Ernährungsanamnese!). Hierfür konnte ein senkender Effekt auf die Inzidenz von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen nachgewiesen werden. Im Rahmen der **symptomatischen Therapie** sind eine kalziumreiche Ernährung (Milch und Milchprodukte: ≥ 1 g/d), Reduktion des Alkohol- und Nikotinkonsums sowie regelmäßige körperliche Bewegung bzw. physikalische Therapie (z. B. Krankengymnastik, Schwimmen, isometrische Bewegungsübungen) indiziert.

▶ Merke.

▶ Merke. Das Wirksamwerden der medikamentösen Therapie im Sinne der Vermehrung der Knochensubstanz hängt entscheidend von der Remobilisierung ab, da sich eine nicht geforderte Knochenmasse auch nicht auf Dauer halten lässt.

Die **Schmerzbekämpfung** ist ein wesentliches Element der Osteoporosetherapie, um den Patienten für eine möglichst kurze Zeit immobil zu lassen. Hierzu werden auch NSAR, z. B. Diclofenac, eingesetzt.

Die **Schmerzbekämpfung** ist ein wesentliches Element der Osteoporosetherapie (möglichst kurze Zeit der Immobilisierung). Eingesetzt werden z. B. NSAR (z. B. Diclofenac). Einen schmerzlindernden Effekt können auch **vorübergehend getragene Stützmieder** haben. Zur Abnahme des Frakturrisikos bei Sturzneigung sollte v. a. bei älteren Patienten eine Überprüfung der Medikation erfolgen (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, antidiabetische Medikamente, die zu Hypoglykämien führen).

▶ Merke.

▶ Merke. Große Bedeutung kommt **präventiven Maßnahmen** zu, um die Entstehung einer Osteoporose zu verhindern. Sie müssen bereits im Kindes- bzw. Jugendalter beginnen: Wichtig sind eine Kalzium- und Vitamin-D-reiche Ernährung (z. B. Milch und Milchprodukte) sowie regelmäßige körperliche Bewegung (Sport) zum Aufbau des Optimums an Knochenmasse („peak bone mass").

Absolut behandlungsbedürftig ist die Osteoporose mit Frakturen sowie die erniedrigte Knochendichte plus Risikofaktoren (s. Tab. **H-3.11**). Das 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur kann mithilfe spezieller Kalkulatoren berechnet werden. Zur medikamentösen Therapie s. Tab. **H-3.14**.

Eine absolute Indikation zur medikamentösen Therapie besteht bei manifester Osteoporose (d. h. mit Fraktur) sowie bei erniedrigter Knochendichte (T-Wert bei DEXA-Messung < –2,5 SD) bei jüngeren Patienten in Verbindung mit relevanten Risikofaktoren (s. Tab. **H-3.11**). Mithilfe spezieller Kalkulatoren (z. B. FRAX-Score) kann das 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur berechnet werden. Dazu werden neben der Knochendichte verschiedene andere Risikofaktoren (Familienanamnese, Nikotinkonsum, Begleiterkrankungen) erfasst. Die Indikation für die Behandlung erfolgt, wenn das 10-Jahres-Risiko einen bestimmten Schwellenwert überschreitet. Zur medikamentösen Therapie s. Tab. **H-3.14**.

Medikamente für die Senkung des Frakturrisikos (Tab. **H-3.14**):

- **Bisphosphonate** wirken antiresorptiv (abbauhemmend).
- **Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)** hemmen die Osteoklasten bei gleichzeitig östrogenantagonistischer Wirkung an Mamma und Endometrium. Sie reduzieren das Risiko von Wirbelkörperfrakturen.
- **Denosumab** blockiert RANKL und führt zu einer indirekten Hemmung des Knochenabbaus.
- **Parathormon (Teriparatid)** stimuliert die Osteoblasten und führt dadurch zum Aufbau von trabekulärem Knochen.
- **Strontiumranelat** stimuliert die Osteoblasten (Knochenaufbau).

Für folgende **Medikamente** ist die Senkung des Frakturrisikos am besten belegt (Tab. **H-3.14**):

- **Bisphosphonate:** Sie wirken antiresorptiv (also abbauhemmend) und können peroral oder parenteral appliziert werden.
- **Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM):** Haben am Knochen direkt östrogenagonistische Wirkungen (Hemmung der Osteoklasten) bei gleichzeitig östrogenantagonistischer Wirkung an Mamma und Endometrium. Sie reduzieren das Risiko von Wirbelkörper-, nicht aber von Femurfrakturen und werden häufig zur Prävention der Osteoporose bei Patientinnen mit entsprechenden Risikofaktoren gebraucht.
- **Denosumab** ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL. Die Blockade von RANKL reduziert die Neubildung von Osteoklasten und führt damit zu einer indirekten Hemmung des Knochenabbaus.
- **Parathormon (Teriparatid):** Eine Therapie mit Teriparatid stimuliert die Osteoblasten (knochenanabol), was zum Aufbau v. a. von trabekulärem Knochen führt. Teriparatid wird v. a. bei komplizierten Verläufen bzw. als Zweitlinientherapie eingesetzt.
- **Strontiumranelat** hemmt die Osteoklasten und stimuliert die Osteoblasten und damit den Knochenaufbau.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-3.14 Medikamente zur Therapie der Osteoporose

Substanz	Dosierung	Bemerkungen
Basistherapie		
▪ Kalzium, kombiniert mit Vitamin D	500–1000 mg/d (oral) 500–1000 I. E./d (oral)	bei Nephrolithiasis Thiazid Überdosierung vermeiden
Antiresorptiva: Hemmung des Abbaus		
▪ Bisphosphonate		
▪ Alendronat	10 mg/d oder 70 mg/Woche (oral)	Cave: Ösophagusläsionen (Beachten der korrekten Einnahmetechnik: morgens, nüchtern, mit einem Glas Leitungswasser, mind. 30 min vor sonstiger Flüssigkeits- oder Nahrungszufuhr)
▪ Risedronat	5 mg/d oder 35 mg/Woche (oral)	
▪ Ibandronat	3 mg alle 3 Monate (i. v.)	
▪ Zoledronat	1 × 5 mg/Jahr (i. v.)	
▪ Denosumab	60 mg alle 6 Monate (s. c.)	
▪ SERM: Raloxifen	60 mg/d (oral)	Reduziert Risiko für Mammakarzinom Cave: Thrombosegefährdung
Anbaustimulatoren		
▪ PTH 1–34: Teriparatide	20 µg/d (s. c.)	meist bei komplizierten Verläufen, Therapiedauer max. 24 Monate
Kombination von antiresorptiver und anbaustimulierender Wirkung		
▪ Strontiumranelat	2 g/d (oral)	

Übliche **Therapiezeiten** sind 3–5 Jahre, ggf. länger (bzw. in Wiederholung). Die Therapie mit Teriparatid ist auf 24 Monate begrenzt.

Therapiezeiten: 3–5 Jahre, ggf. länger.

Bei sekundären Osteoporoseformen steht die **kausale Behandlung** der verursachenden Grunderkrankung im Vordergrund, daneben wird die Osteoporose therapiert. Ein Hypogonadismus muss immer entsprechend substituiert werden: Mit Testosteronersatzpräparaten beim Mann, mit einer zyklischen Östrogen-/Gestagentherapie bei der prämenopausalen Frau. Die glukokortikoidinduzierte Osteoporose wird ebenfalls mit **Bisphosphonaten** behandelt. Als Prophylaxe gegen die Entwicklung einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose muss immer auch Kalzium (1000 mg/d) und Vitamin D (mind. 800–1000 I.E./d) gegeben werden.

Bei sekundären Osteoporoseformen steht die **kausale Behandlung** der verursachenden Grunderkrankung im Vordergrund (Hypogonadismus etc.). Bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose werden ebenfalls **Bisphosphonate** eingesetzt.

Verlauf und Prognose: Die unbehandelte Osteoporose führt je nach Ausmaß und Dynamik zu einem kontinuierlichen Verfall des Skeletts. Unter Therapie ist ein Abfangen des Frakturgeschehens möglich. Nach mehrjähriger Behandlung kann die Medikation bei ausreichender Stabilisierung unterbrochen, bei einem erneuten Schub wieder aufgenommen werden. Therapieresistente Fälle kommen vor.

Verlauf und Prognose: unbehandelt je nach Ausmaß und Dynamik kontinuierlicher Verfall des Skeletts; unter Therapie ist ein Abfangen des Frakturgeschehens möglich.

► Klinischer Fall. Ein 55-jähriger Mann suchte wegen starker Schmerzen den Arzt auf. Er konnte sich nicht mehr gerade aufrichten. Beim Messen der Körpergröße fiel ein Längenverlust von 6 cm auf. Das Röntgenbild zeigte eine starke Demineralisierung, BWK VIII und IX waren keilförmig deformiert.

Die Anamneseerhebung ergab eine Abnahme der Potenz vor etwa 8 Jahren. Infolge einer Trennung von der Partnerin war die Abnahme von Libido und Potenz nicht als Mangel empfunden worden. Bei der körperlichen Untersuchung fanden sich sehr weiche und etwas geschrumpft erscheinende Hoden. Das Testosteron war stark erniedrigt, die Gonadotropine erhöht. Die Diagnose eines primären Hypogonadismus wurde gestellt, jedoch ohne dass die Ursache des Erlöschens der Testosteronproduktion eruiert werden konnte (möglicherweise Mumps im Erwachsenenalter).

Zur Behandlung des Hypogonadismus erhielt der Patient alle 3 Wochen 250 mg Testosteron. Die sekundäre Osteoporose wurde über 3 Jahre mit Bisphosphonaten, 1000 mg Kalzium (morgens) und 3 000 I. E. Vitamin D (über den Tag verteilt) therapiert. Nach 3 Jahren wurde der Knochen als ausreichend stabil eingeschätzt, zu weiteren Frakturen war es nicht gekommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.5.2 Morbus Paget

▶ Synonym.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt in Mitteleuropa ca. 3 %, nur ca. einer von 25 000 ist behandlungsbedürftig.

Ätiopathogenese: Vermutet wird eine virale Genese (Slow-Virus-Infektion). Eine vermehrte Osteoklasie führt zu kompensatorisch vermehrter Aktivität der Osteoblasten.

▶ Merke.

Klinik: Die Erkrankung verläuft meist symptomlos und wird als **Zufallsbefund** bei Röntgenuntersuchungen entdeckt. In der 2. Lebenshälfte entwickeln sich langsam Verformungen einzelner Knochen. Bevorzugt sind **Beckenknochen** (Coxa vara), **Ober- und Unterschenkel** (Säbelscheiden-Tibia) betroffen (Abb. **H-3.17**). Es folgen **Lendenwirbel** und **Schädelknochen**. Im Verlauf können das erkrankte Areal und angrenzende Gelenke schmerzhaft werden. Bei Wirbelbefall resultieren radikuläre Beschwerden, bei Befall der Schädelkalotte **Kopfumfangszunahme**.
Die **Paget-Knochen sind frakturanfällig**, Brüche heilen gut.

Diagnostik: Marker der Krankheitsaktivität ist die **AP**. Die **Pyridinolinausscheidung** ist erhöht. Kalzium- und Phosphatspiegel sowie PTH sind normal. Das **Röntgenbild** ist i. d. R. **pathognomonisch** (Abb. **H-3.17b**).

3.5.2 Morbus Paget

▶ Synonym. Ostitis deformans, Osteodystrophia deformans

▶ Definition. Lokalisierte Osteopathie unbekannter Ursache des älteren Erwachsenen. Der überstürzte Knochenumbau resultiert in einer Verdickung des befallenen Areals in Verbindung mit mechanischer Minderwertigkeit.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt bei der mitteleuropäischen Bevölkerung ca. 3 % der über 40-Jährigen, es ist jedoch nur ca. einer von 25 000 Einwohnern behandlungsbedürftig.

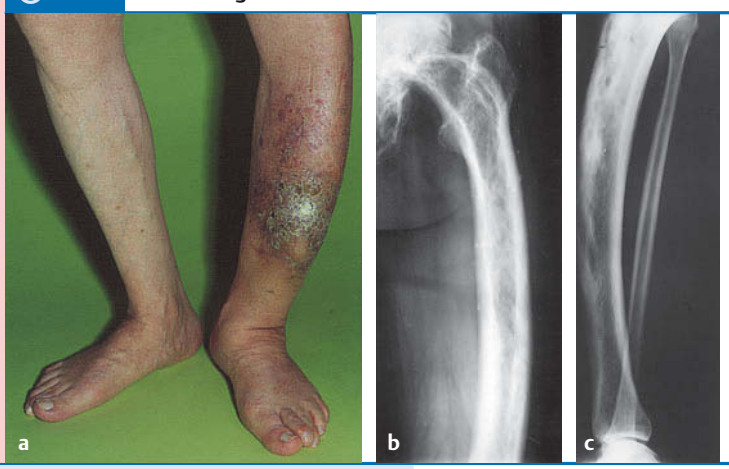
Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. Man geht von einer viralen Genese (Slow-Virus-Infektion) aus, da sich in den Osteoklasten der Paget-Areale elektronenmikroskopisch an Viren erinnernde Einschlüsse finden. Die vermehrte Osteoklasie wird von einem kompensatorischen Neubau vermehrter Osteoblasten beantwortet.

▶ Merke. Der überstürzte Knochenumbau bewirkt eine minderwertige Architektur (Geflechtknochen). Hieraus resultiert ein vergrößerter Knochen.

Klinik: Überwiegend verläuft die Erkrankung symptomlos und wird als **Zufallsbefund** bei Röntgenuntersuchungen entdeckt. In der 2. Lebenshälfte entwickeln sich langsam Verformungen einzelner Knochen. Bevorzugt sind **Beckenknochen** (Coxa vara), nachfolgend **Ober- und Unterschenkel** (Säbelscheiden-Tibia) betroffen (Abb. **H-3.17**), es folgen **Lendenwirbel** und **Schädelknochen**. Die Beschwerden sind anfangs gering, im Verlauf kann das erkrankte Areal jedoch sehr schmerzhaft werden. Da die Achsenstellung verschoben wird, treten **Schmerzen** auch in den angrenzenden Gelenken auf. Bei Wirbelbefall sind durch die Vergrößerung der Außenkontur mit Einengung der Foramina vertebralia radikuläre Beschwerden (Schmerzen, seltener Ausfälle) möglich. Bei Schädelkalottenbefall wird der **Kopfumfang größer** (Hut passt nicht mehr); Kopfschmerzen sind selten. Bei Schädelbasisbefall mit Einschluss des Felsenbeins kann sich eine Schwerhörigkeit entwickeln. Zu den genannten Symptomen können lästige **Wärmegefühle** über den befallenen Arealen hinzutreten. Seltene Komplikationen sind die Verstärkung einer Herzinsuffizienz (infolge Volumenbelastung) oder ein Nierensteinleiden.
Die **Paget-Knochen sind frakturanfällig**, wobei die Brüche gut heilen.

Diagnostik: Zumeist kommt der Patient wegen seiner Beschwerden in der betroffenen Region zum Arzt. **„Marker" der Krankheitsaktivität ist die alkalische Serumphosphatase** (AP) als Signal der gesteigerten Osteoblastentätigkeit (nach Ausschluss einer Lebererkrankung bzw. belegt durch Bestimmung der Isoenzyme, d. h. Knochen-AP). Als Abbauparameter des Knochens ist die **Pyridinolinausscheidung** erhöht. Kalzium- und Phosphatspiegel sind normal, ebenso PTH; die Kalziumausscheidung kann gesteigert sein. Das **Röntgenbild** ist i. d. R. **pathognomonisch** (Abb. **H-3.17b**).

H-3.17 Morbus Paget



a Verbiegung und Auftreibung eines Unterschenkels.
b Röntgenologische Knochenveränderungen: Typisch ist die **Erweiterung der Außenkontur** in Verbindung mit einer **Auflösung der normalen Struktur**. Die Kompakta ist aufgefasert, die übliche Trajektorienstruktur des trabekulären Knochens ist teilweise wolkig-sklerotisch, teilweise osteolytisch verändert.
c Typische Deformation der Tibia (Säbelscheidentibia).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mithilfe des **Skelettszintigramms** können **unbekannte Herde** aufgedeckt werden. Paget-Areale zeigen eine enorme Aktivitätsanreicherung (erhöhter Umbau). Ein asymptomatischer Morbus Paget kann auch über eine erhöhte AP bei normalen Leberwerten auffallen (s. Abb. **H-3.2**).

Mittels **Skelettszintigramm** werden **unbekannte Herde** aufgedeckt. Ein asymptomatischer Morbus Paget kann auch über eine erhöhte AP auffallen.

Differenzialdiagnose: Abzuklären sind Knochenerkrankungen wie Knochenmetastasen, Osteomyelitis und Osteosklerosen. Im Zweifelsfalle ist eine **Knochenbiopsie** aus dem fraglichen Herd erforderlich.

Differenzialdiagnose: Knochenmetastasen, Osteomyelitis und Osteosklerosen kommen in Betracht.

Therapie: Indikationen sind in Tab. **H-3.15** aufgeführt. Die Therapie verhindert oder verzögert das Fortschreiten der Erkrankung. Schlecht beeinflussbar sind allerdings z. B. sekundärarthrotische Veränderungen an den Gelenken, die an einen vom Morbus Paget befallenen Knochen angrenzen.
Medikamente der ersten Wahl sind **höher potente Bisphosphonate**, z. B. Risedronat 30 mg/d p. o. über 3–6 Monate, Pamidronat 30–90 mg als intravenöse Infusion (über Stunden) alle 4 Wochen bis 3 Monate, Zoledronat 5 mg als intravenöse Kurzinfusion jährlich u. a. Therapieziel ist die Absenkung der AP in den Normbereich; **Kalzitonin** ist weniger wirksam, wirkt jedoch noch analgetisch.

Therapie: zu Indikationen siehe Tab. **H-3.15**. Die Therapie verhindert oder verzögert das Fortschreiten der Erkrankung.

Medikamente der ersten Wahl sind **höher potente Bisphosphonate**, z. B. Risedronat, Pamidronat, Zoledronat. Therapieziel ist die Normalisierung der AP. **Kalzitonin** ist weniger wirksam.

H-3.15 Therapieindikationen bei Morbus Paget

Indikationen	Beispiele
absolute Indikationen	Knochenschmerzen, fortschreitende Verbiegung und Deformierung mit Arthrosefolge, Frakturanfälligkeit, Nervenausfälle, Schädelbasisbefall, starke Umbauaktivität (AP ca. 600–800 E/l und darüber), Hyperkalzämie (nach Ausschluss eines pHPT)
relative Indikationen	jugendliches Alter mit mittlerer Krankheitsaktivität, Schädelkalottenbefall, lästiges Wärmegefühl, radiologische Progression, Vorbereitung auf operative Korrekturen (Gelenkersatz), Herzinsuffizienz (mit Volumenbelastung durch Morbus Paget)
keine automatische Indikation	zufallsentdeckter Morbus Paget ohne Symptome: mit geringer Umbauaktivität (AP 200–300 E/l), beim Älteren, Befall weniger gefährdeter Knochen (Arm, Rippen)

H-3.15

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist bei frühzeitig einsetzender Therapie gut (Verhinderung von Skelettdeformitäten). In 1 % der Fälle entwickelt sich jedoch ein Paget-Sarkom; dieses muss frühzeitig operiert werden. Eine Beeinflussung dieser Komplikation durch die medikamentöse Therapie kann noch nicht abgeschätzt werden.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist bei frühzeitig einsetzender Therapie gut (Verhinderung von Skelettdeformitäten). In 1 % der Fälle Entwicklung eines Paget-Sarkoms.

▶ Klinischer Fall. Bei einem Patienten, der leichte und undifferenzierte Bauchbeschwerden hatte, fiel eine erhöhte AP auf. Ihm wurde geraten, den Alkoholkonsum zu senken. Eine früher durchgeführte Kur in einem Sanatorium für Lebererkrankungen verlief ohne günstige Veränderung der AP.
5 Jahre nachdem der Verdacht auf eine Lebererkrankung ausgesprochen und der Patient entsprechend stigmatisiert worden war, wurde einmal eine Isoenzym-Bestimmung der AP veranlasst. Dabei ergab sich eine Erhöhung der ossären Komponente. Das daraufhin angefertigte Skelettszintigramm zeigte eine Anreicherung in der linken Beckenhälfte. Die nachfolgende Röntgenaufnahme deckte einen Morbus Paget auf, der keinerlei Beschwerden machte.
Aufgrund dieses Befundes konnte dem Patienten die Sorge einer Lebererkrankung genommen werden. Bei nur mäßiger Aktivität (AP 390 U/l) und fehlenden Beschwerden ist der Morbus Paget bisher nicht medikamentös therapiebedürftig.

▶ Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© air / Fotolia.com

4 Nebennierenrinde (NNR)

4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen 818
4.2 Diagnostische Methoden 819
4.3 Leitsymptom 820
4.4 Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) 821
4.5 Hyperaldosteronismus 826
4.6 Nebennierenrindeninsuffizienz 827
4.7 Inzidentalome der Nebennieren 830
4.8 Adrenogenitales Syndrom (AGS) 831

S. Fischli, D. Klingmüller, H.-U. Schweikert**

4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Die Steroidhormone werden in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet, die sich in 3 Zonen gliedert (Tab. **H-4.1**).

H-4.1 Synthese der Nebennierenrindenhormone

Syntheseort	NNR-Hormon	Wirkung
Zona glomerulosa	▪ Mineralokortikoide: Aldosteron	▪ Na^+- und Flüssigkeitsretention, K^+-Sekretion
Zona fasciculata	▪ Glukokortikoide: Kortisol, Kortison (Bildung aus Kortisol)	▪ Glukoneogenese mit Hyperglykämie und Proteinkatabolismus, Verhinderung des Wassereintritts in die Zelle (Tab. **H-4.3**)
Zona reticularis	▪ Androgenvorstufen: Dehydroepiandrosten-dion, Androstendion*	▪ Androgene: Proteinsynthese, Virilisierung, sekundäre Geschlechts-behaarung bei der Frau

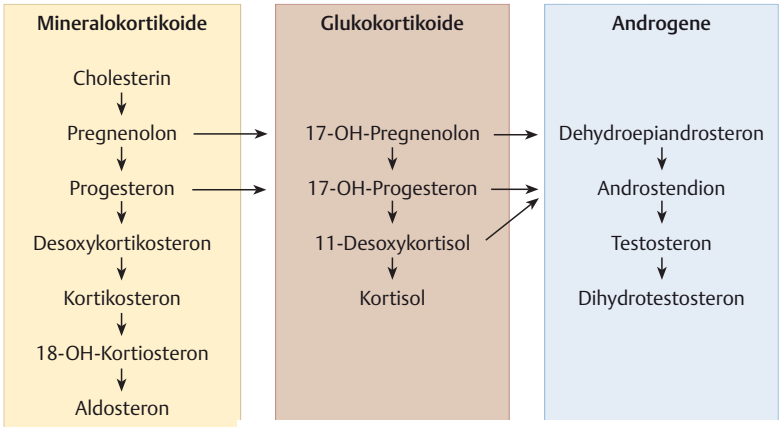
* Umwandlung in der Peripherie zu Testosteron und Dihydrotestosteron sowie zur Östradiolvorstufe Östron

Die NNR ist der Syntheseort der Steroidhormone (Tab. **H-4.1**).

CRH stimuliert im HVL die Sekretion von ACTH. Folge ist die Kortisolausschüttung in der NNR. Kortisol unterdrückt durch negative Rückkopplung die Sekretion von CRH und ACTH. ACTH und Kortisol werden pulsatil nach zirkadianem Rhythmus freigesetzt. Die Aldosteronsynthese wird durch das RAAS gesteuert. In der **Zona reticularis** werden Androgenvorstufen gebildet. Zur adrenalen Steroidbiosynthese siehe Abb. **H-4.1**.
Glukokortikoide dienen v. a. in Stresssituationen der **Energiebereitstellung** (Glukose und Fettsäuren). Kortisol und Kortison besitzen eine zusätzliche geringe mineralokortikoide Wirkung (Tab. **H-4.2**).

Das hypothalamische **Kortikotropin-Releasing-Hormon** (CRH) stimuliert im Hypophysenvorderlappen (HVL) die Sekretion von ACTH, welches wiederum die Kortisolausschüttung in der **Zona fasciculata** der NNR anregt. Kortisol unterdrückt durch negative Rückkopplung die Sekretion von CRH und ACTH. Die ACTH- und Kortisolsekretion unterliegen einem zirkadianen Rhythmus (pulsatile Sekretion mit Absinken in der ersten Schlafhälfte und Anstieg der Freisetzung in den frühen Morgenstunden). Die Aldosteronsynthese in der **Zona glomerulosa** wird v. a. gesteuert durch das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** (RAAS). In der **Zona reticularis** werden Androgenvorstufen gebildet. Zur adrenalen Steroidbiosynthese siehe Abb. **H-4.1**.
Glukokortikoide dienen als sog. Stresshormone v. a. in Stresssituationen der **Energiebereitstellung** in Form von Glukose und Fettsäuren. Kortisol und Kortison, die in der NNR synthetisiert werden, weisen zusätzlich zur glukokortikoiden eine geringe mineralokortikoide Wirkung auf. Diese ist bei den synthetischen Derivaten sehr schwach bzw. nicht ausgeprägt (Tab. **H-4.2**).

H-4.1 Adrenale Steroidbiosynthese



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-4.2 Glukokortikoide

Substanz	relative glukokortikoide Wirkstärke	relative mineralokortikoide Wirkstärke	Cushing-Schwellendosis* (mg/d)
physiologische Substanz			
Kortisol (= Hydrokortison)	1	1	30
Kortison (Synthese aus Kortisol)	0,8	0,8	40
synthetische Derivate			
Prednison	4	0,6	7,5
Prednisolon	4	0,6	7,5
Methylprednisolon	5	0	6
Dexamethason	30	0	1,5

* Cushing-Schwellendosis: Tagesdosis eines Glukokortikoids, die bei langfristiger Gabe zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms führt.

H-4.3 Wirkungen von Glukokortikoiden

betroffenes System	Wirkung	Wirkung bei Hormonüberschuss
Stoffwechsel	▪ Energiebereitstellung durch Steigerung der Gluko-neogenese und Lipolyse	▪ katabole Wirkung (Eiweißabbau in Haut, Muskulatur und Fettgewebe), diabetogene Wirkung, vermehrte Freisetzung von Fettsäuren (Hyperlipidämie), Fett-umverteilung aus der Peripherie hin zu Stamm, Nacken und Gesicht (Stammfettsucht)
Elektrolyte	▪ mineralokortikoide Wirkung	▪ vermehrte Na^+- und Wasserretention (Volumen-, Blutdruckanstieg), gesteigerte Kaliumausscheidung
Immunsystem	▪ immunsuppressiv (Lymphozytopenie, Verminderung von Lymphozytenfunktion und -gewebe), antiallergisch (Verminderung der Eosinophilenzahl und der Zytokine)	▪ erhöhte Infektneigung durch Verminderung der Infektabwehr
Entzündung	▪ antiinflammatorisch (verminderte Synthese von Entzündungsmediatoren), antiproliferativ	▪ Verschleierung von Infektionen, Wundheilungsstörung
Bewegungsapparat	▪ katabol (Abbau von Kollagen und Bindegewebe)	▪ Myopathie, Muskelatrophie mit zunehmender Schwäche (v. a. untere Extremitäten)
	▪ Vitamin-D-antagonistisch, Hemmung der Osteoblasten, Stimulierung der Osteoklasten	▪ Sinken des Ca^{2+}-Spiegels, Osteoporose, Wachstumshemmung bei Kindern
Blutzusammensetzung	▪ Anstieg der Erythrozyten und Thrombozyten, Eosinopenie, Lymphozytopenie	▪ erhöhte Thromboseneigung
Haut	▪ katabole Wirkung, Hemmung der Fibroblasten	▪ Atrophie, Wundheilungsstörung, Akne
Magen-Darm-Trakt	▪ verminderte Schleimproduktion	▪ Neigung zur Ulkusbildung
Herz-Kreislauf-System	▪ gering positiv inotrop, Volumenretention (mineralokortikoide Wirkung)	▪ Hypertonie
endokrines System	▪ Hemmung der LH-/FSH-Sekretion	▪ Amenorrhö, Impotenz
Auge	▪ mineralokortikoide Wirkung	▪ Glaukom, Katarakt

Die wichtigsten Wirkungen und Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind in Tab. **H-4.3** dargestellt.

4.2 Diagnostische Methoden

4.2.1 Hormonbestimmung

Mithilfe immunchemischer Methoden können **Kortisol** im Plasma bzw. Urin und **ACTH** im Plasma zuverlässig gemessen werden. Die Nachweissysteme erfassen das freie und das an Transkortin (CBG = kortikosteroidbindendes Globulin) gebundene Kortisol. Bei erhöhter Transkortinkonzentration (Schwangerschaft, Östrogeneinnahme) ist daher das Gesamtkortisol ebenfalls erhöht. Häufig führt dies zum fälschlicherweise gestellten Verdacht auf ein Cushing-Syndrom. Zum Ausschluss dienen die Bestimmung des freien Kortisols im Urin oder die Bestimmung des freien Kortisols im Speichel. Die radioimmunologische Bestimmung von **Aldosteron** in Plasma

Zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Glukokortikoide siehe Tab. **H-4.3**.

4.2 Diagnostische Methoden

4.2.1 Hormonbestimmung

Kortisol und **ACTH** werden mittels immunchemischer Methoden bestimmt (Erfassung von freiem und an Transkortin [CBG] gebundenem Kortisol). Bei erhöhter Transkortinkonzentration (z. B. Einnahme von Östrogenen) ist das Gesamtkortisol ebenfalls erhöht, ohne dass klinisch ein Hyperkortisolismus vorliegen würde. Die radioimmunologische Bestimmung von **Aldosteron** in Plasma und Urin ist

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

schwierig. Ermittlung der **Plasmareninaktivität** über die Messung der Zunahme von **Angiotensin I** oder immunometrische Bestimmung des aktiven Renins.

und Urin ist auch heute noch schwierig, die korrekte Präanalytik muss beachtet werden. Die **Plasmareninaktivität** wird über die Messung der Zunahme von **Angiotensin I** zuverlässig ermittelt. Alternativ kann das sog. aktive Renin direkt immunometrisch gemessen werden.

4.2.2 Funktionstests

Stimulationstests

ACTH-Test: Diagnose einer **primären NNR-Insuffizienz** (S. 827) und bestimmter **Steroidsynthesedefekte**, z. B. 21-Hydroxylasemangel (S. 831).

ACTH-Test: Vor und 30 und 60 min nach Gabe von 0,25 mg ACTH (1 Ampulle Synacthen) wird das **Serumkortisol** bestimmt. Eine **primäre NNR-Insuffizienz** (S. 827), sog. Morbus Addison, kann bereits am **basal erhöhten ACTH** bei **subnormalem Kortisol** erkannt werden. Auch nach ACTH-Gabe steigt das Serumkortisol nicht an (normal: Anstieg ≥ 7 µg/dl). Der Test wird außerdem bei V. a. **Steroidsynthesedefekte**, z. B. 21-Hydroxylasemangel (S. 831), angewandt, wobei hier als Parameter das 17-OH-Progesteron bestimmt wird.

CRH-Test: Zur weiteren Abklärung eines ACTH-abängigen Cushing-Syndroms (S. 821).

CRH-Test: ACTH- und Kortisol-Bestimmung im Plasma vor und nach Gabe von 0,1 mg CRH. Dieser Test dient zur Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms (S. 821) (Morbus Cushing vs. ektopes Cushing-Syndrom).

Insulin-Hypoglykämietest: Überprüfung der Hypophysen-Nebennieren-Achse

Insulin-Hypoglykämietest: Zur Überprüfung der Hypophysen-Nebennieren-Achse eignet sich besonders der Insulin-Hypoglykämietest (S. 741). Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen beachten!.

Suppressionstests

Ausschluss eines Cushing-Syndroms mittels **Dexamethason-Hemmtest** (s. Tab. **H-4.6**).

- **Dexamethason-Kurztest** (1 mg): Nach oraler Gabe von Dexamethason (23 Uhr) Bestimmung des Plasma-Kortisols am folgenden Morgen (8–9 Uhr). Bei Gesunden Suppression der Kortisolwerte auf < 2–3 µg/dl.
- **hochdosierter Dexamethason-Hemmtest** (8 mg): Differenzialdiagnose der Ursache bei Hyperkortisolismus.

Der **Dexamethason-Hemmtest** ermöglicht mit großer Sicherheit den Ausschluss eines Cushing-Syndroms (s. Tab. **H-4.6**). Dexamethason hemmt beim Gesunden die ACTH-Sekretion der Hypophyse und damit auch die Kortisolsekretion. Es existieren 2 Testvarianten:

- **Dexamethason-Kurztest mit 1 mg:** Nach oraler Gabe von 1 mg Dexamethason um 23 Uhr wird zwischen 8 und 9 Uhr des folgenden Morgens das Plasma-Kortisol bestimmt. Bei Gesunden werden die Kortisolwerte auf < 2–3 µg/dl (56–84 nmol/l) supprimiert. Bei Stress, endogener Depression, Einnahme bestimmter Medikamente und Alkoholismus (sehr selten) kann der Dexamethason-Stoffwechsel beschleunigt sein, sodass keine ausreichende Suppression erzielt wird.
- **hochdosierter Dexamethason-Hemmtest mit 8 mg:** Dieser Test dient der Differenzialdiagnostik bei Hyperkortisolismus. Blutabnahme zwischen 8 und 9 Uhr zur Bestimmung von Kortisol und ACTH, um 23 Uhr Gabe von 8 mg Dexamethason. Am nächsten Morgen zwischen 8 und 9 Uhr erneute Blutabnahme zur Bestimmung von Kortisol und ACTH. Charakteristisch für das zentrale, hypophysäre Cushing-Syndrom ist die Suppression der Kortisolkonzentration um 50 %, während beim paraneoplastischen Hyperkortisolismus keine Suppression von Kortisol und ACTH erfolgt.

4.3 Leitsymptom

4.3.1 Hirsutismus

▶ Definition.

▶ Definition. Abnorme reversible Vermehrung der androgenabhängigen Körperbehaarung vom männlichen Typ (z. B. an Oberlippe, Brüsten, Brustkorb und Oberschenkelinnenseite) bei Frauen (Abb. **H-4.7**).

Virilisierung: Hirsutismus kombiniert mit irreversiblen Symptomen der Vermännlichung (z. B. tiefe Stimme, Klitorishypertrophie). **Hypertrichose:** androgenunabhängige Vermehrung der Körperbehaarung.

Eine **Virilisierung** liegt vor, wenn aufgrund eines Androgenüberschusses irreversible Symptome der Vermännlichung wie z. B. tiefe Stimmlage, maskuline Körperproportionen oder Klitorishypertrophie auftreten. Hiervon abzugrenzen ist die **Hypertrichose**, die durch androgenunabhängige Vermehrung der Körperbehaarung ohne Prädilektionsstellen gekennzeichnet ist.

Ätiologie: siehe Tab. **H-4.4**.

Ätiologie: siehe Tab. **H-4.4**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-4.4 Ursachen des Hirsutismus

Lokalisation	Ursachen (Beispiele)	
Ovar	▪ vermehrte ovarielle Androgensynthese	▪ polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS, ca. 80 % d. F.) mit Oligo-Amenorrhö, Sterilität und Hirsutismus ▪ Insulin-Resistenz bei nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus steigert die Androgenbildung im Ovar und begünstigt ein PCOS ▪ Hyperthekosis (im gesamten ovariellen Stroma verteilte Nester luteinisierter Zellen) ▪ androgenproduzierende Tumoren (z. B. Sertoli-Leydig-Zell-Tumor).
Nebenniere	▪ vermehrte adrenale Androgensynthese	▪ homo- und heterozygotes AGS (21-Hydroxylasedefekt) ▪ Cushing-Syndrom ▪ androgenproduzierende NNR-Tumoren (sehr selten).
weitere	▪ endokrine Störungen	▪ Hyperprolaktinämie, Hypothyreose, Akromegalie
	▪ Medikamente	▪ Testosteron, Anabolika, DHEA, Danazol
	▪ idiopathisch (15 %)	▪ unbekannt, keine Hyperandrogenämie

Diagnostik: Anamnestisch spricht ein Beginn der Symptomatik mit der Menarche für ein PCOS (Tab. **H-4.4**), ein plötzliches Auftreten mit rascher Zunahme der Beschwerden nach der Menarche legt den Verdacht auf einen Tumor nahe (selten). Im Rahmen der Labordiagnostik werden folgende Parameter bestimmt: Testosteron, DHEAS (Dehydroepiandrostendionsulfat), Androstendion, SHBG (sexualhormonbindendes Globulin), freier Androgenindex (fAI = Maß für das biologisch aktive Testosteron; Berechnung: Gesamt-Testosteron [nmol/l] / SHBG [nmol/l] × 100). Bei V. a. AGS (S. 831) wird der 17-OH-Progesteronspiegel in der frühen Follikelphase mithilfe des ACTH-Stimulationstests ermittelt. Bei V. a. PCOS oder einen Ovartumor ist der transvaginale Ultraschall indiziert, bei Tumorverdacht ein MRT der Nebennieren.

Therapie: Diese richtet sich nach der Grunderkrankung. Bei den meisten Frauen helfen orale Kontrazeptiva mit antiandrogenem Gestagen (z. B. Cyproteronacetat, Drospirenon oder Chlormadinonacetat). Spironolacton hemmt die Wirkung und wahrscheinlich auch die Bildung der Androgene. Bei nichtklassischem AGS und bestehendem Kinderwunsch werden Glukokortikoide gegeben.

Diagnostik: Ein Beginn der Symptomatik mit der Menarche spricht für ein PCOS (Tab. **H-4.4**), ein progressiver Verlauf für einen Tumor (selten). Folgende Laborparameter werden bestimmt: Testosteron, DHEAS, Androstendion, SHBG, fAI, bei V. a. AGS (S. 831) 17-OH-Progesteron mittels ACTH-Test. Im Rahmen der Bildgebung sind der transvaginale Ultraschall oder ein MRT der Nebennieren indiziert.

Therapie: Behandlung der Grundkrankheit. Bei den meisten Frauen helfen orale Kontrazeptiva mit antiandrogenem Gestagen. Spironolacton hemmt die Androgenwirkung. Bei nichtklassischem AGS wird Kortison gegeben.

4.4 Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)

4.4 Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)

▶ Definition. Durch chronischen Glukokortikoidexzess unterschiedlicher Genese bedingte Erkrankung mit Stammfettsucht, Mondgesicht, Muskelschwäche, Hypertonie und pathologischer Glukosetoleranz.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die häufigste Form ist das exogene (iatrogene) Cushing-Syndrom durch Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden oder ACTH. Die Häufigkeit des zentralen Cushing-Syndroms (Morbus Cushing) beträgt ca. 10/1 Mio. Einwohner und Jahr, die des NNR-Karzinoms 2/1 Mio. Einwohner und Jahr.

Epidemiologie: Die häufigste Form ist das exogene (iatrogene) Cushing-Syndrom.

Ätiopathogenese: Das **exogene Cushing-Syndrom** wird durch lang dauernde, hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden verursacht (häufig). Das **endogene Cushing-Syndrom** (selten) kann **ACTH-abhängig** und **-unabhängig** sein. Die ACTH-abhängige Form führt sekundär zur **bilateralen NNR-Hyperplasie**. Ursächlich können ACTH-bildende Adenome der Hypophyse (Morbus Cushing), das ektope ACTH-Syndrom (paraneoplastische ACTH-Bildung durch nicht hypophysäre Tumoren), eine vermehrte hypothalamische CRH-Sekretion oder nicht hypothalamische Tumoren (ektopes CRH-Syndrom; sehr selten) sein.
Das ACTH-unabhängige Cushing-Syndrom wird meist durch **einseitige**, primäre, kortisolproduzierende NNR-Tumoren (bei Kindern häufig Karzinome, bei Erwachsenen meist Adenome; selten mikronoduläre Dysplasien oder makronoduläre Hyperplasie der NNR) verursacht. Bei dieser Form sind meist nur Glukokortikoide vermehrt.

Ätiopathogenese: Das **exogene Cushing-Syndrom** wird durch lang dauernde, hochdosierte Glukokortikoidgabe verursacht, die **endogene Form** (selten) kann **ACTH-abhängig** (Morbus Cushing, ektopes ACTH- bzw. CRH-Syndrom) und **-unabhängig** (meist **einseitige** primäre NNR-Adenome oder -Karzinome) sein. Die ACTH-abhängige Form führt zur **bilateralen NNR-Hyperplasie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: zu typischen Symptomen s. Tab. **H-4.5**. Ein Hauptsymptom ist die Fettverteilungsstörung mit **Stammfettsucht**, **Mondgesicht** und **Fettpolstern** im Bereich des Nackens **(Büffelnacken)**. Weiterhin kommt es zu **Muskelschwäche**, **Striae rubrae** (Abb. **H-4.2**), Ekchymosen und Hauthämatomen. Häufig entwickelt sich eine **diabetische Stoffwechsellage**. Mäßige **Hypertonie** mit Erhöhung des Serumnatriums und Hypokaliämie entstehen durch **Mineralokortikoidüberschuss**. Der **Androgenüberschuss** führt zur **Akne** und bei Frauen zu **Virilisierung**, Hirsutismus (S. 820) und **Zyklusstörungen**, bei Männern zu **Libidoverlust** und **Impotenz**.

Osteoporose, **Frakturen** und **Knochenschmerzen** treten nach entsprechend langem Verlauf (bzw. bei massivem Hyperkortisolismus) auf.

Klinik: Prägend ist der Hyperkortisolismus (s. Tab. **H-4.5**). Ein Hauptsymptom ist die Fettverteilungsstörung mit **Stammfettsucht**, **Mondgesicht** (Facies lunata), **Fettpolstern** im Bereich der Supraklavikulargruben und des Nackens (**Büffelnacken**). Arme und Beine sind bei Erwachsenen dagegen meist dünn. Eine **Atrophie**, insbesondere der **proximalen Muskulatur**, führt zur **Schwäche** und **Adynamie**, die im Gegensatz zum kräftigen Erscheinungsbild steht (aus der Hocke aufstehen oder Treppensteigen fällt schwer). Die **Haut** wird aufgrund der Atrophie so dünn und transparent, dass die subkutanen Blutgefäße sichtbar werden. Durch Brüchigkeit entstehen die typischen **Striae rubrae** (Abb. **H-4.2**), durch eine gesteigerte Gefäßfragilität Ekchymosen und Hämatome der Haut. Häufig entwickelt sich eine **diabetische Stoffwechsellage**. Der unterschiedlich stark ausgeprägte **Mineralokortikoidüberschuss** führt zur mäßigen **Hypertonie** mit Erhöhung des Serumnatriums und Hypokaliämie, die **Hyperandrogenämie** zur Akne und bei Frauen zusätzlich zu **Virilisierung, Hirsutismus** (S. 820) und **Zyklusstörungen** (häufiger Leitbefund). Aufgrund einer Suppression der LH-Sekretion durch Kortisol kommt es bei Männern zu **Libidoverlust** und **Impotenz**. Alle Symptome sind von Ausmaß und Dauer des Hyperkortisolismus abhängig. Dies trifft insbesondere auch auf die Entwicklung einer **Osteoporose** und damit verbundene **Frakturen** und **Knochenschmerzen** zu. Die Patienten sind meist depressiv verstimmt, klagen über einen Energie- und Libidoverlust; gelegentlich treten Panikattacken und paranoide Vorstellungen auf. Typisch bei Kindern sind im Gegensatz zum Erwachsenen eine generalisierte Fettsucht sowie die Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit.

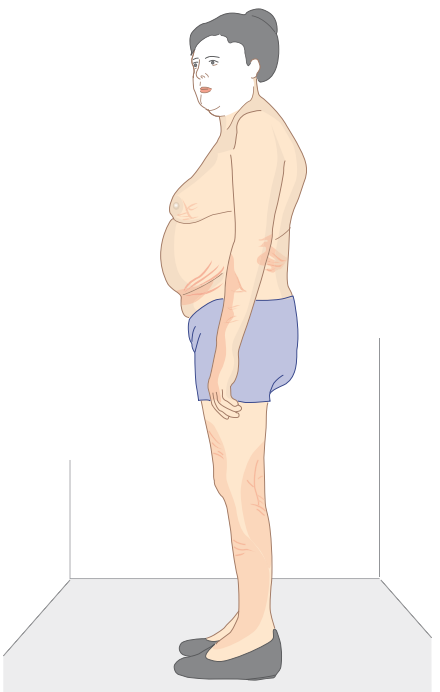
H-4.5

H-4.5 Symptome bei Cushing-Syndrom und ihre Häufigkeit

Symptom	ungefähre Häufigkeit (%)
stammbetonte Fettsucht	90
Vollmondgesicht (Facies lunata)	85
Hirsutismus	80
Hypogonadismus (Zyklusstörungen, Impotenz)	75
Hypertonie	75
Osteoporose	65
Striae rubrae	60
Muskelschwäche	60

H-4.2

H-4.2 Hyperkortisolismus infolge eines kortisolbildenden NNR-Tumors



Typisches klinisches Erscheinungsbild (schematische Darstellung): Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Gesichtsrötung und livide Striae.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Stufendiagnostik umfasst zunächst die Diagnose des **Hyperkortisolismus**. Die Ausscheidung des freien Kortisols im 24-h-Urin ist erhöht, im Kortisoltagesprofil ist die Tagesrhythmik der Kortisolproduktion aufgehoben (kein abendlicher bzw. nächtlicher Kortisolabfall). Der niedrig dosierte Dexamethason-Hemmtest (S. 820) fällt positiv aus (erhöhtes Serumkortisol aufgrund unzureichender Suppression nach Gabe von Dexamethason). Anschließend werden der ACTH-Plasmaspiegel bestimmt, der CRH-Test und der hochdosierte Dexamethason-Hemmtest (S. 820) durchgeführt, um die unterschiedlichen Formen des **Cushing-Syndroms** von einem **Morbus Cushing** abzugrenzen (s. Tab. **H-4.6**).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Zunächst Diagnose des **Hyperkortisolismus:** erhöhte Ausscheidung des freien Kortisols im 24-h-Urin, Aufhebung der Tagesrhythmik der Kortisolproduktion im Kortisoltagesprofil, positiver niedrig dosierter Dexamethason-Hemmtest (S. 820). Zur Abgrenzung des **Cushing-Syndroms** vom **Morbus Cushing** siehe Tab. **H-4.6**.

H-4.6 Differenzialdiagnose bei Hyperkortisolismus

Ursache	zentral (Morbus Cushing) ACTH-abhängig	peripher (NNR-Tumor) ACTH-unabhängig	paraneoplastisch ACTH-abhängig
▪ **ACTH im Plasma**	n, ↑	↓	↑ (i. d. R. höher als bei Patienten mit Morbus Cushing)
▪ **Kortisolsuppression mit:**			
▪ 1 mg Dexamethason	nicht < 2 µg/dl	nein	nein
▪ 8 mg Dexamethason	< 50 %	nein	selten < 50 %
▪ **ACTH-Stimulation durch CRH**	ja	nein	(nein)

n = normal, ↓ = erniedrigt, ↑ = erhöht

Das **Kernspintomogramm (MRT) der Hypophyse** ist das wichtigste bildgebende Verfahren zum Nachweis eines Morbus Cushing. Zu berücksichtigen ist, dass bei bis zu 90 % der Patienten Mikroadenome (Durchmesser < 1 cm, davon bei > 50 % Durchmesser < 5 mm) vorliegen, die die Sella nicht vergrößern. Typisch im CT der Nebennieren ist eine bilaterale diffuse Hyperplasie. **Differenzialdiagnostisch** sollten weiterhin Adipositas (S. 729) und Inzidentalome der Nebenniere (S. 830) abgeklärt werden. Bei depressivem Syndrom können ebenso leicht erhöhte Kortisolspiegel vorliegen.

Wichtigstes bildgebendes Verfahren zum Nachweis eines Morbus Cushing ist das **MRT der Hypophyse**. Weitere **Differenzialdiagnosen:** Adipositas (S. 729), Inzidentalome der Nebenniere (S. 830) und depressives Syndrom.

4.4.1 Morbus Cushing

4.4.1 Morbus Cushing

▶ **Synonym.** zentrales Cushing-Syndrom

▶ **Synonym.**

Pathogenese: Der chronische Glukokortikoidexzess bei Morbus Cushing kann durch eine gesteigerte Sekretion von ACTH **(hypophysär)** oder selten von CRH **(hypothalamisch, selten)** bedingt sein. Eine vermehrte CRH-Sekretion führt zur Hyperplasie der kortikotropen Zellen und nach entsprechend langer Stimulation zur adenomatösen Entartung mit autonomer ACTH-Sekretion. Sehr viel häufiger sind Störungen auf hypophysärer Ebene: Kortikotrope Adenome entstehen direkt in der Hypophyse und bilden vermehrt ACTH.

Pathogenese: Der Morbus Cushing kann durch eine verstärkte Sekretion von ACTH (**hypophysär**) oder CRH (**hypothalamisch**) bedingt sein.

Klinik: s. Hyperkortisolismus (S. 821). Die Diagnose wird meist 3–6 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome gestellt.

Klinik: s. Hyperkortisolismus (S. 821).

Diagnostik: s. Diagnostik und DD (S. 823).

Diagnostik: s. Diagnostik und DD (S. 823).

Therapie: Therapie der ersten Wahl ist die **transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms** (Heilungsrate bei Mikroadenomen bis zu 90 %, bei Makroadenomen bis zu 50 %). Bei unzureichendem Erfolg besteht die Möglichkeit der Reoperation oder Hypophysenbestrahlung. Die Bestrahlung hat jedoch eine deutlich geringere Heilungsrate (bei Kindern bis zu 80 %, bei Erwachsenen bis zu 15 %). Der Therapieerfolg setzt jedoch bei Kindern erst nach ca. 3, bei Erwachsenen nach 12–18 Monaten ein. Zur Überbrückung werden sog. Adrenostatika wie z. B. Ketoconazol oder Metyrapon (Inhibitoren der NNR-Enzyme) eingesetzt.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms**. Die Heilungsrate beträgt bei Mikroadenomen bis zu 90 %, bei Makroadenomen bis zu 50 %. Bei unzureichendem Erfolg kann reoperiert oder die Hypophyse bestrahlt werden. Medikamente wie z. B. Ketoconazol oder Metyrapon werden meist als Überbrückung gegeben.

▶ **Merke.** Entwickelt sich postoperativ ein Hypokortisolismus, muss Kortisol substituiert werden.

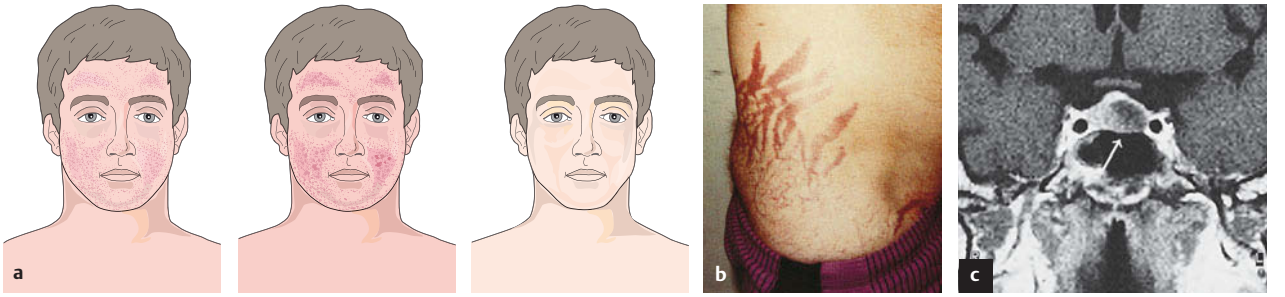
▶ **Merke.**

Bei Rezidiv oder fortbestehender Symptomatik ist die bilaterale Adrenalektomie mit Entfernung der Drüsen in toto erforderlich. Die zarte Kapsel sollte auf keinen Fall beschädigt werden, da versprengte NNR-Zellen zu einem Rezidiv führen können. Bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt sich ein **Nelson-Syndrom** (progressiv wachsendes ACTH-bildendes Hypophysenadenom, meist charakterisiert durch eine Hyperpigmentierung der Haut; s. Abb. **H-4.4**).

Gelegentlich ist eine bilaterale Adrenalektomie notwendig. Die zarte Kapsel sollte auf keinen Fall beschädigt werden (Rezidiv durch versprengte NNR-Zellen). Bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt sich ein **Nelson-Syndrom** (s. Abb. **H-4.4**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-4.3 Morbus Cushing



a Der 18-jährige Patient vor und nach erfolgreicher Entfernung des Hypophysenadenoms (schematische Darstellung). Das Gesicht ist gerötet und rund. Auffällig ist die Akne.
b Die ausgeprägten, dunkelroten Striae an den Flanken sind typisch.
c Das MRT zeigt das Hypophysenadenom (→).

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Der 18-jährige Patient klagte über einen Leistungsknick und Muskelschwäche. Bei der körperlichen Untersuchung fielen eine Stammfettsucht, ein rundes Gesicht (Facies lunata), eine schwere Akne und ausgeprägte, breite, dunkelrote Striae an Flanken und Beinen auf. Der Blutdruck war erhöht auf 140/110 mm Hg. Laborchemisch fielen eine Hypokaliämie (3,4 mmol/l) und eine diabetische Stoffwechsellage auf. Bei der endokrinologischen Untersuchung waren um 8 Uhr morgens Kortisol auf 41 µg/dl und ACTH auf 167 pg/ml erhöht. Im Dexamethason-Hemmtest waren Kortisol und ACTH nicht supprimierbar, mit 8 mg Suppression um 68 %. Im MRT der Hypophyse zeigte sich ein Makroadenom, die klinische Diagnose Morbus Cushing war somit gesichert. Nach der transsphenoidalen Adenomektomie normalisierte sich der Zustand des Patienten vollständig (Abb. **H-4.3**).

4.4.2 Peripheres Cushing-Syndrom

4.4.2 Peripheres Cushing-Syndrom

▶ Synonym.

4.4.2 Peripheres Cushing-Syndrom

▶ Synonym. ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Durch NNR-Adenome bzw. -Karzinome verursachter Hyperkortisolismus.

Ätiologie: Die Ursache ist unbekannt.

Ätiologie: Die Ursache dieser Tumoren ist unbekannt.

Klinik: Bei NNR-Adenomen nehmen die Zeichen des Hyperkortisolismus langsam, bei Karzinomen rapide zu. Häufig bestimmt die Hyperandrogenämie die Klinik (v. a. bei Frauen).

Klinik: Während bei NNR-Adenomen die Zeichen des Hyperkortisolismus nur langsam zunehmen und durch Androgene bedingte Symptome meist fehlen, ist der Hyperkortisolismus beim NNR-Karzinom durch einen akuten und progressiven Verlauf gekennzeichnet. Bei Frauen bestimmt häufig eine Hyperandrogenämie das klinische Bild (s. o.). Gelegentlich sind die Tumoren so groß, dass sie im Bereich der Lende zu tasten sind und dort Schmerzen verursachen.

Diagnostik: s. Tab. **H-4.6**.

Diagnostik: s. Tab. **H-4.6**.

Therapie und Verlauf: operative Entfernung des Tumors.

Therapie und Verlauf: Bei Tumoren der NNR ist die operative Entfernung die Therapie der ersten Wahl. Patienten mit einem Adenom werden so nahezu immer geheilt.

▶ Merke.

▶ Merke. Da bei den Patienten die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse supprimiert und das gesunde kontralaterale NNR-Gewebe atrophiert ist, muss nach Adrenalektomie eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie über einige Monate bis zu 2 Jahre durchgeführt werden.

Bei NNR-Karzinom ist die Prognose abhängig vom Tumorstadium schlecht. Bei nicht operablen, metastasierenden NNR-Karzinomen symptomatische Therapie des Hyperkortisolismus mit Mitotane.

Patienten mit einem NNR-Karzinom haben dagegen abhängig vom Tumorstadium eine schlechte Prognose (mittlere Überlebensrate 1–3 Jahre), häufig bestehen Mikrometastasen in Lunge und Leber. Bei nicht operablen, metastasierenden NNR-Karzinomen kann der Hyperkortisolismus symptomatisch mit Mitotane behandelt werden (Cave: Substitution bei Hypokortisolismus!).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

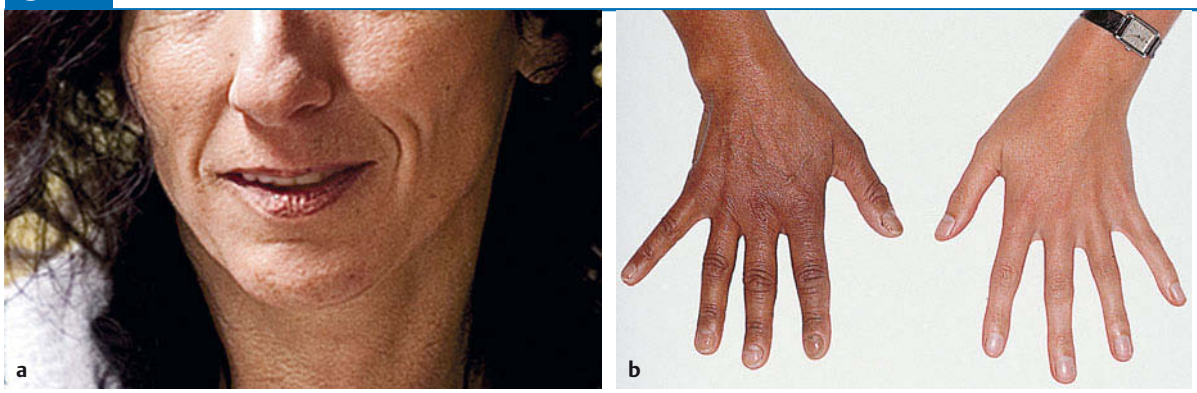
4.4.3 Ektopes Cushing-Syndrom

▸ Synonym. Paraneoplastisches Cushing-Syndrom

Pathogenese: Ursächlich für den Hyperkortisolismus ist eine ektope ACTH-Sekretion in Tumoren (in ca. 50 % d. F. kleinzellige Lungenkarzinome, bronchiale neuroendokrine Tumoren), die nicht über den negativen Feedback-Mechanismus der Glukokortikoide supprimiert wird.

Klinik: Diese Form des Cushing-Syndroms mit Bluthochdruck, Muskelschwäche und Glukoseintoleranz ist durch einen akuten und progressiven Verlauf geprägt. Das klinische Bild wird durch den Tumor (Gewichtsverlust, Anämie) und den ausgeprägten Hyperkortisolismus bestimmt. Eine häufig sehr hohe Plasma-ACTH-Konzentration (ACTH besitzt melanozytenstimulierende Aktivität) führt zur Hyperpigmentierung der Haut (Abb. **H-4.4**). Wegen des Tumors sind jedoch häufig die typischen Zeichen des Cushing-Syndroms nicht entwickelt.

H-4.4 Hyperpigmentierung bei Nelson-Syndrom



a 56-jährige Patientin mit progressiv wachsendem ACTH-bildendem Hypophysenadenom. Typisch ist die **Hyperpigmentierung der Haut**.
b **Pigmentierte Hand** der Patientin im Vergleich zu der eines Gesunden.

Diagnostik: siehe Tab. **H-4.6**. Gelegentlich ist zur Lokalisation des Tumors eine Katheterisierung, ausgehend von der V. iliaca bis zum Sinus petrosus, mit stufenweiser Blutabnahme zur Bestimmung von ACTH notwendig. Die Plasma-ACTH-Konzentration zeigt keinen zirkadianen Rhythmus.
Bronchialtumoren werden bei ca. der Hälfte der Patienten durch eine **Röntgenuntersuchung** oder ein **CT** der Lunge erfasst. Beide Nebennieren sind meist diffus vergrößert. Somatostatinrezeptorengestützte Untersuchungen (Octreotid-Szintigrafie, DOTATATE-PET) werden zur Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren verwendet.

Therapie: Die Tumoren sollten nach Möglichkeit reseziert werden. Dies ist jedoch nur bei weniger als 10 % der Patienten möglich. Weitere hilfreiche Therapieverfahren sind Chemotherapie oder Bestrahlung. Der Hyperkortisolismus wird initial mit Inhibitoren der NNR-Enzyme (z. B. Ketoconazol, Metyrapon) bzw. mit dem Zytostatikum Mitotane behandelt. Gelegentlich ist eine bilaterale Adrenalektomie erforderlich.

4.4.4 Iatrogenes Cushing-Syndrom

▸ Definition. Hyperkortisolismus durch langdauernde Gabe synthetischer Glukokortikoide in pharmakologischer Dosierung (d. h. Dosisäquivalente, die höher als die normale Kortisol-Tagesproduktion von 20–30 mg sind).

Pathogenese: Die in exzessiver Menge zugeführten Glukokortikoide hemmen die hypothalamische Synthese und Sekretion von CRH und supprimieren die hypophysäre ACTH-Synthese und Ausscheidung.

Klinik: Meist bestehen nur Zeichen eines Glukokortikoidüberschusses, da die meisten synthetischen Glukokortikoide nur eine geringe bzw. keine mineralokortikoide und auch keine androgene Wirkung haben (z. B. kein Hirsutismus). Eine Hypertonie liegt nur dann vor, wenn die Patienten ohnehin an einer Hypertonie leiden oder wenn sie Glukokortikoide mit ausgeprägter mineralokortikoider W

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.4.3 Ektopes Cushing-Syndrom
▸ Synonym.

Pathogenese: ektope ACTH-Sekretion in Tumoren (meist Lungenkarzinome bzw. bronchiale neuroendokrine Tumoren).

Klinik: Die Tumoren und der Hyperkortisolismus prägen das Bild. Meist besteht infolge der hohen ACTH-Konzentration eine Hyperpigmentierung (Abb. **H-4.4**). Diese Form des Cushing-Syndroms mit Bluthochdruck, Muskelschwäche und Glukoseintoleranz hat einen akuten progressiven Verlauf.

Diagnostik: siehe Tab. **H-4.6**. Gelegentlich ist eine Katheterisierung, ausgehend von der V. iliaca bis zum Sinus petrosus zur Tumorlokalisation notwendig.

Radiologische Untersuchungen dienen der Erfassung von Bronchialtumoren.

Therapie: Die operative Entfernung des Tumors ist nur bei bis zu 10 % der Patienten möglich. Chemotherapie, Bestrahlung oder Adrenalektomie sind weitere Therapieverfahren.

4.4.4 Iatrogenes Cushing-Syndrom
▸ Definition.

Pathogenese: Hemmung der hypothalamischen CRH-Synthese und -Sekretion und Suppression der ACTH-Synthese.

Klinik: Meist bestehen nur Zeichen des Glukokortikoidüberschusses, da die meisten synthetischen Glukokortikoide nur geringe mineralokortikoide und keine androgene Wirkung haben. Im Übrigen finden sich die typischen

men. Im Übrigen finden sich die typischen Zeichen des Cushing-Syndroms (S. 821). Gelegentlich werden eine Kortison-Katarakt oder eine aseptische Nekrose des Femurkopfes beobachtet.

Diagnostik: Durch das exogene Kortikoid sind die endogene Kortisol- und ACTH-Sekretion vermindert. Die Nebennieren sind atrophiert.

Diagnostik: Wichtig ist eine sorgfältige Medikamentenanamnese. Die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Funktion ist typischerweise supprimiert. Entsprechend sind die morgendlichen ACTH- bzw. endogenen Kortisolkonzentrationen im Serum erniedrigt, ebenso die Kortisolausscheidung im Urin. Im CRH- bzw. ACTH-Test zeigt sich keine bzw. eine abgeschwächte Antwort. Beide Nebennieren sind atrophiert.

Therapie: Zur Vermeidung einer Addison-Krise muss das Glukokortikoid schrittweise (meist über Wochen) ausgeschlichen werden.

Therapie: Beendigung der Steroidmedikation. Da eine Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Insuffizienz vorliegt, darf die Beendigung nicht abrupt erfolgen. Zur Vermeidung einer Addison-Krise muss das Glukokortikoid schrittweise (meist über Wochen) ausgeschlichen werden. Vor Absetzen des Glukokortikoides muss zur Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion ein Synacthentest durchgeführt werden.

4.5 Hyperaldosteronismus

4.5.1 Primärer Hyperaldosteronismus

▶ Synonym.

▶ Synonym. Conn-Syndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Erkrankung mit den Leitbefunden Hypertonie und Hypokaliämie infolge einer pathologisch gesteigerten Aldosteronproduktion unterschiedlicher Genese.

Epidemiologie: Bei ca. 5–10 % der Patienten liegt eine Mineralokortikoid-Hypertonie vor (w > m). Altersgipfel: 30–50 Jahre.

Epidemiologie: Nach aktuellen Studien liegt bei 5–10 % der Hochdruckpatienten eine Mineralokortikoid-Hypertonie vor (w > m), der Altersgipfel liegt zwischen 30 und 50 Jahren.

Ätiopathogenese: Ein **einseitiges NNR-Adenom** ist in 60–80 % d. F. ursächlich, eine **beidseitige NNR-Hyperplasie** in 20–40 % d. F.

Folge des Hyperaldosteronismus ist eine vermehrte Na^+-Retention mit Anstieg des Gesamtnatriumgehaltes, Volumenvermehrung und Volumenhochdruck. Es kommt jedoch zum Escape-Phänomen. Hyposthenurie und Polyurie entstehen durch eingeschränkte renale Konzentrationsfähigkeit.

Ätiopathogenese: In 60–80 % d. F. ist der Hyperaldosteronismus durch ein **einseitiges NNR-Adenom**, in 20–40 % d. F. durch eine **beidseitige NNR-Hyperplasie** (idiopathischer Hyperaldosteronismus) bedingt. Sehr seltene Ursachen sind NNR-Karzinom und unilaterale NNR-Hyperplasie.
Folge des Hyperaldosteronismus ist eine vermehrte Na^+-Retention mit Anstieg des Gesamtnatriumgehaltes, Volumenvermehrung und Volumenhochdruck. Es kommt jedoch zum Escape-Phänomen mit verstärkter Na^+-Ausscheidung, möglicherweise durch eine vermehrte Sekretion des atrialen natriuretischen Faktors (ANF). Die Einschränkung der renalen Konzentrationsfähigkeit führt zur Hyposthenurie und Polyurie.
Bei der bilateralen adrenokortikalen Hyperplasie ist die Aldosteronkonzentration niedriger als bei Adenomen, Hypokaliämie und Reninsuppression sind weniger stark ausgeprägt. Die Abgrenzung zur essenziellen Hypertonie mit niedrigem Renin ist unscharf.

Klinik: Typisch ist eine **Hypertonie**, ggf. kombiniert mit **Hypokaliämie**. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten normokaliämisch ist.

Klinik: Leitsymptom ist die **Hypertonie**, die mit Kopfschmerzen und ggf. Organschäden einhergehen kann. Diese kann durch eine **Hypokaliämie** mit ggf. Muskelschwäche bzw. Krämpfen, Parästhesien, EKG-Veränderungen, Polyurie und Polydipsie kombiniert sein. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten normokaliämisch ist.

Diagnostik: Richtungsweisend ist die Bestimmung von **Aldosteron** und **Renin** im Plasma. Ein idealer Screening-Parameter ist der Aldosteron-Renin-Quotient.

Diagnostik: Charakteristisch ist eine metabolische Alkalose, meist kombiniert mit einer Hypokaliämie. Richtungsweisend ist die Bestimmung von **Aldosteron** und **Renin** im Plasma. Ein idealer Screening-Parameter ist der Aldosteron (pg/ml)/Renin (pg/ml)-Quotient. Ein Quotient > 50 ist ein deutlicher Hinweis auf einen primären Hyperaldosteronismus (Normalwerte des Referenzlabors beachten!). β-Rezeptoren-Blocker, ACE-Hemmer und Diuretika (insbesondere Spironolacton) beeinflussen die Aldosteron-Renin-Konzentration. Daher sollten Spironolacton 6 Wochen und die anderen o. g. Substanzen ca. 2 Wochen vor der Diagnostik abgesetzt werden.

Zur Sicherung der Diagnose eignen sich der **Kochsalz-** oder der **Fludrokortison-Belastungstest**.

Kalziumantagonisten und Vasodilatatoren können gegeben werden. Zur Diagnosesicherung wird der **Kochsalzbelastungstest** durchgeführt: Ziel ist, die **Supprimierbarkeit der Aldosteronsekretion** durch Natriumbelastung zu untersuchen. Man appliziert z. B. 2 l isotone Kochsalzlösung i. v. über einen Zeitraum von 4 Stunden. Normalerweise wird dadurch die Aldosteronkonzentration auf < 85 pg/ml supprimiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Da die Gefahr eines starken RR-Anstiegs bis hin zur hypertensiven Krise besteht, ist eine engmaschige Überwachung notwendig!

Eine alternative Überprüfung kann durch Fludrokortison-Gabe erfolgen (**Fludrokortison-Belastungstest**). Anschließend wird die **Aldosteronausscheidung im 24-h-Sammelurin** gemessen.

Differenzialdiagnose: Zur Unterscheidung zwischen Adenom und bilateraler Hyperplasie (unterschiedliche Therapieansätze! s. u.) wird der **Orthostasetest** (möglichst vormittags) durchgeführt. Aufgrund der verminderten Nierendurchblutung resultiert **bei Gesunden** nach 3 h in aufrechter Position ein **Anstieg von Plasmarenin** und **Aldosteron**. Dieser Effekt tritt auch bei Patienten mit Hyperplasie ein, liegt ein Adenom vor, bleibt Renin jedoch supprimiert, ein Aldosteronanstieg bleibt aus. Im Vergleich zum Adenom sind beim aldosteronproduzierenden NNR-Karzinom Bluthochdruck und Hypokaliämie stärker ausgeprägt und die Tumoren meist erheblich größer. Geeignete Methoden zur Darstellung des pathologischen Prozesses im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik sind CT und Kernspintomografie (MRT). Zur Lokalisation der betroffenen Seite wird gelegentlich eine **selektive Nebennierenvenen-Blutabnahme** über eine Katheterisierung der NNR-Venen mit seitengetrennter Aldosteron- und Kortisolbestimmung durchgeführt. Selten sind szintigrafische Untersuchungen mit ^{131}jodmarkiertem Cholesterin notwendig.

Therapie: NNR-Adenome werden operativ entfernt (Langzeitheilungsrate von ca. 70 %). Zur Normalisierung von Blutdruck und Kaliumbilanz sollten die Patienten für einige Wochen mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton vorbehandelt werden. Postoperativ normalisiert sich der Kaliumhaushalt unmittelbar, während die Normalisierung des Blutdruckes Monate dauern kann. Patienten mit primärer bilateraler NNR-Hyperplasie werden medikamentös mit Spironolacton, ggf. zusätzlich mit Amilorid und Kalziumblockern behandelt.

▶ Merke.

Differenzialdiagnose: Zur Unterscheidung von Adenom und bilateraler Hyperplasie wird der **Orthostasetest** durchgeführt: Bei Gesunden und Hyperplasie **Anstieg von Plasmarenin** und **Aldosteron** nach 3 h in aufrechter Position. Bei Adenom bleibt Renin supprimiert und Aldosteron steigt nicht an. Bildgebende Diagnostik mittels CT und MRT. Gelegentlich **selektive Nebennierenvenen-Blutabnahme** mit Aldosteron- und Kortisolbestimmung zur Lokalisation der betroffenen Seite. Selten ist die szintigrafische Untersuchung mit ^{131}jodmarkiertem Cholesterin notwendig.

Therapie: Nach Vorbehandlung mit Spironolacton operative Entfernung von NNR-Adenomen. Bei primärer bilateraler NNR-Hyperplasie medikamentöse Therapie (Spironolacton, ggf. zusätzlich Amilorid und Kalziumblocker).

4.5.2 Sekundärer Hyperaldosteronismus

▶ Definition. Durch extraadrenale Faktoren bedingter Hyperaldosteronismus.

Ätiopathogenese: Eine Reihe von Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder nephrotisches Syndrom) führt zu peripheren Ödemen und damit zu einer Abnahme des Blutvolumens. Infolgedessen werden vermehrt Renin und Aldosteron gebildet. Weitere Ursachen sind Nierenarterienstenose (renale Ischämie), maligne Hypertonie, reninproduzierende Nierentumoren, Bartter-Syndrom (Mutation renaler Transportkanäle mit verminderter Na^+-Reabsorption und sekundärem Hyperaldosteronismus) und insbesondere Medikamente (z. B. Diuretika, Laxanzien).

Klinik: Die Symptome sind abhängig von der Grundkrankheit.

Diagnostik: Erhöhtes Aldosteron und Renin sind kombiniert mit einer Hypokaliämie.

Therapie: Entscheidend ist die Behandlung der Grundkrankheit. Bei Ödemen empfiehlt sich eine Kombination von Saluretika mit Spironolacton oder anderen kaliumsparenden Diuretika.

4.5.2 Sekundärer Hyperaldosteronismus

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Periphere Ödeme und damit eine Abnahme des Blutvolumens bei einer Reihe von Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz und Leberzirrhose) führt zur vermehrten Bildung von Renin und Aldosteron.

Klinik: je nach Grunderkrankung.

Diagnostik: Aldosteron und Renin erhöht, Hypokaliämie.
Therapie: Behandlung der Grundkrankheit, Ödemtherapie.

4.6 Nebennierenrindeninsuffizienz

▶ Synonym. NNR-Insuffizienz, Hypokortisolismus

Einteilung: Entsprechend der Ätiologie werden folgende Formen unterschieden:

- **primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison):** Diese meist autoimmunologisch bedingte Funktionsstörung der NNR führt abhängig vom Schweregrad zu einer Schädigung bzw. einem Ausfall aller drei Zonen der NNR (s. Tab. **H-4.1**). Entsprechend sind **alle NNR-Hormone** (Mineralo-, Glukokortikoide und Androgene) **vermindert** oder fallen komplett aus, **ACTH** ist reaktiv **erhöht**. Zu den Ursachen siehe Tab. **H-4.7**. Eine Reihe von Medikamenten, die die Kortisolsynthese beeinträchtigen (z. B. Ketoconazol, Metyrapon und Etomidat) oder dessen Metabolismus beschleunigen (z. B. Phenytoin, Barbiturate) können bei Patienten mit eingeschränkter Hypophysen-Nebennieren-Achse zu einer manifesten NNR-Insuffizienz führen. Die primäre NNR-akut (Addison-Krise; s. u.) und chronisch auftreten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-6), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.6 Nebennierenrindeninsuffizienz

▶ Synonym.

Einteilung: Man unterscheidet folgende Formen:

- **primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison):** Schädigung bzw. Ausfall aller drei Zonen der NNR (s. Tab. **H-4.1**) mit erhöhtem ACTH. Zu Ursachen siehe Tab. **H-4.7**. Symptomatik ab Zerstörung von ≥ 90 % der NNR. Bei Patienten mit eingeschränkter Hypophysen-Nebennieren-Achse können Medikamente eine manifeste NNR-Insuffizienz verursachen.

- **sekundäre bzw. tertiäre NNR-Insuffizienz:** Die sekundäre Form ist Folge eines ACTH-Mangels mit **ausschließlichem Kortisoldefizit**. Häufigste Ursache der **tertiären Form** ist die lang anhaltende Glukokortikoid-Gabe.

- **sekundäre bzw. tertiäre NNR-Insuffizienz:** Diese werden durch Störungen von Hypophyse bzw. Hypothalamus verursacht. Die **sekundäre Form** ist Folge eines ACTH-Mangels mit **ausschließlichem Kortisoldefizit** und wird z. B. durch Tumoren, Entzündungen, Metastasen oder das Sheehan-Syndrom (Hypophyseninsuffizienz infolge postpartaler Blutung und Nekrose der Hypophyse) ausgelöst. Häufigste Ursache der **tertiären Form** ist die lang anhaltende Gabe von Glukokortikoiden, die zu einer Abnahme der CRH- und damit der ACTH-Sekretion führt. Langfristig atrophieren hierdurch die Zonae fasciculata und reticularis der NNR. Weitere Ursachen sind z. B. Tumoren, infiltrative Erkrankungen, wie z. B. Sarkoidose oder Schädelbestrahlungen.

H-4.7

H-4.7 Ursachen und Symptome bei Morbus Addison

Ursachen	Häufigkeit (%)
Autoimmunadrenalitis	70
Nebennierentuberkulose	10–25
Adrenoleukodystrophie (nur Jungen und Männer)	selten
NNR-Metastasen (z. B. Mamma-, Bronchialkarzinom)	selten
Nebennierenbeteiligung bei Aids	selten
Aplasie oder Hypoplasie der NNR	selten
Symptome	**Häufigkeit (%)**
Muskelschwäche (Adynamie)	100
Gewichtsverlust	100
Appetitlosigkeit	100
Hyperpigmentierung der Haut (Mundschleimhaut, Handlinien an Handinnenflächen)	90
Hypotonie	90
Übelkeit und Erbrechen	80

▶ Merke.

▶ Merke. Die Mineralokortikoid-Sekretion ist bei der sekundären und tertiären Form normal, da diese Funktion weitgehend ACTH-unabhängig vorwiegend durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS (S. 854)) gesteuert wird.

Klinik: Symptome treten erst auf, wenn > 90 % der NNR zerstört sind. Die Symptomatik ist unterschiedlich stark ausgeprägt.

Klinik: Symptomatisch wird der Morbus Addison erst, wenn mind. 90 % der NNR zerstört sind. Abhängig von Dauer und Ausmaß der NNR-Funktionsstörung ist die Symptomatik unterschiedlich stark ausgeprägt (möglich sind asymptomatische Verläufe unter normalen Lebensbedingungen, aber auch unerwartet durch Belastung ausgelöste Addison-Krisen). Neben den in Tab. **H-4.7** dargestellten Symptomen klagen die Patienten über pseudoperitonitische Bauchschmerzen.

Diagnostik: Morbus Addison: Plasmakortisol erniedrigt, ACTH erhöht, Kortisol nach Gabe von Synacthen nicht stimulierbar. Bei sekundärer und tertiärer NNR-Insuffizienz ACTH vermindert oder nicht nachweisbar.

Diagnostik: Im Rahmen der Labordiagnostik finden sich eine metabolische Azidose mit Hypoglykämie und Hyperkalzämie (6 % d. F.). Der Mineralokortikoidmangel führt zu Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Beim Morbus Addison ist das Plasmakortisol erniedrigt, das ACTH erhöht. Nach ACTH-Gabe steigt das Kortisol nicht adäquat an. Bei der sekundären und tertiären NNR-Insuffizienz ist ACTH vermindert oder nicht nachweisbar. Im ACTH-Test (S. 820) sind bei Morbus Addison die Serumkortisolwerte (vor und 30 und 60 min nach i. v. Injektion von ACTH) erniedrigt.

Zur Abklärung der Ursache erfolgt ein Screening auf NNR-Autoantikörper und die bildgebende Diagnostik der Nebenniere. Bei V. a. zerebrale Prozesse CT bzw. MRT des Schädels.

Zur Abklärung der Ursache erfolgt ein Screening auf NNR-Autoantikörper und die bildgebende Diagnostik der Nebenniere (Sonografie, Abdomenleeraufnahme, CT, ggf. Angiografie zur Diagnostik von Karzinommetastasen). Bei V. a. zerebrale Prozesse ist ein CT bzw. MRT des Schädels indiziert.

Therapie: Glukokortikoid-Substitution analog zur Tagesrhythmik. Cave: Bei Belastungen Hydrokortisondosis anpassen! Bei Morbus Addison werden zusätzlich Mineralokortikoide gegeben. Bei Frauen mit Libidoverlust ggf. Androgensubstitution.

Therapie: Analog zur Kortisol-Tagesrhythmik werden Glukokortikoide substituiert (z. B. Hydrokortison 15 mg morgens und 10 mg am frühen Nachmittag). Wichtig ist, bei schweren Belastungen (z. B. fieberhafter Infekt, Operation oder Unfall) die Hydrokortisondosis in Abhängigkeit der Belastung auf das 2–10-Fache zu erhöhen. Bei Morbus Addison werden zusätzlich Mineralokortikoide in einer Dosis gegeben, die zur Normalisierung der Plasma-Renin-Aktivität führt (z. B. Fludrokortison 0,05–0,2 mg/d). Gegebenenfalls kann z. B. bei Frauen mit Libidoverlust eine Substitution mit DHEA sinnvoll sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Zur Prophylaxe einer Addison-Krise müssen alle Patienten geschult werden und einen Notfallausweis erhalten.

Prognose: Seit Kortison therapeutisch eingesetzt wird, ist die Lebenserwartung i. d. R. nicht eingeschränkt. Wichtig sind regelmäßige Kontrollen der Substitution.

4.6.1 Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise)

▶ Synonym. akute NNR-Insuffizienz, akuter Hypoadrenalismus

▶ Definition. Als Addison-Krise bezeichnet man eine akute lebensbedrohliche NNR-Insuffizienz.

Ätiologie: Auslösend können schwere, akute Belastungen bei unbekannter NNR-Insuffizienz oder eine unzureichende Erhöhung der Kortikoiddosis bei starker Belastung (z. B. Trauma, OP) und bekannter NNR-Insuffizienz sein. Ein plötzlicher Funktionsausfall der NNR durch einen NNR-Infarkt (z. B. bei Sepsis [Waterhouse-Friderichsen-Syndrom]) oder eine NNR-Blutung (z. B. bei Antikoagulanzientherapie) sind weitere Ursachen, ebenso wie das abrupte Absetzen einer chronischen Kortikoidtherapie.

Klinik: Zusätzlich zu den Symptomen der NNR-Insuffizienz (s. o.) ist die Addison-Krise durch eine akut auftretende progrediente Schwäche, Hypotonie bis zum (volumenrefraktären) Kreislaufschock, hohes Fieber, Oligurie und Exsikkose mit Dehydratation sowie Symptome der Bewusstseinstrübung (Somnolenz bis zum Koma) gekennzeichnet. Weitere Symptome sind Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Zeichen der Pseudoperitonitis.

Diagnostik: Als Folge des Hypokortisolismus sind im Plasma Kortisol erniedrigt und ACTH erhöht. Im Labor finden sich Hyponatriämie „trotz" Dehydratation, Hypoglykämie, Lymphozytose (Eosinophilie) sowie aufgrund der Hypovolämie eine Hyperkaliämie und ein Hämatokritanstieg. Bei Infektionsverdacht werden Blutkulturen abgenommen, für die Kortisol-, ACTH- und Aldosteron-Bestimmung ist Plasma sicherzustellen.

Therapie: Intensivmedizinische Überwachung, zu weiteren Therapiemaßnahmen siehe Tab. **H-4.8**. Zu beachten ist, dass mit Hydrokortison und nicht mit einem reinen Glukokortikoid (z. B. Dexamethason) substituiert wird. Eine Gabe von Mineralokortikoiden ist dann meist nicht notwendig. Nach der Krise wird Hydrokortison auf die Erhaltungsdosis von 15–30 mg/d reduziert.

▶ Merke. Sedativa bzw. Narkotika und K^+-haltige Infusionen sind kontraindiziert.

H-4.8 Therapiemaßnahmen bei Addison-Krise

Maßnahme	Dosierung
Sofortmaßnahmen vor Klinikeinweisung	
▪ zunächst Blutabnahme (für Kortisol-, ACTH- und Aldosteronbestimmung), anschließend	
▪ Injektion von Hydrokortison	200–300 mg über 24 h
▪ Flüssigkeitssubstitution zum Ausgleich der Hypovolämie: Infusion von 0,9 %iger NaCl- und 5 %iger Glukose-Lösung.	1–2 l
Maßnahmen in der Klinik	
▪ intensivmedizinische Überwachung	
▪ Flüssigkeitssubstitution (0,9 %ige NaCl-Lösung) entsprechend der Dehydratation (Messung des zentralen Venendrucks [ZVD])	≥ 3 l am ersten Tag
▪ Zusatz von Glukose nach Bedarf:	
▪ Glukose i. v., wenn Blutglukose < 70 mg%	▪ 20 g
▪ Hydrokortison per infusionem	▪ 50–100 mg alle 8 h
Maßnahmen nach Bedarf	
▪ Intubation, Schocktherapie, Antibiotika, Azidoseausgleich, Thromboembolieprophylaxe	

▶ Merke.

Prognose: Die Lebenserwartung ist i. d. R. nicht eingeschränkt (regelmäßige Kontrollen!).

4.6.1 Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise)

▶ Synonym.

▶ Definition.

Ätiologie: Auslösend können akute Belastungen bei unbekannter NNR-Insuffizienz oder unzureichende Kortikoiderhöhung bei starker Belastung und bekannter NNR-Insuffizienz sein. Weitere Ursachen sind NNR-Infarkt, -Blutung oder abruptes Absetzen einer chronischen Kortikoidtherapie.

Klinik: akut auftretende progrediente Schwäche, Hypotonie bis zum Kreislaufschock, Oligurie und Exsikkose sowie Symptome der Bewusstseinstrübung (Somnolenz bis zum Koma).

Diagnostik: Kortisol erniedrigt und ACTH erhöht. Hyponatriämie „trotz" Dehydratation, Hypoglykämie, Lymphozytose (Eosinophilie) sowie aufgrund der Hypovolämie Hyperkaliämie und ein Hämatokritanstieg.

Therapie: Intensivmedizinische Überwachung, zu weiteren Maßnahmen siehe Tab. **H-4.8**.

▶ Merke.

H-4.8

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.7 Inzidentalome der Nebennieren

▶ Definition.

Ätiologie: Es kann sich um hormoninaktive und -aktive, gut- oder bösartige Tumoren (die Mehrheit ist gutartig), um Tumoren der NNR oder des Nebennierenmarks handeln (Abb. **H-4.5**).

Diagnostik: klinische Untersuchung, Bestimmung der Metanephrine/Normetanephrine (Plasma/Urin), des Plasmarenins/Aldosterons und Dexamethason-Hemmtest (S. 820). Richtungsweisend können Hypertonie, Hypokaliämie und Stammfettsucht sein.

Therapie: Endokrin inaktive Tumoren werden bei Malignitätsverdacht und rascher Größenzunahme entfernt.

▶ Merke.

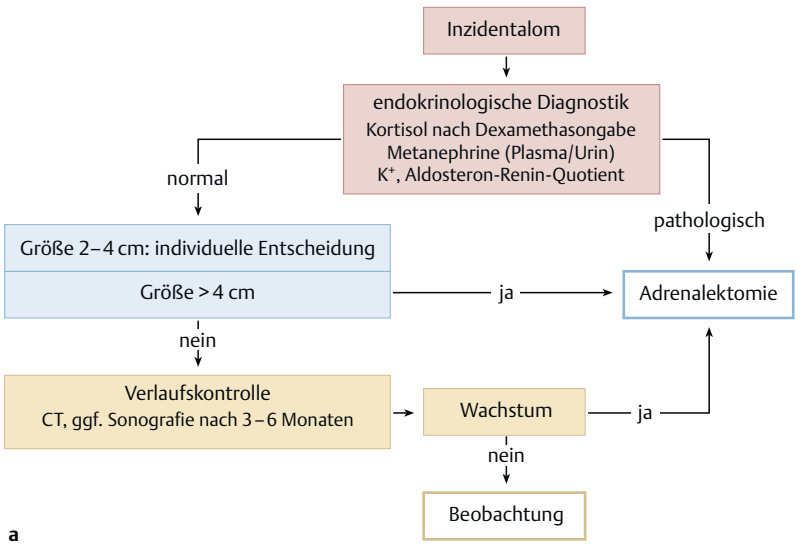
▶ Klinischer Fall.

▶ Definition. Zufällig im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik (Abdomensonografie, -CT oder -MRT) diagnostizierte Nebennierentumoren (bis zu 2 % der Patienten).

Ätiologie: Es kann sich um hormoninaktive (überwiegende Mehrzahl; z. B. Hyperplasien, Adenome) und -aktive (s. u.), gut- oder bösartige Tumoren (die große Mehrheit ist gutartig), um Tumoren der NNR oder des Nebennierenmarks handeln (Abb. **H-4.5**). Die Prävalenz eines klinisch stummen NNR-Karzinoms beträgt < 1/250 000, bei großen Tumoren mit einem Durchmesser > 6 cm allerdings 1/4 000.

Diagnostik: Die häufigsten endokrin aktiven Tumoren sind das aldosteronproduzierende Adenom, das Phäochromozytom und selten das glukokortikoidbildende Adenom. Zur Diagnostik sind daher neben einer sorgfältigen klinischen Untersuchung die Bestimmung von Serumkalium, der Metanephrine/Normetanephrine (Plasma/Urin), des Plasmarenins, des Aldosterons und ein Dexamethason-Hemmtest (S. 820) notwendig (Abb. **H-4.5**). Hypertonie, Hypokaliämie und Stammfettsucht können richtungsweisend sein.

H-4.5 Diagnostisch/therapeutisches Vorgehen bei Nebenniereninzidentalom (a) und mögliche Differenzialdiagnosen (b)



a

Differenzialdiagnostik des Nebenniereninzidentaloms

- Nebennierenrindenadenom
  - endokrin inaktiv
  - kortisolproduzierend
  - aldosteronproduzierend
  - androgenproduzierend
  - östrogenproduzierend
- noduläre Hyperplasie
- Phäochromozytom
- Ganglionneurom
- Karzinom (große, inhomogene, unilaterale Tumoren mit unregelmäßiger Abgrenzung, schnellem und invasivem Wachstum)
- Lipom
- Metastasen (z. B. Brust- oder Lungenkarzinom)
- seltenere Ursachen:
  - Hamartom
  - Myelolipom
  - Neurofibrom
  - Zyste

b

Therapie: Eine Indikation zur Entfernung endokrin inaktiver Tumoren besteht bei Malignitätsverdacht und bei rascher Größenzunahme von Tumoren mit ursprünglichem Durchmesser < 4 cm.

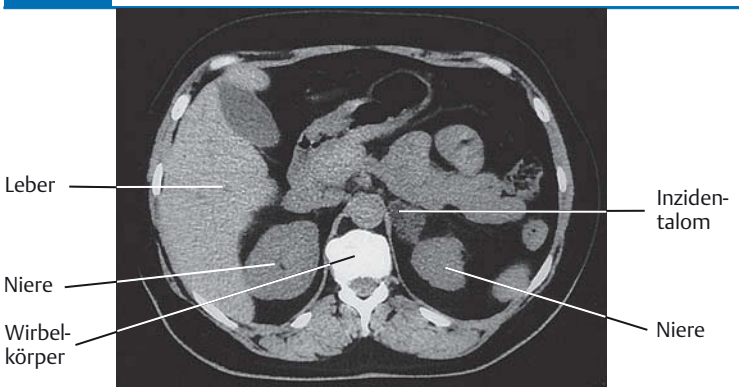
▶ Merke. Eine operative, meist endoskopische Entfernung ist indiziert bei hormonaktiven Tumoren, bei Malignomverdacht und bei Tumoren mit einem Durchmesser > 4 cm.

▶ Klinischer Fall. Bei der 55-jährigen Patientin war wegen unspezifischer abdominaler Beschwerden eine Abdomensonografie durchgeführt worden. Als Zufallsbefund wurde ein glatt begrenztes Adenom der linken Nebenniere entdeckt. Im CT betrug der maximale Durchmesser 3,4 cm. Es ergab sich kein Hinweis für eine endokrine Aktivität. Die Serumkonzentrationen von Natrium und Kalium sowie die Reninaktivität lagen im Normbereich. Kortisol war durch Dexamethason ausreichend supprimierbar, und im 24-h-Urin waren die Katecholamine nicht erhöht. DHEAS als Marker der NNR-Androgene lag ebenfalls im Normbereich. Eine Operationsindikation bestand daher nicht. Eine CT-Kontrolle nach ½ und nach 2 Jahren zeigte keine Größenzunahme (Abb. **H-4.6**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

H-4.6 Inzidentalom der Nebenniere



Glatt begrenztes Adenom der linken Nebenniere im CT.

4.8 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

▶ Definition. Meist autosomal-rezessiv vererbte NNR-Dysfunktion aufgrund einer Kortisol- und gelegentlich Mineralokortikoidsynthesestörung in Kombination mit einer vermehrten Androgensynthese.

Epidemiologie: Die Homozygotenhäufigkeit des 21-Hydroxylase-Defektes beträgt ca. 1 : 5 000–1 : 15 000, die Heterozygotenfrequenz ca. 1 : 40.

Ätiopathogenese: Zugrunde liegen unterschiedliche Enzymdefekte der Kortisolsynthese:

- **21-Hydroxylase-Defekt** (ca. 90 % d. F.) und **3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt** (selten): Folge sind 2 Formen des AGS mit unterschiedlicher klinischer Manifestation: das **adrenogenitale Salzverlustsyndrom** mit Störung der Kortisol- und Aldosteronsynthese (Virilisierung und Salzverlustsyndrom) und das **unkomplizierte AGS** nur mit Kortisolsynthesestörung und Virilisierung
- **11β-Hydroxylase-Defekt** (ca. 5 % d. F.): salzretinierende Form (Virilisierung und Hypertonie).

Folge der verminderten Kortisolsynthese ist eine vermehrte ACTH-Bildung mit der Folge einer NNR-Hyperplasie durch vermehrte Stimulation der NNR (kongenitale adrenale Hyperplasie = CAH). Bei Defekt der Mineralokortikoidsynthese führt die verminderte Aldosteronsekretion zum sog. Salzverlustsyndrom (s. u.). Da die Steroidsynthese gestört ist, werden aus den Hormonvorstufen vermehrt Androgene gebildet, die bei männlichen Betroffenen zur „Pseudopubertas praecox", bei weiblichen Patientinnen zur Virilisierung führen.

Verlaufsformen: Die **klassische Verlaufsform** manifestiert sich im Säuglingsalter. Bei der **„Late-onset-Form"** beginnt die Virilisierung der Mädchen trotz der biochemischen Veränderungen erst während der Pubertät, bei der **„Cryptic-Form"** kommt es trotz Enzymdefekt mit Hormonsynthesestörung nicht zur charakteristischen Symptomatik.

Klinik: Die vermehrte Androgenynthese führt bei Mädchen zu einer intersexuellen, bei Jungen zu einer isosexuellen Störung: Bei weiblichen Betroffenen resultiert ein **Pseudohermaphroditismus femininus**. Mädchen, die an der klassischen Form erkrankt sind, fallen bereits bei der Geburt durch ihr **intersexuelles äußeres Genitale** mit unterschiedlich stark ausgeprägter **Virilisierung** („Vermännlichung") auf. Als **Hirsutismus** (Abb. **H-4.7**) wird eine abnorme Vermehrung der androgenabhängigen Körperbehaarung vom männlichen Typ (z. B. an Oberlippe, Brust, Oberschenkelinnenseite) bei Frauen bezeichnet. Meist besteht eine **Klitorishypertrophie** mit möglicher Ausbildung einer Urogenitalrinne an der Ventralseite. Bereits im Kindesalter wächst die Geschlechtsbehaarung und der Körperbau wird männlich (z. B. durch Zunahme der Muskelmasse). Neben einer **tiefen Stimme** besteht eine **primäre Amenorrhö** und die **Brustentwicklung bleibt aus**. Das innere Genitale (Ovarien, Uterus) ist immer weiblich. Beim Jungen bleiben die Hoden trotz vorzeitiger Vermännlichung klein (**Pseudopubertas praecox**), da die Androgene die Sekretion der Gonadotropine hemmen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-4.6

4.8 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

▶ Definition.

Epidemiologie: Homozygotenhäufigkeit bei 21-Hydroxylase-Defekt ca. 1 : 5 000–1 : 15 000, Heterozygotenfrequenz ca. 1 : 40.
Ätiopathogenese: Enzymdefekte der Kortisolsynthese:

- **21-Hydroxylase-Defekt** (ca. 90 %) und **3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt** (selten): Klinisch 2 Formen: **adrenogenitales Salzverlustsyndrom** und **unkompliziertes AGS**
- **11β-Hydroxylase-Defekt** (ca. 5 % d. F.): salzretinierende Form.

Folge der verminderten Kortisolsynthese ist eine vermehrte ACTH-Bildung mit NNR-Hyperplasie (CAH). Bei Defekt der Mineralokortikoidsynthese führt die verminderte Aldosteronsekretion zum sog. Salzverlustsyndrom. Die Störung der Steroidsynthese führt zur vermehrten Bildung von Androgenen.

Verlaufsformen: Manifestation der **klassischen Form** im Säuglingsalter. **„Late-onset-Form":** Beginn der Virilisierung in der Pubertät, **„Cryptic-Form":** Enzymdefekt ohne charakteristische Symptomatik.
Klinik: Bei Mädchen intersexuelle, bei Jungen isosexuelle Störung. Bei Mädchen resultiert ein **Pseudohermaphroditismus femininus:** intersexuelles äußeres Genitale mit unterschiedlich stark ausgeprägter **Virilisierung** („Vermännlichung") und **Hirsutismus** (Abb. **H-4.7**). Bereits im Kindesalter wächst die Geschlechtsbehaarung und der Körperbau der Betroffenen wird männlich. Neben einer **tiefen Stimme** besteht eine **primäre Amenorrhö** und die **Brustentwicklung bleibt aus**. Das innere Genitale ist immer weiblich. Beim Jungen kommt es zur **Pseudopubertas praecox**.

H-4.7

H-4.7 **Adrenogenitales Syndrom (AGS)**



Hirsutismus bei einer 23-jährigen Patientin mit AGS.

Ohne Behandlung führt der Androgenexzess zu **Hochwuchs im Kindesalter** und **Kleinwuchs im Erwachsenenalter**. Charakteristisch bei **Salzverlustsyndrom** sind Gewichtsverlust und Erbrechen mit Hyperkaliämie und Hyponatriämie.

Diagnostik: Nachweis der übermäßig produzierten Hormonvorstufen. Weiterhin sind Androstendion und Testosteron erhöht.

Bei der „Late-onset-Form" ist 17α-OH-Progesteron basal gering erhöht und wird nach ACTH-Gabe überschießend sezerniert. Nachweis der „Late-onset" und der „Cryptic-Form" durch verstärkte Sekretion von 17α-OH-Progesteron nach ACTH-Gabe. Bei Kindern mit Salzverlustsyndrom sind die Plasma-Renin-Aktivität und ACTH erhöht, Serum-Kortisol ist erniedrigt.

Therapie: lebenslange Substitution von Glukokortikoiden mit individueller Dosisanpassung (Kontrolle der Virilisierung unter Vermeidung einer Cushing-Symptomatik bzw. Wachstumshemmung).

Prognose: gut bei adäquater Therapie.

Ohne Behandlung führt der Androgenexzess bei beiden Geschlechtern zu einer Beschleunigung des Körperwachstums und der Knochenreifung mit **Hochwuchs im Kindesalter** und **Kleinwuchs im Erwachsenenalter** (durch frühzeitigen Schluss der Epiphysenfugen). Charakteristisch für das **Salzverlustsyndrom** sind Gewichtsverlust und Erbrechen mit Hyperkaliämie und Hyponatriämie um den Beginn der 2. Lebenswoche.

Diagnostik: Neben charakteristischen klinischen Befunden wird die Diagnose durch Nachweis der übermäßig produzierten Hormonvorstufen gestellt. Beim 21-Hydroxylase-Defekt ist 17α-OH-Progesteron, beim 11β-Hydroxylase-Defekt 11-Desoxykortisol im Serum erhöht, ebenso Androstendion und Testosteron.
Bei der nichtklassischen („Late-onset-Form") des AGS ist 17α-OH-Progesteron basal gering erhöht und wird nach ACTH-Gabe überschießend sezerniert (bei heterozygoten Merkmalsträgern ist die Sekretion basal normal und erst nach ACTH-Gabe verstärkt). Die „Late-onset" und die asymptomatische („Cryptic-Form") werden durch verstärkte Sekretion von 17α-OH-Progesteron nach ACTH-Gabe nachgewiesen. Bei Kindern mit Salzverlustsyndrom ist die Plasma-Renin-Aktivität erhöht. Kortisol im Serum ist erniedrigt und ACTH erhöht. Mittels PCR und anschließender Sequenzanalyse kann molekulargenetisch eine Mutation im CYP21B-Gen nachgewiesen werden.

Therapie: Eine lebenslange Substitution von Glukokortikoiden (Patientenausweis!) mit individueller Anpassung der Hydrokortison-Dosis muss durchgeführt werden. Sie sollte so hoch sein, dass einerseits die Virilisierung nicht fortschreitet und andererseits keine Cushing-Symptomatik bzw. Wachstumshemmung auftritt. In der Regel werden insgesamt 15–25 mg/m^2 KOF/d Hydrokortison in 3 Einzeldosen und bei Salzverlustsyndrom zusätzlich 0,05–0,15 mg/m^2/d 9α-Fluorkortisol gegeben.

Prognose: Bei einer entsprechenden Behandlung ist die Prognose gut.

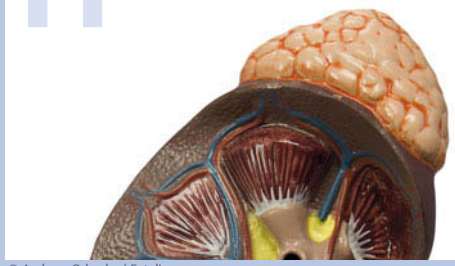
Internet-Links: www.endotext.org, www.glandula-online.de

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5 Nebennierenmark und pluriglanduläre Syndrome

5.1 Nebennierenmark 833
5.2 Pluriglanduläre Syndrome 838



© Andreas Odersky / Fotolia.com

*S. Fischli, R. Ziegler**

5.1 Nebennierenmark

5.1.1 Physiologische Grundlagen

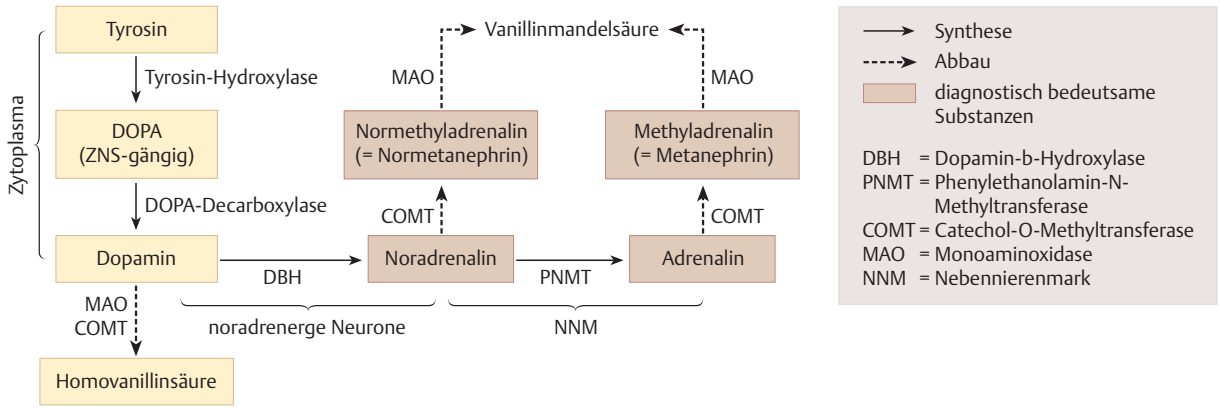
Aus **Tyrosin** entstehen über Dopa und Dopamin die Katecholamine **Noradrenalin** und **Adrenalin** (s. Abb. **H-5.1**). Noradrenalin ist der Transmitter des gesamten sympathischen Nervensystems sowie auch der Synapsen des Zentralnervensystems (ZNS). Die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin erfolgt im **chromaffinen Gewebe** des **Nebennierenmarkes** (NNM) sowie in den **extraadrenalen Paraganglien** (z. B. dem Zuckerkandl-Organ = Paraganglion am A.-mesenterica-inferior-Abgang).

5.1 Nebennierenmark

5.1.1 Physiologische Grundlagen

Die Katecholamine **Noradrenalin** und **Adrenalin** entstehen aus **Tyrosin** über Dopa und Dopamin (s. Abb. **H-5.1**). Die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin erfolgt im **chromaffinen Gewebe** des **NNM** und den **extraadrenalen Paraganglien**.

H-5.1 Synthese und Abbau der Katecholamine



5.1.2 Phäochromozytom/Paragangliom

5.1.2 Phäochromozytom/Paragangliom

▶ Synonym. Überfunktion des Nebennierenmarkes (Phäochromozytom) oder anderer chromaffiner, extraadrenaler Gewebe (Paragangliom).

▶ Synonym.

▶ Definition. Neuroendokrine Tumoren des chromaffinen Gewebes des NNM (80 %) oder anderer chromaffiner Gewebe (z. B. extraadrenale Paraganglien des thorakalen oder abdominalen Grenzstranges; s. o., ca. 20 %) mit autonomer Überproduktion von Katecholaminen.

▶ Definition.

Epidemiologie: Das Phäochromozytom ist eine seltene Erkrankung, bei ca. 0,1 % aller Hypertoniker ist eine Überfunktion des NNM ursächlich. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Der Erkrankungsgipfel liegt **zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr**.

Epidemiologie: selten, bei ca. 0,1 % aller Hypertoniker; Erkrankungsgipfel **30.–50. Lebensjahr**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Ca. **80 %** der Phäochromozytome sind **adrenalen Ursprungs,** von diesen sind ca. 90 % einseitig (häufiger rechts lokalisiert). Die Ursache der sporadischen Tumorbildung ist unbekannt, die familiären Formen weisen Gendefekte auf. Ursächlich z. B. bei **MEN 2a** (S. 840) (Sipple-Syndrom) ist ein Defekt des RET-Protoonkogens, beim **Von-Hippel-Lindau-Syndrom** ein vHL-Tumorsuppressorgen-Defekt. In 20 % der Fälle geht der Tumor von extraadrenalen sympathischen Ganglien aus (Paragangliom). Familiäre Paragangliomsyndrome, chromaffine Tumoren bei MEN Typ 2 und Phakomatosen sind häufiger bilateral, multifokal und maligne.

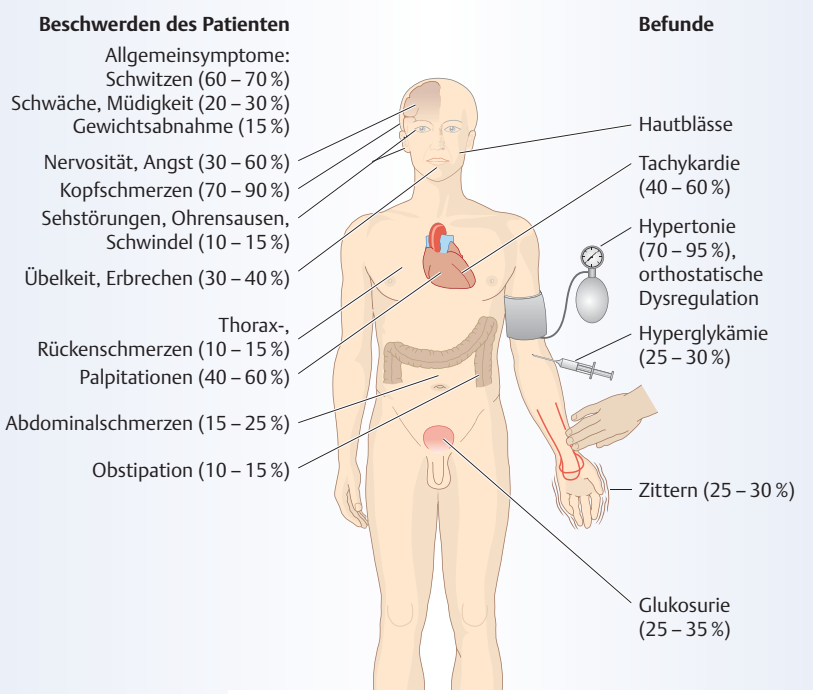
Ätiopathogenese: Ca. **80 %** der Phäochromozytome gehen vom **NNM** aus. Von diesen sind ca. 90 % einseitig, wobei die rechte Seite etwas häufiger betroffen ist als die linke. Bei familiären Formen finden sich häufiger beidseitige Manifestationen. Die Ursache der sporadischen Tumorbildung ist unbekannt, bei familiären Formen liegen Gendefekte vor. Auslösend für die **MEN 2a** (S. 840) (Sipple-Syndrom = familiär gehäuft auftretendes Phäochromozytom kombiniert mit C-Zell-Karzinom der Schilddrüse und anderen Abnormitäten) ist z. B. ein RET-Protoonkogen-Defekt, für die **Neurofibromatose von Recklinghausen** ein Defekt des NF-1-Gens. Verantwortlich für das **Von-Hippel-Lindau-Syndrom** ist ein Defekt des vHL-Tumorsuppressorgens. Auch im Rahmen seltener Erkrankungen wie der tuberösen Sklerose tritt das Phäochromozytom gehäuft auf. Einige Tumoren können auch weitere Peptide (z. B. Substanz P, Somatostatin, CRH, ACTH, Neuropeptid Y) sezernieren.
In 20 % der Fälle geht der Tumor von extraadrenalen sympathischen Ganglien aus (Paragangliome). Mutationen der Succinatdehydrogenase B/C oder D können zu familiären Paragangliomsyndromen führen. Familiäre Paragangliomsyndrome, chromaffine Tumoren bei MEN Typ 2 und Phakomatosen sind häufiger bilateral, multifokal und maligne.

Klinik: Prägung der Symptomatik durch das exzessiv produzierte Katecholamin (s. o.). Leitbefunde sind **Blutdruckkrisen**, **Palpitationen**, **Gewichtsverlust** und **Blässe** (Abb. **H-5.2**). **50 %** der Patienten leiden unter **paroxysmaler Hypertonie**, bei **50 %** liegt ein **Dauerhochdruck** vor. Gefäßschäden (Herzinfarkt, Schlaganfall) können der Diagnosestellung vorausgehen. Seltener sind Bradykardien. Anfallsauslösend können Stress, Nikotin, Narkosemittel oder mechanischer Druck auf das Abdomen wirken.

Klinik: Die typische Symptomatik wird von der Menge und Art des exzessiv produzierten Katecholamins bestimmt. Leitbefunde sind **Blutdruckkrisen**, **Palpitationen**, **Gewichtsverlust** und **Blässe** (periphere Vasokonstriktion; s. Abb. **H-5.2**). Verdächtig ist eine arterielle **Hypertonie** (Blutdruckspitzen bis zu 300 mm Hg). **50 %** der Patienten leiden unter einer **anfallsweise** auftretenden **paroxysmalen Hypertonie** (Blutdruckkrisen mit wechselnder Dauer der Hochdruckphasen von Minuten bis Stunden), bei **50 %** liegt ein **Dauerhochdruck** vor. Bei längerem Krankheitsverlauf kann die Hypertonie bereits zu Gefäßschäden geführt haben – Herzinfarkte und Schlaganfälle können der Diagnosestellung vorausgehen. Nach Gabe von β-Rezeptoren-Blockern kann sich eine paradoxe Hypertonie entwickeln, seltener sind Bradykardien. Triggerfaktoren für die Auslösung der klinischen Symptomatik sind die psychische Situation (v. a. Angst oder emotionaler Stress), Nikotin oder Narkosemittel sowie mechanischer Druck auf das Abdomen (z. B. durch Bauchpresse).
Begleiterscheinungen sind **starke, häufig klopfende Kopfschmerzen** (pulssynchron und rhythmisch) sowie **Übelkeit**, **Sehstörungen** und **Schweißausbrüche**. Seltener klagen die Patienten über Thorax- oder Bauchschmerzen. Aufgrund der blutzuckersteigernden (also kontrainsulinären) Wirkung der Katecholamine entwickelt sich bei einem kleineren Teil der Betroffenen ein **sekundärer Diabetes mellitus** (S. 694) mit den typischen Beschwerden.

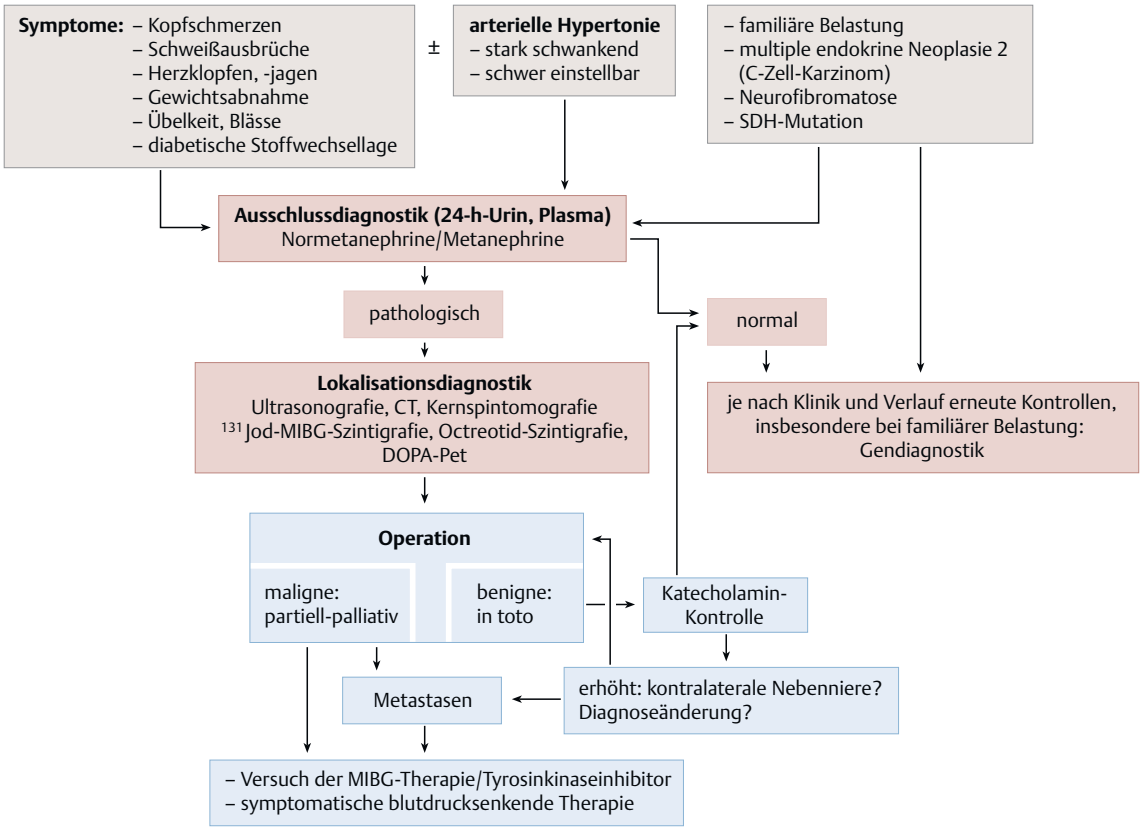
Begleiterscheinungen sind **starke, klopfende Kopfschmerzen**, **Übelkeit, Sehstörungen** und **Schweißausbrüche**. Seltener sind Thorax- oder Bauchschmerzen. Bei einigen Patienten entwickelt sich ein **sekundärer Diabetes mellitus** (S. 694).

H-5.2 Klinik bei Phäochromozytom



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-5.3 Diagnostisches/therapeutisches Vorgehen bei Phäochromozytom



Diagnostik: Neben der charakteristischen klinischen Symptomatik (s. o.) sind weitere Hinweiszeichen z. B. eine fehlende nächtliche Blutdrucksenkung in der 24-h-Blutdruckmessung, eine neu aufgetretene therapieresistente Hypertonie und paradoxe Blutdruckreaktionen nach Gabe von β-Rezeptoren-Blockern (z. B. im Rahmen operativer Eingriffe oder bei Anästhesie). Zum diagnostischen Vorgehen siehe Abb. **H-5.3**.

- **Blut- und Urinparameter:** Das zuverlässigste diagnostische Screening-Verfahren ist die **2-malige Bestimmung der Katecholaminmetaboliten (Metanephrine/Normetanephrine)** im angesäuerten 24-h-Urin oder im Plasma. Zu beachten ist, dass die Nichteinhaltung strenger Abnahmebedingungen (30–60 min Ruhelagerung des Patienten vor Blutabnahme) zu vermehrt falsch positiven Werten führt. Bei voll ausgebildetem Phäochromozytom sind die Metanephrine und Normetanephrine sowohl im **Plasma** als auch im **24-h-Urin** eindeutig erhöht. Bei starkem Hochdruck haben Normalwerte eine ausreichende Ausschlussbedeutung. Bedarfsweise muss die Diagnostik wiederholt bzw. ausgeweitet werden.

Bei Grenzwerten empfiehlt sich zur Bestätigung der **Clonidin-Hemmtest**: Nach Gabe von 300 µg p. o. des α_2-Sympathomimetikums fallen bei Gesunden oder Nicht-Phäochromozytom-Patienten (z. B. bei essenzieller Hypertonie) aufgrund der zentralen Hemmung des sympathischen Nervensystems die Katecholamine innerhalb von 3 h in den Normbereich ab.

Bei familiären Phäochromozytomformen, z. B. im Rahmen einer MEN (S. 838) oder SDH-Mutationen, wird eine **Gendiagnostik** durchgeführt.

- **Lokalisationsdiagnostik:** Zur morphologischen Untersuchung der Nebennieren eignen sich **Sonografie, Computer- (CT)** und **Kernspintomografie (MRT)**. Zumeist zeigt sich eine Vergrößerung der gesamten Nebenniere ohne Differenzierung zwischen Mark und Rinde. Eine wichtige Erweiterung des Spektrums der Lokalisationsdiagnostik sind die Szintigrafie mit **^{131}Jod-Metajodbenzylguanidin (MIBG)** zur Darstellung auch kleiner, extraadrenal lokalisierter Tumoren, die **Octreotid-Szintigrafie** bei malignem Phäochromozytom sowie die **Fluorodopamin-PET** bei okkultem Phäochromozytom. Auch neuere **nuklearmedizinische Verfahren (DOPA-PET)** kommen zum Einsatz.

Diagnostik: Hinweisend ist neben der charakteristischen Symptomatik (s. o.) z. B. das Ausbleiben der nächtlichen Blutdrucksenkung in der 24-h-Blutdruckmessung. Zum diagnostischen Vorgehen siehe Abb. **H-5.3**.

- **Blut- und Urinparameter:** Das zuverlässigste diagnostische Screening-Verfahren ist die **2-malige Bestimmung der Katecholaminmetaboliten (Metanephrine/Normetanephrine)** im angesäuerten 24-h-Urin oder im Plasma. Ist der Blutdruck am Tag der Testung normal, sind die Befunde in 10 % d. F. falsch negativ.

Bei Grenzwerten **Clonidin-Hemmtest:** Nach Gabe von 300 µg Clonidin p. o. normalisieren sich grenzwertige Katecholamine bei Gesunden oder Nicht-Phäochromozytom-Patienten innerhalb von 3 h.

Gendiagnostik bei familiären Phäochromozytomformen, z. B. MEN (S. 838) oder SDH-Mutationen.

- **Lokalisationsdiagnostik:** Geeignet zur morphologischen Untersuchung der Nebennieren sind **Sonografie, CT** und **MRT**. Hohen Stellenwert besitzt bei der Lokalisationsdiagnostik des extraadrenalen Phäochromozytoms die Szintigrafie mit **^{131}Jod-Metajodbenzylguanidin (MIBG)** bzw. neuere **nuklearmedizinische Verfahren**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

H-5.1 Differenzialdiagnose des Phäochromozytoms (nach Käser)

- primäre, arterielle (essenzielle) Hypertonie
- renovaskuläre Hypertonie
- endokrine Hypertonien (z. B. Conn-Syndrom)
- vasomotorische Krisen
- funktionelle, vegetative Störungen
- Panikstörung
- paroxysmale Tachykardie
- Angina pectoris
- orthostatische Hypotonie
- zerebrale Durchblutungsstörungen
- Migräne
- Menopause
- Gestationstoxikose
- Diabetes mellitus
- Hypoglykämie
- Hyperthyreose
- Karzinoid
- Cushing-Syndrom
- akutes Abdomen
- Cholelithiasis
- akute Porphyrie
- Bleiintoxikation
- Nahrungsmittelunverträglichkeit
- akute/chronische Infektionen
- Mastozytose
- Drogenabusus (z. B. Amphetamine, Kokain).

Differenzialdiagnose: siehe Tab. **H-5.1**.

Differenzialdiagnose: Die wichtigsten Krankheitsbilder mit ähnlicher Symptomatik sind in Tab. **H-5.1** dargestellt.

Therapie: Therapie der Wahl ist die laparoskopische (sofern dies nicht möglich ist, die konservativ operative) **Entfernung des Tumors** (**No-Touch-Technik!**). Bei unilateralem Phäochromozytom ist die **einseitige totale Adrenalektomie** indiziert, bei bilateralen Tumoren und bei MEN 2 die **bilaterale subtotale Adrenalektomie**.

Therapie: Therapie der Wahl ist die laparoskopische (sofern dies nicht möglich ist, die konservativ operative) **Entfernung des NNM-Tumors**. Zur Verhinderung einer Katecholamin-Ausschüttung muss unbedingt die sog. **No-Touch-Technik** angewandt werden. Bei unilateralem Phäochromozytom ist die **einseitige totale Adrenalektomie** indiziert. Bei bilateralen Tumoren und bei MEN 2 wird die **bilaterale subtotale Adrenalektomie** durchgeführt, um der Notwendigkeit einer lebenslangen Kortikoidsubstitution vorzubeugen.

► Merke.

► Merke. Bei Verlust der NNR-Funktion müssen nach beidseitiger Adrenalektomie zur Therapie eines iatrogenen Morbus Addison **Gluko- und Mineralokortikoide** substituiert werden. Da Katecholamine ausreichend im sympathischen System produziert und sezerniert werden, müssen sie auch beim Ausfall beider Nebennieren **nicht** dauerhaft substituiert werden (höchstens unmittelbar postoperativ).

Sicherheit und Operationsergebnis hängen von der **adäquaten Prämedikation** ab.

Die Sicherheit und das Ergebnis der Operation hängen, in leider oft unterschätztem Ausmaß, von der **adäquaten Prämedikation** ab. Mit der Tumorentfernung entfällt akut die Quelle der chronischen Vasokonstriktion, die zu einer gegenregulativen Vasodilatation führt. Ohne medikamentöse „Entwöhnung" (s. u.) droht der vasodilatative Kollaps.

► Merke.

► Merke. Die Operation eines Phäochromozytoms ohne Prämedikation mit α-Rezeptoren-Blockern stellt einen Therapiefehler dar, selbst wenn der Patient normoton sein sollte. Intraoperative, nicht beherrschbare Blutdruckabfälle können die Folge sein!

Medikament der Wahl ist **Phenoxybenzamin**. Nach Ansprechen der Alphablockade (Herzfrequenzanstieg) wird ggf. zusätzlich ein **β-Rezeptoren-Blocker** gegeben.

Medikament der Wahl ist der α-Rezeptoren-Blocker **Phenoxybenzamin**. Man beginnt einschleichend mit 10 mg und steigert in 1–2 Wochen auf Dosen von 60 oder 120 mg/d (abhängig vom Hochdruck bzw. dem Ausmaß der Katecholaminerhöhung). Sobald nach Ansprechen der Alphablockade nach einigen Tagen ein Herzfrequenzanstieg zu beobachten ist, wird ggf. zusätzlich ein **β-Rezeptoren-Blocker** (z. B. Propranolol; abhängig von der Frequenz 40–80 mg oder mehr) gegeben.

► Merke.

► Merke. Der β-Rezeptoren-Blocker darf nie ohne Alphablockade verabreicht werden, da ansonsten durch den Wegfall der über β-Rezeptoren vermittelten Vasodilatation starke Blutdruckanstiege resultieren können.

Perioperativ ist für Volumenersatz zu sorgen, bei Blutdruckkrisen Gabe von Nitroprussid-Na im Perfusor.

Aufgrund der dauerhaften Vasokonstriktion ist das Volumen des arteriellen und venösen Gefäßbettes reduziert, weshalb perioperativ auf einen ausreichenden Volumenersatz zu achten ist (Prophylaxe eines postoperativen Blutdruckabfalls). Bei Blutdruckkrisen kann zusätzlich Nitroprussid-Na (Nipruss) im Perfusor (10–200 µg/min i. v.) eingesetzt werden.

Bei **malignem metastasierendem Phäochromozytom** kann eine endogene **Strahlentherapie mit ^{131}I-MIBG** versucht werden. Voraussetzung: Tumor speichert ^{131}I-MIBG. Neuerdings werden Tyrosinkinaseinhibitoren als systemische Therapie erprobt. Eine externe Radiatio hat nur palliativen Charakter.

Wird ein **malignes Phäochromozytom** diagnostiziert, muss mit einer Metastasierung gerechnet werden. Sofern der Tumor ^{131}I-MIBG speichert, werden Metastasen gelegentlich bereits präoperativ durch die ^{131}I-MIBG-Szintigrafie aufgedeckt. Eine **Radionuklidtherapie mit ^{131}I-MIBG** kann versucht werden. Neuerdings werden ebenfalls Tyrosinkinaseinhibitoren als systemische Therapie erprobt. Die externe Bestrahlung hat bei schmerzhaften Metastasen lediglich palliativen Charakter.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Verlauf und Prognose: Bei frühzeitiger Diagnosestellung ist die Prognose des gutartigen Phäochromozytoms gut, da noch keine Gefäßschäden eingetreten sind und die gesunde Nebenniere die Aufgabe der entfernten übernimmt (Produktion der Steroidhormone). Die Prognose des malignen Phäochromozytoms ist schlecht.

Verlauf und Prognose: Die guten Aussichten auf Restitution bei Frühdiagnose und -therapie nehmen mit der Dauer des Hochdrucks ab. Die Prognose des malignen Phäochromozytoms ist schlecht.

► Klinischer Fall. Eine 47 Jahre alte, eher schlanke Frau, bei der über mehrere Jahre ein als essenziell angesehener Hochdruck nicht besonders konsequent behandelt worden war, wurde mit starkem und von ihr beängstigend empfundenem thorakalem Druckgefühl in die Klinik aufgenommen. Es wurde die Diagnose eines mittelgroßen Hinterwandinfarktes gestellt. Anamnestisch fanden sich keine Hinweiszeichen auf ein Phäochromozytom.
Bei der späteren nochmaligen Durchuntersuchung im Stadium der Stabilisierung (nach 3 Wochen) fiel eine rechtsseitig vergrößerte Nebenniere im Oberbauchsonogramm auf. Die daraufhin durchgeführte NNM-Funktionsdiagnostik im Labor ergab eine auf das 2 ½-Fache der Norm erhöhte Ausscheidung an Vanillinmandelsäure im 24-h-Urin, auch die Plasmakatecholamine waren erhöht. Nach Diagnosestellung eines Phäochromozytoms wurde beschlossen, bis zur ausreichenden Vernarbung des Herzinfarktes konservativ zu verfahren. Unter sorgfältiger Blutdruckkontrolle wurde die Patientin 5 Monate observiert, Blutdruckspitzen über 150 mm Hg systolisch wurden nicht beobachtet.
Im Rahmen der Operationsvorbereitung wurde die Patientin zur Einstellung auf das prätherapeutisch wünschenswerte hohe Niveau der Alpha- und Betablockade stationär aufgenommen: Mit 60 mg Phenoxybenzamin und 60 mg Propranolol wurde die Operation (rechtsseitige Adrenalektomie) komplikationslos durchgeführt. Histologisch fand sich ein 4 cm messender Tumor aus Zellnestern typischer chromaffiner Zellen in einem kapillarreichen Bindegewebe. Nunmehr 3 Jahre nach der Operation ist die Patientin normoton und beschwerdefrei.

► Klinischer Fall.

5.1.3 Dysautonomie

5.1.3 Dysautonomie

► Synonym. Unterfunktion des NNM und des sympathischen Systems, asympathikotones Syndrom, autonome Neuropathie

► Synonym.

Epidemiologie: Sehr seltenes Krankheitsbild, das v. a. bei früher gesunden Menschen, vorwiegend Männern jenseits des 50. Lebensjahres, auftritt.

Epidemiologie: sehr selten, v. a. bei Männern > 50.

Ätiopathogenese: Ursachen der sich entwickelnden **schweren orthostatischen Blutdruckregulationsstörung** können z. B. Entwicklungsdefekte, multiple Systematrophie und Degeneration des peripheren autonomen Nervensystems sein. Bei der Variante des **Shy-Drager-Syndrom** (bei beiden Geschlechtern nach dem 40. Lebensjahr) treten zusätzlich zur autonomen Insuffizienz extrapyramidale Symptome sowie zerebelläre, kortikobulbäre und kortikospinale Störungen auf. Die **familiäre Dysautonomie** (Riley-Day-Syndrom) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Form, die vorwiegend Ashkenasi-Juden betrifft. Eine sekundäre autonome Neuropathie kann beim Diabetes mellitus auftreten.

Ätiopathogenese: Es kommt zu **schweren orthostatischen Blutdruckregulationsstörungen**. Mögliche Ursachen sind Entwicklungsdefekte, Systematrophien und Degeneration des peripheren autonomen Nervensystems. Bei **Shy-Drager-Syndrom** treten zusätzlich zur autonomen Insuffizienz extrapyramidale Symptome auf. Die **familiäre Dysautonomie** betrifft v. a. Ashkenasi-Juden.

Klinik: Bei der reinen autonomen Insuffizienz prägen sich allmählich **körperliche Schwäche, Gewichtsverlust, Durchfallneigung, Hypogonadismus mit z. B. Libidoverlust** und **Blaseninkontinenz** aus. Beim Gehen resultieren durch einen ausgeprägten **orthostatischen Blutdruckabfall** Schwindelerscheinungen und Gangunsicherheit. Blässe, Schweißausbrüche und Tachykardie begleiten die Ereignisse. Beim Shy-Drager-Syndrom treten neurologische Ausfälle der o. g. Systeme hinzu.

Klinik: Körperliche Schwäche, Gewichtsverlust, Durchfallneigung, Hypogonadismus, Blaseninkontinenz begleiten schwere **orthostatische Insuffizienzerscheinungen**.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: In Verbindung mit der Klinik belegt das Verhalten des Noradrenalins im **Orthostasetest** (Schellong-Test) die Diagnose. Das Plasmanoradrenalin wird im Liegen und nach dem Aufstehen gemessen. Beim Gesunden kommt es zu einer Verdoppelung der Ruhewerte, bei der Dysautonomie bleibt dieser Anstieg aus. Differenzialdiagnostisch kommen z. B. konstitutionelle Hypotonien, Trainingsmangel oder Herzinsuffizienz in Betracht.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Beim **Orthostasetest** kommt es nach dem Aufstehen nicht zum Anstieg der Katecholamine. Differenzialdiagnosen sind z. B. konstitutionelle Hypotonie, Trainingsmangel, Herzinsuffizienz.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht möglich. „Milde" physikalische Maßnahmen (z. B. Stützstrümpfe, physikalische Therapie) sind wenig erfolgreich. Druckanzüge mit Verminderung des Volumens in der unteren Körperhälfte können Erleichterung verschaffen, sind jedoch lästig. Medikamentös können Metoclopramid oder Indometazin versucht werden, ggf. auch Mineralokortikoide (z. B. Fludrokortisonazetat; Cave: Hypokaliämie).

Therapie: Physikalische Therapie („Kreislauftraining") hilft kaum, Druckanzüge können nützlich sein, sind aber lästig. Medikamentös werden Metoclopramid oder Indometazin versucht, ggf. Mineralokortikoide.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Verlauf und Prognose: Infolge der Hypotonie frühzeitige Entwicklung einer Abhängigkeit von Fremdhilfe. Immobilisierung und Gefäßkomplikationen wie Thromboembolien sind Todesursachen.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist mäßig, infolge der Hypotonie wird der Patient von Fremdhilfe abhängig. Schwere Verläufe führen zur Immobilisierung, da der Patient außerhalb der liegenden Position kaum ohne Fremdhilfe existieren kann. Todesursache sind Folgen der Immobilisierung und Gefäßkomplikationen einschließlich Thromboembolien.

5.2 Pluriglanduläre Syndrome

Es handelt sich um endokrine Krankheitsbilder mit Beteiligung mehrerer Drüsen, verursacht durch eine übergeordnete Störung.

5.2 Pluriglanduläre Syndrome

Pluriglanduläre Syndrome sind endokrine Krankheitsbilder mit Beteiligung mehrerer Drüsen, die durch eine übergeordnete Störung verursacht werden. Man unterscheidet verschiedene Typen von **Überfunktionszuständen** sowie **kombinierte Organinsuffizienzen**.

5.2.1 Multiple endokrine Neoplasie (MEN)

▸ Synonym.

Seltene, autosomal-dominant vererbte Polyendokrinopathien mit Hormonexzess.

5.2.1 Multiple endokrine Neoplasie (MEN)

▸ Synonym. multiple endokrine Adenomatose (MEA), Störung des Amine Precursor Uptake and Decarboxylation Systems (APUDomatose).

MEN-Syndrome sind seltene, autosomal-dominant vererbte Polyendokrinopathien mit Hormonexzess, die sich in verschiedenen Organen manifestieren.

MEN Typ 1 (Wermer-Syndrom)

▸ Definition.

MEN Typ 1 (Wermer-Syndrom)

▸ Definition. In wechselnder Verteilung familiär gehäuftes Auftreten von Hypophysenadenomen (ca. 60 %), primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT, 60–90 % d. F.) und Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (ca. 75 %; Abb. **H-5.4**). Die jeweiligen Endokrinopathien manifestieren sich in unterschiedlicher zeitlicher Abfolge.

Epidemiologie: Prävalenz ca. 1 : 100 000.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt ca. 1 : 100 000.

⊙ H-5.4

⊙ H-5.4 **Komponenten der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN)**

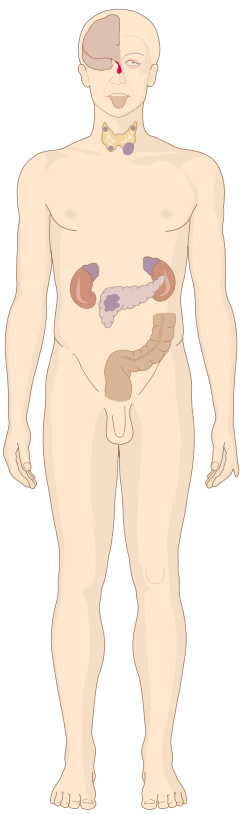
Typ 1: Wermer-Syndrom

Hypophysentumor: (60 %)
- Akromegalie
- zentrales Cushing-Syndrom
- Prolaktinom
- hormoninaktives Hypophysenadenom

primärer Hyperparathyreoidismus (> 90 %)

Pankreastumor: (75 %)
- Zollinger-Ellison-Syndrom = Gastrinom
- Insulinom
- VIPom
- Glukagonom

Rarität:
Nebennierenrindentumor
→ Cushing-Syndrom



Typ 2a: Sipple-Syndrom

primärer Hyperparathyreoidismus (10–20 %)

C-Zell-Karzinom (100 %)

Phäochromozytom (50 %)

Typ 2b: Gorlin-Syndrom

Marfan-Habitus (100 %)

Schleimhautneurome (Zunge, Konjunktiva) (100 %)

C-Zell-Karzinom (10 %)

Phäochromozytom (50 %)

selten: Megakolon

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiologie: Die MEN Typ 1 wird **autsomal-dominant** vererbt und beruht auf einer Genmutation im MEN-1-Gen (Menin-Gen), einem Tumorsuppressorgen auf Chromosom 11(q13). Das Marker-Gen (MEN-Gen) ist der molekulargenetischen Analyse zugänglich; es fungiert als Tumorsuppressorgen. Inzwischen sind über 400 Mutationen bekannt.

Ätiologie: Die MEN Typ 1 wird autsomal-dominant vererbt. Zugrunde liegt ein Defekt des Men-1-Gens auf Chromosom 11(q13).

▶ Merke. Als Merksatz der typischen Erkrankungen bei MEN 1 dient die englische Abkürzung „P-P-P“: **P**rimary Hyperparathyroidism, **P**ancreatic Tumors, **P**ituitary Tumors.

▶ Merke.

Klinik: Die Leiterkrankung beim MEN 1 ist der **pHPT**, der praktisch bei allen Patienten und meistens als erste Erkrankung auftritt. Symptomatisch wird die Erkrankung abhängig von der Manifestation der Einzelkomponenten. Benigne (z. B. pHPT) und maligne Endokrinopathien (z. B. Karzinoid) können gemischt vorkommen, dabei bestimmt der sich zuerst **manifestierende Überfunktionszustand** die **Leitsymptomatik** (Tab. **H-5.2**). Die Endokrinopathien können sowohl gleichzeitig als auch zeitlich getrennt auftreten (s. a. klinischer Fall).

Klinik: Die Leiterkrankung beim MEN 1 ist der **pHPT**. Die Symptomatik hängt von den Einzelkomponenten ab, benigne und maligne Endokrinopathien kommen gemischt vor. **Leitsymptomatik** abhängig von dem sich zuerst **manifestierenden Überfunktionszustand** (Tab. **H-5.2**).

H-5.2 Tumorbedingte Hormonstörungen und klinische Symptome bei MEN I

Tumorlokalisation	Hormone	klinische Symptome bzw. Endokrinopathie	Befund
Hypophyse	Wachstumshormon (STH)	Akromegalie (S. 746)	Erhöhung des jeweiligen Hormons (z. B. STH oder Prolaktin, Kortisol bei Morbus Cushing)
	ACTH	Morbus Cushing (S. 823)	
	Prolaktin	Amenorrhö, Galaktorrhö, auch asymptomatisch	
	endokrin inaktive Tumoren	Hypopituitarismus, Gesichtsfeldausfälle, auch asymptomatisch	
Nebenschilddrüse	Parathormon (PTH)	pHPT (S. 795) mit Hyperkalzämie-Symptomen (z. B. Polyurie, -dipsie, Übelkeit, Erbrechen), Urolithiasis, Pankreatitis, Ulcus pepticum	Koinzidenz von Hyperkalzämie und erhöhtem Parathormon
Pankreas	Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom (S. 686) (rezidivierende Ulzera)	stark erhöhte Gastrinwerte
	Insulin	Insulinom (S. 685): Whipple-Trias (Spontanhypoglykämie durch Nahrungskarenz, autonome und neuroglukopenische Symptome)	Hypoglykämien und Hyperinsulinismus
	VIP	Verner-Morrison-Syndrom (S. 687)	VIP erhöht
	Glukagon	Glukagonom-Syndrom (S. 687)	Serumglukagon > 300 pmol/l
	Serotonin	Karzinoid* (S. 549) bzw. -Syndrom	5-Hydroxyindolessigsäure im Urin erhöht
	funktionell inaktive Hormone	evtl. Symptome des lokalen Tumorwachstums	Bildgebung diagnoseweisend

* auch extrapankreatische Karzinoide (z. B. Bronchus/Thymus möglich)
Weitere Tumormanifestationen sind: Nebennierenrinden-Adenome, Lipome, Angiofibrome

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Diagnoseweisend sind erhöhte Hormone der jeweiligen Drüse sowie fehlende Supprimierbarkeit bei den Suppressionstests. Charakteristische Befunde zeigt Tab. **H-5.2**. Zur Labordiagnostik der einzelnen Endokrinopathien siehe jeweilige Kapitelabschnitte.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Charakteristische Befunde zeigt Tab. **H-5.2**. Zur Diagnostik der einzelnen Endokrinopathien siehe jeweilige Kapitelabschnitte.

▶ Merke. Bei Patienten mit endokrinen Tumoren (v. a. bei positiver Familienanamnese) sollte immer die Möglichkeit einer MEN bedacht und ggf. eine molekulargenetische Analyse veranlasst werden.

▶ Merke.

Nach Gennachweis bei bekannter hereditärer MEN Typ 1 sind regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchzuführen, um die Frühdiagnose vor Ausbruch von Krankheitserscheinungen zu ermöglichen. Eine ca. 50 %ige Manifestationswahrscheinlichkeit rechtfertigt einen größeren diagnostischen Aufwand. Die Identifikation des Gendefektes der betroffenen Familie ist die Voraussetzung für den Ausschluss der nicht betroffenen Familienmitglieder.

Nach Gennachweis bei bekannter hereditärer MEN Typ 1 sollte ein regelmäßiges Diagnostikprogramm erfolgen, um eine Frühdiagnose vor Ausbruch von Krankheitserscheinungen zu ermöglichen.

Therapie: Therapie der Wahl ist die chirurgische Intervention (s. Kapitel der jeweiligen Krankheitsbilder).

Therapie: chirurgische Intervention.

Verlauf und Prognose: Der Verlauf eines Indexfalles ist ungünstiger als die Verläufe nachfolgender familiärer Fälle, bei denen eine Frühdiagnose und auch Heilung (im Falle maligner Entitäten) möglich ist.

Verlauf und Prognose: Der Verlauf eines Indexfalles ist ungünstiger als die Verläufe nachfolgender familiärer Fälle.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

MEN Typ 2

MEN Typ 2

▶ Definition.

▶ Definition. Die MEN Typ 2 ist charakterisiert durch das Auftreten eines C-Zell-Karzinoms der Schilddrüse, Phäochromozytomen und primärem Hyperparathyreoidismus.

Einteilung: Man unterscheidet:
Typ 2a (Sipple-Syndrom): medulläres C-Zell-Karzinom (100 %) mit Phäochromozytom (50 %) und pHPT (10–20 %).
Typ 2b (Gorlin-Syndrom): Marfan-Habitus in Verbindung mit Neuromen von Mukosa und Megakolon. Ggf. gleichzeitiges Vorliegen von C-Zell-Karzinom oder Phäochromozytom.
FMTC-only: nur medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Einteilung: Man unterscheidet folgende Formen (s. a. Abb. **H-5.4**):
Typ 2a (Sipple-Syndrom; ca. 70 %): Kombination eines medullären C-Zell-Karzinoms (100 %) mit meist beidseitigem Phäochromozytom (50 %) und pHPT (10–20 %).
Typ 2b (Gorlin-Syndrom; ca. 10 %): äußerlich typischer Marfan-Habitus in Verbindung mit Neuromen von Mukosa (z. B. der Zunge) und Megakolon. Gleichzeitig liegt bei 10 % der Betroffenen ein C-Zell-Karzinom der Schilddrüse, bei 50 % ein Phäochromozytom vor.
Bei **FMTC-only** (= **f**amiliäres **m**edulläres **S**childdrüsen**k**arzinom; ca. 20 % der MEN-2-Fälle) manifestiert sich nur das medulläre Schilddrüsenkarzinom (100 % d. F.).

Epidemiologie: 5 % der Schilddrüsenmalignome sind C-Zell-Karzinome (25 % familiär).

Epidemiologie: 5 % der Schilddrüsenmalignome sind C-Zell-Karzinome; davon sind wiederum 25 % familiär.

Ätiopathogenese: Ursächlich für die MEN Typ 2 sind Punktmutationen im Bereich des extrazellulären Anteils des RET-Protoonkogens auf Chromosom 10q11.2. Die Vererbung ist autosomal-dominant.

Ätiopathogenese: Ursächlich für die MEN Typ 2 sind Punktmutationen im Bereich des extrazellulären Anteils des RET-Protoonkogens auf Chromosom 10q11.2. Innerhalb des RET-Protoonkogens sind mehrere Mutationen bekannt, die sich klinisch unterschiedlich manifestieren. Die Vererbung ist autosomal-dominant. Die Defekte bewirken eine Daueraktivierung des RET-Proteins mit der Folge einer C-Zell-Hyperplasie als Vorstufe des C-Zell-Karzinoms.

Klinik: Das C-Zell-Karzinom (S. 790) ist lange Zeit klinisch stumm, ein Spätsymptom sind **therapieresistente Durchfälle**. Das Phäochromozytom (S. 833) manifestiert sich durch **Hochdruckleiden**, der pHPT (S. 795) durch **Nierensteine**. **Marfan-Habitus** mit **Neuromen** z. B. an der Zunge (Abb. **H-5.5**) bei MEN Typ 2b.

Klinik: Das C-Zell-Karzinom (S. 790) bei MEN Typ 2a ist lange Zeit klinisch stumm (Hyperkalzitoninismus verursacht keine Symptome). Als Spätsymptom treten bei ⅓ der Patienten **therapieresistente Durchfälle** auf. Das Phäochromozytom (S. 833) manifestiert sich als **Hochdruckleiden**, der pHPT (S. 795) (selten) äußert sich durch **Nierensteine**. Der Typ 2b kann blickdiagnostisch festgestellt werden, wenn bei einem Kind oder Jugendlichen mit **Marfan-Habitus** gleichzeitig **Neurome** an der Zunge (Abb. **H-5.5**) oder z. B. auch unter der Conjunctiva bulbi vorliegen.

⊙ H-5.5 **MEN Typ 2b**



Schlanke Gesichtsform (Marfan-Habitus), wulstige Lippen und Neurome auf der Zunge.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Kalzitonin, später auch **CEA** erhöht.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Verlässlicher Tumormarker des C-Zell-Karzinoms ist das **erhöhte Kalzitonin**, später ist auch **CEA** (= carcinoembryonales Antigen) erhöht.
Bei MEN Typ 2a muss nach Diagnosestellung **einer** der Endokrinopathien (C-Zell-Karzinom, Phäochromozytom, pHPT) die Möglichkeit der Zweit- oder Dritterkrankung bedacht und bei klinischem Verdacht die entsprechende Labordiagnostik durchgeführt werden. Nur so kann bereits präklinisch eine Diagnose gestellt werden, um entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten. Die Identifizierung von Genträgern (genetisches Screening!) ist obligatorisch.

Nach Diagnosestellung **einer** der Endokrinopathien muss an die Möglichkeit der anderen gedacht werden. Nur so kann die Diagnose präklinisch gestellt werden, um entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Trägern eines Gendefektes muss eine **Untersuchung der Blutsverwandten** erfolgen, um Genträger frühzeitig therapieren zu können (z. B. Thyreoidektomie vor Manifestation des C-Zell-Karzinoms).

Differenzialdiagnostisch kann der Marfan-Habitus des Typs MEN 2b mit dem eigentlichen Marfan-Syndrom verwechselt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Therapie erfolgt chirurgisch durch komplette Thyreoidektomie und Metastasenresektion bei C-Zell-Karzinom. Durch Familien-Screening aufgedeckte Frühfälle im Kindesalter können bereits im Stadium der C-Zell-Hyperplasie (noch vor Karzinommanifestation) durch totale Thyreoidektomie geheilt werden. Auch das häufig beidseitige Phäochromozytom ist zu exzidieren. Beim pHPT des Typs 2a liegt meist eine Vierdrüsenerkrankung vor; Therapie der Wahl ist die 3½-Parathyreoidektomie.

Therapie: Die Therapie ist chirurgisch: komplette Thyreoidektomie und Metastasenresektion beim C-Zell-Karzinom, Entfernung eines Phäochromozytoms, beim pHPT 3½-Parathyreoidektomie.

Verlauf und Prognose: Bei sporadischen Fällen sowie beim Indexfall einer Familie ist selten eine Heilung möglich. Durch zahlreiche Operationen kann jedoch eine Lebensverlängerung erreicht werden (5-Jahres-Überlebensrate > 60 %). Bei betroffenen Familienangehörigen von C-Zell-Karzinom-Patienten ist durch Familien-Screening mittels Genanalyse eine Frühdiagnose und -therapie (Thyreoidektomie) mit der Aussicht auf Heilung möglich. Nach prophylaktischer Thyreoidektomie sind jährliche Kontrollen des Kalzitonins und des CEA indiziert, weiterhin wird ein jährliches Phäochromozytom-Screening empfohlen.

Verlauf und Prognose: Beim Indexfall einer Familie ist die Prognose des C-Zell-Karzinoms schlecht. Früh entdeckte familiäre Fälle haben eine sehr gute Aussicht auf Heilung.

► Klinischer Fall. Bei der Patientin fielen im Alter von 8 Jahren kleine polypenartige Höcker auf der Zunge auf, die exzidiert wurden. Histologisch wurde ein gutartiges Neurom diagnostiziert. Leider war den damals behandelnden Ärzten die morphologische Manifestation der MEN Typ 2b offenbar nicht bekannt, da keine Untersuchung der C-Zell-Funktion und keine Empfehlung der Schilddrüsenuntersuchung oder Langzeitüberwachung erfolgte.
Im Alter von 14 Jahren wurde unterhalb einer kleinen Struma rechts ein Lymphom entdeckt und exzidiert – es wurde eine C-Zell-Karzinom-Metastase diagnostiziert. Die Diagnose wurde durch das im Blut erhöhte Kalzitonin bestätigt. Ultrasonografisch fand sich im rechten Schilddrüsenlappen ein echoarmer, verdächtiger Bezirk. Daraufhin erfolgte eine totale Thyreoidektomie mit Neck Dissection der rechten Seite (unter den entfernten Lymphknoten waren mehrere befallen). Postoperativ fiel das Kalzitonin auf mäßig erhöhte Werte ab, das CEA war hoch normal.
In ½-jährl. Abständen wurden Kalzitoninbestimmungen, CEA-Messungen und Halssonografien durchgeführt. Nach 2 Jahren entstand der Eindruck zweier Lymphome rechtsseits in Kehlkopfhöhe. Durch Halsvenenkatheterisierung mit nachfolgender Kalzitoninbestimmung wurde ein Kalzitoningradient in diesem Bereich bestätigt. Bei der Operation fand sich C-Zell-Karzinom-Metastasengewebe. Postoperativ sank das Kalzitonin wieder ab, ohne jedoch normal zu werden. Die Beobachtungsstrategie wird unverändert fortgesetzt.

► Klinischer Fall.

5.2.2 Polyglanduläre Autoimmun-Syndrome (PAS)

► Synonym. multiglanduläre Autoimmun-Atrophien, polyglanduläre (Autoimmun-) Insuffizienz (PGI)

5.2.2 Polyglanduläre Autoimmun-Syndrome (PAS)

► Synonym.

► Definition. Autoimmunprozesse führen zur Insuffizienz mehrerer endokriner Organe (gleichzeitig oder nacheinander).

► Definition.

Man unterscheidet die sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte **juvenile Form** (Typ 1) von der häufig polygen vererbten **adulten Form** (Typ 2). Diese ist mit verschiedenen HLA-Haplotypen assoziiert und betrifft Erwachsene > 30 Jahre (v. a. Frauen). Bezeichnung einzelner Manifestationen vgl. Tab. **H-5.3**.

Man unterscheidet die **juvenile Form** (Typ 1; autosomal-rezessiv vererbt) von der **adulten Form** (Typ 2; häufig polygen vererbt).

► Merke. Häufiger sind periphere endokrine Organe betroffen, seltener die Hypophyse.

► Merke.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Labordiagnostik erstreckt sich auf die Ausschluss- oder Nachweisdiagnostik der klinisch verdächtigen endokrinen Drüsen. Wegweisend ist ebenfalls der Nachweis entsprechender, spezifischer **Auto-Antikörper** (vgl. Tab. **H-5.3**). Bei Autoimmunendokrinopathien sollte immer die Möglichkeit des Vorliegens eines PAS berücksichtigt werden. Zu beachten ist, dass sich die einzelnen Störungen im Lauf vieler Jahre manifestieren können. Bei Familien mit mehreren betroffenen Mitgliedern sind regelmäßig Kontrolluntersuchungen bzw. die Vorstellung der Familienmitglieder bei endokrinologisch erfahrenen Ärzten zu empfehlen.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Ausschluss- oder Nachweisdiagnostik der klinisch verdächtigen endokrinen Drüsen. Wegweisend ist ebenfalls der Nachweis entsprechender, spezifischer **Auto-Antikörper** (vgl. Tab. **H-5.3**). Bei Autoimmunendokrinopathien sollte immer die Möglichkeit eines PAS berücksichtigt werden. Bei Familien mit mehreren betroffenen Mitgliedern sollten regelmäßig Kontrolluntersuchungen erfolgen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Hormonsubstitution.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist nach Diagnosestellung gut.

Therapie: Hormonsubstitution entsprechend der ausgefallenen Hormonachsen. Spezifische Behandlung anderer assoziierter Erkrankungen (z. B. glutenfreie Diät bei Sprue).

Verlauf und Prognose: Nach Diagnosestellung ist die Prognose bei lebenslanger optimaler Substitution mit adäquater Überwachung gut.

H-5.3 Typen des polyglandulären Autoimmun-Syndroms

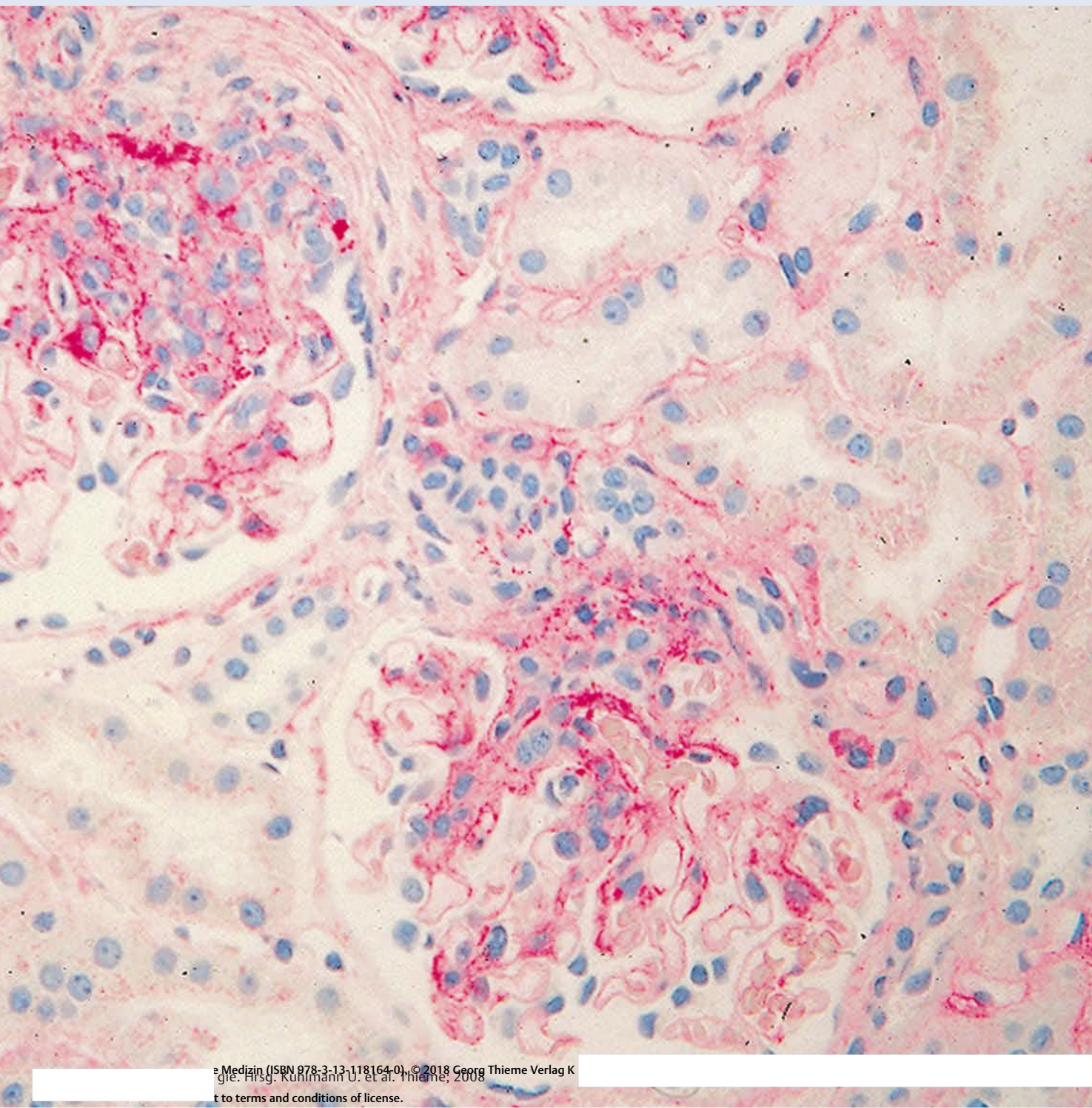
Typ	endokrine Erkrankung	Auto-Antikörper	nicht endokrine Erkrankung	Auto-Antikörper
1 juvenile Form	Hypoparathyreoidismus		chronisch-mukokutane Candidiasis	
	primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	Anti-21-Hydroxylase		
	primärer Hypogonadismus	evtl. Anti-Ovarial		
	Hashimoto-Thyreoiditis	Anti-TPO		
	Diabetes mellitus Typ 1	Anti-GAD/Anti-IA2		
2 adulte Form	primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	Anti-21-Hydroxylase	Sprue	Anti-Endomysium, Anti-Transglutaminase
	Autoimmunthyreopathie (Morbus Basedow/Hashimoto-Thyreoiditis)	TRAK/Anti-TPO	perniziöse Anämie	Anti-Magenparietalzellen, Anti-Intrinsic-Factor
	Diabetes mellitus Typ 1	Anti-GAD/Anti-IA2	Myasthenia gravis Vitiligo Alopecia areata Sjögren-Syndrom	Anti-Acetylcholinrezeptor
	primärer Hypogonadismus	evtl. Anti-Ovarial		

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Nephrologie

R. Veelken, T. Ditting



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K
gie. Hrsg. Kuhlmann U. et al. Thieme, 2008
t to terms and conditions of license.

1 Anatomie und Physiologie

1.1 Vorbemerkung: 845
1.2 Makroskopischer Aufbau 845
1.3 Blutversorgung 845
1.4 Aufgaben der Niere 846
1.5 Mikroskopischer Aufbau. 846
1.6 Hormone und Enzyme – Rolle für die Nierenfunktion 854



© krishnacreations / Fotolia.com

1.1 Vorbemerkung

Nephrologen behandeln Erkrankungen der Nieren und des ableitenden Harnsystems mit konservativen Therapien. Sie unterscheiden sich damit von Urologen, die eher chirurgisch intervenieren. In einzelnen Fällen wie bei Steinleiden und Blasenentzündungen kann es zu Überschneidungen zwischen den Disziplinen kommen.

1.1 Vorbemerkung

Vorbemerkung: Nephrologen behandeln konservativ, während Urologen eher chirurgisch intervenieren. Es kann jedoch zu Überschneidungen der Disziplinen kommen.

1.2 Makroskopischer Aufbau

Die Nieren liegen retroperitoneal in einer Fettkapsel. Die linke Niere findet sich in Höhe des 12. Brust- bis 3. Lendenwirbels, die rechte Niere (durch die Leber nach unten verschoben) etwa 4 cm tiefer. Beide Organe sind physiologischerweise 10–12 cm lang, 5–6 cm breit, 3–5 cm dick und wiegen ca. 120–200 g.

Das Nierenparenchym wird in 2 Anteile gegliedert: Außen liegt die **Nierenrinde**, nach innen erstreckt sich zum Hilus das **Nierenmark**. Das Nierenmark kann in ein äußeres und inneres Mark, das dem Nierenbecken anliegt, eingeteilt werden. Makroskopisch sehen wir im Nierenmark pyramidenartige Strukturen. 7–12 **Pyramiden** in jeder Niere weisen mit ihren Spitzen, den Papillen, nach innen auf die **Nierenkelche**, die zum **Nierenbecken** zusammenfließen.

Die Nierenrinde reicht zwischen den Markpyramiden in säulenförmigen Abschnitten bis hinab zum Nierenbecken (Abb. **I-1.1**).

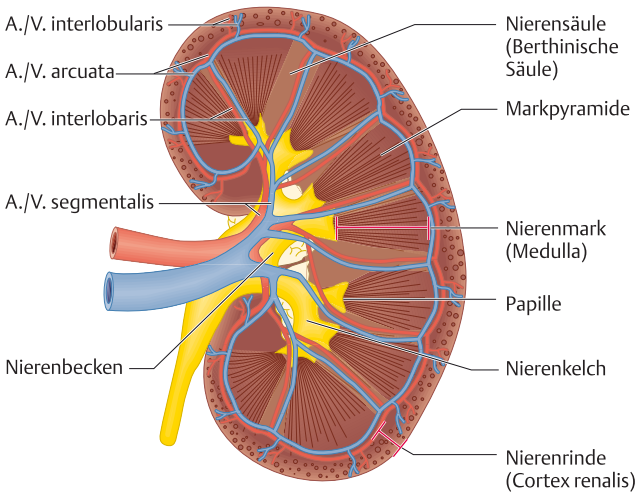
1.2 Makroskopischer Aufbau

Die Nieren liegen retroperitoneal. Sie sind 10–12 cm lang, 5–6 cm breit, 3–5 cm dick und wiegen ca. 120–200 g.

Das Nierenparenchym wird in **Nierenrinde** und **Nierenmark** mit äußerem und innerem Mark gegliedert. Im Mark jeder Niere liegen 7–12 **Pyramiden**, die mit den Papillen nach innen auf die **Nierenkelche** weisen, die zum **Nierenbecken** zusammenfließen.

Die Nierenrinde reicht in säulenförmigen Abschnitten bis zum Nierenbecken (Abb. **I-1.1**).

I-1.1 Makroskopischer Aufbau und Blutversorgung der Niere



I-1.1

1.3 Blutversorgung

Die Niere ist gut durchblutet; der arterielle Durchfluss durch beide Nieren beträgt ca. 1 l/min, das sind ca. 20 % des Herzminutenvolumens. Die **A. renalis** verzweigt sich meist am Hilus in 2 Äste (**Ramus anterior und posterior**). Aus dem vorderen Ast entspringen 4 Segmentarterien. Der hintere Ast versorgt 1 Segment an der Hinterseite der Niere. Insgesamt können damit 5 Nierensegmente unterschieden werden (anatomische Varianten sind nicht selten).

1.3 Blutversorgung

Die Nieren sind mit einem arteriellen Durchfluss von ca. 1 l/min gut durchblutet. Die **A. renalis** verzweigt sich in 2 Äste (**Ramus anterior und posterior**), aus denen 5 Segmentarterien entspringen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Aa. segmentales** teilen sich weiter in die **Aa. interlobares**. An der Basis der Pyramiden geben sie die bogenförmigen **Aa. arcuatae** ab, aus denen die **Aa. interlobulares** zu den Glomeruli ziehen (Abb. **I-1.1**).

Die Segmentarterien (**Aa. segmentales**) teilen sich weiter in die Interlobararterien (**Aa. interlobares**) und versorgen je 2 angrenzende Markpyramiden sowie die benachbarten Rindenbereiche. Sie ziehen entlang der Seiten der Pyramiden in Richtung Rinde, um an der Basis der Pyramiden die Bogenarterien (**Aa. arcuatae**) abzugeben, die „bogenförmig" an der Mark-Rinden-Grenze entlanglaufen. Aus ihnen entspringen die **Aa. interlobulares**, die schließlich als zuführende Gefäße zu den Glomeruli ziehen (Abb. **I-1.1**).

► Merke.

► Merke. Die größeren Gefäße (Aa. segmentales, interlobares, arcuatae) innerhalb der Niere zu kennen, ist klinisch von Bedeutung, da sie sich alle dopplersonografisch darstellen lassen und die Nierenperfusion somit zu beurteilen ist.

1.4 Aufgaben der Niere

1.4 Aufgaben der Niere

Die Niere erfüllt 3 Hauptfunktionen:
- Die **renale Ausscheidung** von **toxischen Endprodukten** des Stoffwechsels und Medikamenten
- **Homöostaseleistungen** zur Regulation von Wassergehalt und Ionenkonzentrationen im Körper
- **humorale Aufgaben** zur Produktion von Renin, aktivem Vitamin D_3, Erythropoetin (S. 855) und Prostaglandinen und Kininen.

Die Niere erfüllt 3 Hauptfunktionen
- Über die **renale Ausscheidung** werden potenziell **toxische Endprodukte** des Stoffwechsels, die aus unserer Nahrung stammen, wie auch viele Medikamente und deren Metaboliten aus dem Körper entfernt.
- Die **Homöostaseleistungen** der Niere beeinflussen das innere Milieu des Körpers, indem sie Wassergehalt und Ionenkonzentrationen (Natrium, Kalium, Wasserstoff sowie Kalzium, Phosphat und Chlorid) im Körper reguliert.
- **Humorale Aufgaben** der Niere führen zur Produktion von: **Renin**, **aktivem Vitamin D_3** (1,25 Dihydroxyvitamin), **Erythropoetin** (S. 855) und **Prostaglandinen und Kininen** (Letztere kontrollieren, neben weiteren Einflussfaktoren, die renale Hämodynamik [Weitstellung des afferenten Teils der glomerulären Gefäße], die Reninfreisetzung und die Natrium- und Salzausscheidung).

Störungen des renalen **Katabolismus von Peptiden** können zu Eiweißausscheidung führen.

Weiterhin kommt es zum **Katabolismus von Peptiden** in der Niere. Störungen dieser Funktion sind eine der Ursachen für pathologische Eiweißausscheidung durch die Niere.

1.5 Mikroskopischer Aufbau

1.5 Mikroskopischer Aufbau

1.5.1 Nephron

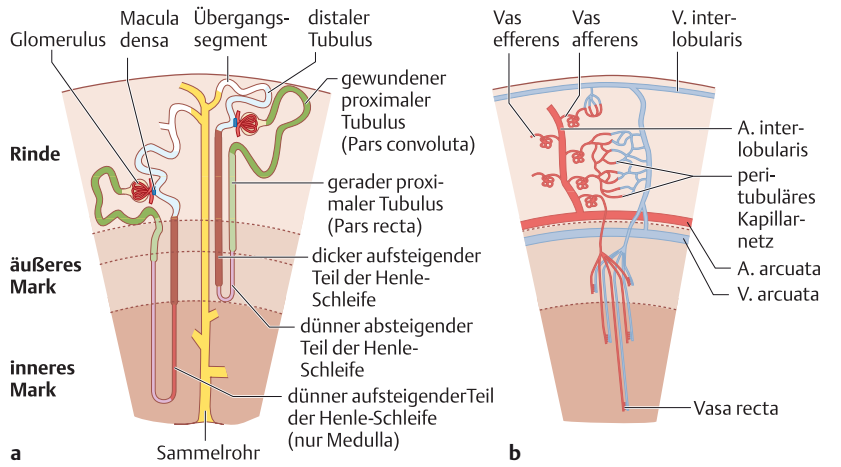
1.5.1 Nephron

In jeder Niere finden sich ca. 1 Mio. Nephrone bestehend aus den **Glomeruli** (S. 848) in der Rinde und den **Tubulussegmenten** in Rinde und Mark (Abb. **I-1.2**).

Die Basiseinheit der Niere ist das Nephron. In jeder menschlichen Niere finden sich ca. 1 Millionen Nephrone. Jedes Nephron besteht aus einem **Glomerulus** (S. 848) in der wasserundurchlässigen Bowman-Kapsel und **Tubulussegmenten** mit unterschiedlichen Aufgaben (Abb. **I-1.2**). Die Glomeruli finden sich nur in der Rinde, die Tubuli sowohl in der Rinde als auch im Mark.

⊙ I-1.2

⊙ I-1.2 **Aufbau (a) und Blutversorgung (b) der kortikalen und juxtaglomerulären Nephrone**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Es lassen sich 3 Formen von Nephronen unterscheiden: **Äußere kortikale Nephrone** (30 % aller Nephrone) mit kurzen Tubulusabschnitten, die nur wenig in den äußeren Anteil der Medulla eindringen, **juxtamedulläre Nephrone** (10 % aller Nephrone) mit langen Tubulusabschnitten, die bis in die Papillen absteigen, sowie **mittkortikale Nephrone** mit langen oder kurzen Tubulusabschnitten (60 % aller Nephrone). Die unterschiedliche Größe der Nephrone hängt von der Länge der Henle-Schleifen ab (s. u.).

Der **Primärharn** (S. 848) wird gebildet, indem zunächst Plasma über den Glomerulus ultrafiltriert wird. Der Primärharn wird darauf in den Tubuli über Reabsorption und in geringerem Ausmaß durch Sekretion von Flüssigkeit, Elektrolyten und anderen Stoffen modifiziert. Die verschiedenen Tubulussegmente übernehmen dabei unterschiedliche Aufgaben.

Der **proximale Tubulus** (S. 850), der den größten Anteil an Natrium und Wasser rückresorbiert, geht an der Grenze zwischen Rinde und Mark in den absteigenden Anteil der Henle-Schleife über.

Die **Henle-Schleife** (S. 850) – das wichtigste Element, um zu konzentrieren und hypertonen Urin zu bilden – ist nicht immer von gleicher Länge.

- Die äußeren **kortikalen Nephrone** haben nur **kurze Henle-Schleifen**, die nicht in die innere Medulla hinabziehen. Der aufsteigende Anteil besteht nur aus dicken Zellen, die aktiven Natriumtransport ermöglichen, um die Funktion der Henle-Schleife aufrechtzuerhalten.
- An den **juxtamedullären Nephronen** finden sich nur **lange Henle-Schleifen**, die bis in die Papille reichen. Der aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife dieser Nephrone besteht in der inneren Medulla nur aus einem dünnen Anteil ohne Möglichkeit, aktiv Stoffe transportieren zu können. Erst im äußeren Mark sehen wir wieder dicke gestreckte Segmente, deren Aufbau und Funktion sich nicht von den dicken Tubuli der kortikalen Neurone unterscheidet.
- Die mittkortikalen Nephrone haben je zur Hälfte kurze oder lange Henle-Schleifen.

> ▶ Merke. Juxtamedulläre Nephrone tragen in viel höherem Ausmaß als kortikale Nephrone zur Wasserrückresorption bei. Kortikale Nephrone sind stärker an exkretorischen und regulativen Aufgaben der Niere beteiligt.

Der distale gewundene Anteil des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife führt an einer Stelle wieder zum Glomerulus des Nephrons zurück. Er legt sich an die afferente und efferente Arteriole an. In diesem Bereich wurden spezialisierte Zellen ausgebildet, die den **juxtaglomerulären Apparat** (S. 852) bilden: die **Macula-densa-Zellen** im Tubulussegment, sowie **juxtaglomeruläre Zellen** im Glomerulusgefäß. Über den **distalen Tubulus** und die **Sammelrohre** (S. 853) fließt der Harn zum Nierenbecken.

Gefäßversorgung

Das zuführende Gefäß **(Vas afferens)** des Glomerulus entspringt aus einer **A. interlobularis**. Gefäße, die aus den Glomeruli hinausziehen **(Vasa efferentia)**, versorgen mit immer noch sauerstoffreichem Blut Tubuli und Nierengewebe über spezialisierte Kapillarnetze: Aus den **kortikalen Glomeruli** gelangt das Blut in das **peritubuläre Kapillarnetz** der Rinde, das die kortikalen Tubuli umspinnt (Abb. **I-1.2**).

Aus den **juxtamedullären Glomeruli** entspringen die Gefäße zur Versorgung des Marks. Diese kapillaren Gefäße, **Vasa recta,** ziehen oft ganz bis zur Papillenspitze, um dann in umgekehrter Richtung wieder aufzusteigen. Es gibt zahlreiche Querverbindungen zwischen ab- und aufsteigendem Schenkel. Die besondere Gefäßarchitektur des Marks ist von großer funktioneller Bedeutung für die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung. Über das **Gegenstromprinzip** erzeugt die Niere zur Papillenspitze hin einen erheblichen osmotischen Gradienten (S. 849), der „ausgewaschen" würde, wäre das Mark mit einem normalen Kapillarnetz versorgt (die steigende Osmolalität zur Papillenspitze hin würde sich mit einem nicht gegenläufig orientierten Kapillarnetz nicht ausbilden, da die Träger der interstitiellen Osmolalität (in erster Linie NaCl und Harnstoff) sich nicht anreichern, sondern fortgeschwemmt würden, somit die gesamte Medulla die gleiche Osmolaliät wie das Blut hätte).

Es gibt 3 Formen von Nephronen: **Äußere kortikale Nephrone** mit kurzen Tubulusabschnitten, **juxtamedulläre Nephrone** mit langen Tubulusabschnitten und **mittkortikale Nephrone** mit langen oder kurzen Tubulusabschnitten.

Der **Primärharn** wird durch Plasmaultrafiltration im Glomerulus gebildet. In den Tubuli kommt es dann zur Reabsorption von Flüssigkeit und Elektrolyten.

Der **proximale Tubulus** resorbiert den größten Anteil an Natrium und Wasser und geht in die Henle-Schleife über.

Die **Henle-Schleife** kann unterschiedlich lang sein und stellt den Konzentrationsgradienten für die Harnkonzentrierung bereit:

- Die äußeren kortikalen Nephrone haben nur kurze Henle-Schleifen.
- An den **juxtamedullären Nephronen** finden sich nur **lange Henle-Schleifen**, die bis in die Papille reichen.
- Die mittkortikalen Nephrone haben zur Hälfte kurze oder lange Henle-Schleifen.

▶ Merke.

Der distale Anteil der Henle-Schleife führt zum **juxtaglomerulären Apparat** (S. 852) mit **Macula-densa-Zellen** im Tubulussegment und **juxtaglomerulären Zellen** im Glomerulusgefäß. Über den **distalen Tubulus** und die **Sammelrohre** (S. 853) fließt der Harn zum Nierenbecken.

Gefäßversorgung

Das **Vas afferens** entspringt aus einer **A. interlobularis**. Die **Vasa efferentia** versorgen Tubuli und Nierengewebe über spezialisierte Kapillarnetze (Abb. **I-1.2**).

Aus den **juxtamedullären Glomeruli** entspringen die markversorgenden **Vasa recta** mit ab- und aufsteigenden Schenkeln. Über das **Gegenstromprinzip** erzeugt die Niere zur Papillenspitze hin einen erheblichen osmotischen Gradienten (S. 849).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Im Mark nimmt die **Hypoxie des Gewebes zur Papillenspitze** hin zu, da Sauerstoff von den arteriellen zu den venösen Vasa recta diffundieren kann. Daher sind im **inneren Mark keine tubulären Zellen** zu finden, die Sauerstoff verbrauchen. Selbst die Zellen des proximalen Tubulus und der aufsteigenden Henle-Schleife **im äußeren Mark** sind nur **eben ausreichend mit Sauerstoff versorgt** und bei Perfusionsminderung besonders gefährdet → akute Tubulusnekrose (S. 890).

Der Aufbau des medullären Kapillarnetzes bringt aber auch ein gravierendes Problem mit sich: Im Mark nimmt eine gewisse **Hypoxie des Gewebes zur Papillenspitze** immer mehr zu, da Sauerstoff in der Medulla überall frei von den arteriellen zu den venösen Vasa recta diffundieren kann. Dies dürfte ein Grund sein, warum im **inneren Mark** und im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife **keine tubulären Zellen** zu finden sind, die unter Sauerstoffverbrauch aktiv Stoffe transportieren können, sondern nur dünne Segmente mit flachem Epithel. Selbst die Zellen des proximalen Tubulus und des dicken Anteiles der aufsteigenden Henle-Schleife **im äußeren Mark**, die aktiv Natrium und andere Stoffe aus dem Tubuluslumen in das Interstitium schleusen, sind unter physiologischen Bedingungen nur **eben ausreichend mit Sauerstoff versorgt**. Vermindert sich die renale Perfusion zu stark, sterben Zellen besonders in diesen Tubulussegmenten ab → akute Tubulusnekrose (S. 890).

Glomerulus

Das Kapillarknäuel liegt in der **Bowman-Kapsel**, deren äußeres Blatt das Nierenkörperchen umschließt. Die **spezialisierten Zellen des inneren Blattes der Bowman-Kapsel** heißen **Podozyten** und bilden das **Epithel der Glomeruluskapillaren** (Abb. **I-1.3**).

Die **Endothelien der glomerulären Kapillaren** sind besonders durchlässig und besitzen eine dicke Basalmembran. Die Kapillaren sind teilweise von Mesangiumzellen umschlossen, die durch Kontraktion die Filtrationsoberfläche verringern können.

Primärharnbildung: Pro Minute fließen ca. 500–800 ml Plasma durch die Glomeruli (renaler Plasmafluss). 90–120 ml/min werden dabei filtriert (glomeruläre Filtrationsrate, GFR). Täglich werden **180–200 l Primärharn** gebildet.

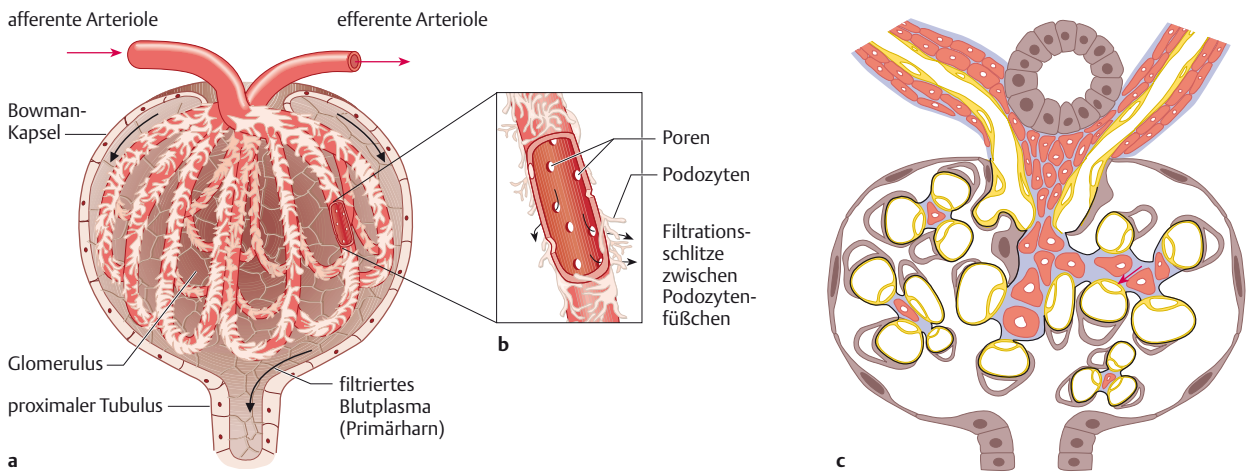
Glomerulus

Das Kapillarknäuel liegt in der **Bowman-Kapsel**. Die Bowman-Kapsel besitzt 2 Schichten. Das äußere Blatt der Bowman-Kapsel umschließt das gesamte Nierenkörperchen. Die **spezialisierten Zellen des inneren Blattes der Bowman-Kapsel** werden als **Podozyten** bezeichnet. Die Podozyten (Fußfortsätze) verzweigen sich stark. Dadurch entsteht eine Schlitzmembran, die vollständig die Basalmembran der Glomeruluskapillaren von der Außenseite bedeckt. Die **Podozyten** bilden somit das **Epithel der Glomeruluskapillaren**, dessen Basalmembran mit der Basalmembran der Gefäßendothelien breit verschmilzt (Abb. **I-1.3**).

Die **Endothelien der glomerulären Kapillaren** sind stark gefenstert und somit stärker durchlässig als andere Endothelien des Gefäßsystems. Sie besitzen eine relativ dicke Basalmembran, der mechanische Barrierefunktionen zugeschrieben werden. Die Kapillaren sind im Inneren des Glomerulus und am Gefäßpol auch außerhalb teilweise von Mesangiumzellen umschlossen. Diese Zellen können bei Kontraktion die Filtrationsoberfläche der Glomeruluskapillaren verringern.

Primärharnbildung: Zwischen innerem und äußerem Blatt der Bowman-Kapsel entsteht ein schmaler Spalt, über den der filtrierte Anteil des Blutplasmas in den sich anschließenden proximalen Tubulus strömt. Pro Minute fließen ungefähr 500–800 ml Plasma durch die Glomeruli (renaler Plasmafluss). 90–120 ml/min (20 % des Plasmaflusses) werden dabei filtriert (glomeruläre Filtrationsrate, GFR). So werden täglich **180–200 l Primärharn** gebildet. Davon werden 80–90 % bereits in den proximalen Tubuli rückresorbiert.

I-1.3 Der Glomerulus



a Übersichtsschema eines Glomerulus mit Lage der **afferenten und efferenten Arteriole**.
b Detailzeichnung zu den **Poren im Endothel** und **Filtrationsschlitzen** zwischen den Podozytenfüßchen (sie spielen eine wichtige Rolle für die Bildung des Primärharns und die Proteinselektivität der glomerulären Kapillaren).
c Schematische Querschnittszeichnung: Die kapillaren Endothelzellen können in direkten Kontakt (roter Pfeil) mit dem Mesangium treten, da die Basalmembran (dünne schwarze Linie) die Kapillargefäße nicht vollständig umgibt, sondern die Gefäßwand der glomerulären Kapillaren teilweise über Mesangiumzellen gebildet wird (Hinweis für die enge morphologische und funktionelle Verbindung von glomerulären Kapillaren und Mesangium). Epitheliale Zellen (äußeres und inneres Blatt der Bowman-Kapsel) (braun), Endothelzellen (gelb), Mesangiumzellen (rot), Matrix (blau).

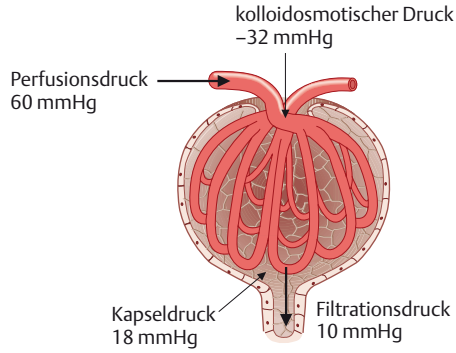
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Einflüsse auf den Filtrationsdruck: Als entscheidend für die **Filtrationsleistung** der Niere erweist sich die **Druckdifferenz zwischen Kapillaren und Bowman-Kapsel**, die sich im Wesentlichen aus dem **arteriellen Perfusionsdruck** und dem **kolloidosmotischen Druck** zusammensetzt (Abb. **I-1.4**).
Die Filtrationsleistung der Glomeruli wird **humoral** unterstützt. Prostaglandine stellen die afferente Arteriole im Glomerulus weit, Angiotensin II wirkt etwas stärker im efferenten als im afferenten Gefäßabschnitt. Diese Effekte bewirken, dass sich der bestmögliche Filtrationsdruck im Glomerulus einstellt.

Einflüsse auf den Filtrationsdruck: Entscheidend für die renale **Filtrationsleistung** ist die **Druckdifferenz zwischen Kapillaren und Bowman-Kapsel**, die sich aus **arteriellem Perfusionsdruck** und dem **kolloidosmotischem Druck** zusammensetzt (Abb. **I-1.4**). Die Filtration wird **humoral** durch Prostaglandine und Angiotensin II unterstützt.

I-1.4 **Angaben der Größenordnungen zu den verschiedenen Druckgradienten, die den glomerulären Filtrationsdruck beeinflussen**



I-1.4

▶ Merke. Medikamente wie nichtsteroidale Antiphlogistika, die Prostaglandine inhibieren und Hemmstoffe von Angiotensin II (z. B. ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptoren-Blocker) können daher die glomeruläre Hämodynamik nachhaltig beeinflussen.

▶ Merke.

- **Physiologisch:** Während der Passage durch den Glomerulus nimmt der Perfusionsdruck praktisch nicht ab. Da aber Ultrafiltrat abgepresst wird, das Plasmaproteine in den Kapillaren zurücklässt, steigt während der Kapillarpassage kontinuierlich die Albuminkonzentration und somit der kolloidosmotische Druck in den Glomeruluskapillaren. Damit sinkt der effektive Filtrationsdruck und erreicht schon auf halber Länge der Glomeruluskapillare den Wert Null (Filtrationsgleichgewicht). Über die verbleibende Länge des Glomerulus wird nicht mehr filtriert.
- **Pathologisch:** Kommt es zu Albuminverlust über die Niere, kann sich das Bild ändern: Die geringere Albuminkonzentration führt schon primär zu einem viel geringeren kolloidosmotischen Druck, der erst gegen Ende der intraglomerulären Kapillargefäße so stark angestiegen ist, dass es zu einem Filtrationsgleichgewicht zwischen renalem Perfusiondruck und kolloidosmotischem Druck in den Glomeruli kommen kann. Dies führt im Allgemeinen nicht zu einer dauerhaften glomerulären Hyperfiltration, kann aber dafür sorgen, dass trotz pathologisch veränderter Glomeruli eine beinahe normale glomeruläre Filtrationsleistung zu bestehen scheint, die bei Ausgleich des Albumindefizites zurückgeht, somit den tatsächlichen krankhaften Zustand mit eigentlich geminderter Filtrationsleistung demaskieren würde. Eine solche Situation findet sich beim nephrotischen Syndrom.

- **Physiologisch:** Während der Passage durch den Glomerulus nimmt der Perfusionsdruck nicht ab. Durch Ansteigen des kolloidosmotischen Druckes sinkt jedoch der effektive Filtrationsdruck schon auf halber Kapillarlänge auf Null (Filtrationsgleichgewicht).

- **Pathologisch:** Renaler Albuminverlust bewirkt erst am Kapillarende ein Filtrationsgleichgewicht. Dadurch kann trotz pathologisch veränderter Glomeruli eine beinahe normale GFR zu bestehen scheinen, die bei Ausgleich des Albumindefizites zurückgeht. Diese Situation findet sich beim nephrotischen Syndrom.

Proteinselektivität: Die Endothelzellen wie auch die Epithelzellen (Podozyten) der glomerulären Kapillaren sind maßgeblich in die Proteinselektivität des glomerulären Filtrationsprozesses eingebunden. 2 Umstände tragen dazu bei:
- Die Kapillarwand besitzt eine **ladungsabhängige, elektrostatische Barriere**. Diese ist vorrangig den innen gelegenen Endothelzellen und der glomerulären Basalmembran zuzuschreiben. Durch ihre negative Ladung verhindert sie den Durchtritt anionischer Proteine.
- Die zweite Barriere ist eine Größenbarriere. Sie wird den Schlitzdiaphragmen zugeschrieben, die sich zwischen den Fußfortsätzen der (die Kapillaren von außen umkleidenden) Podozyten befinden.

Moleküle mit einem Molekulargewicht (MW) **> 80 kD passieren den glomerulären Filter** normalerweise gar **nicht**. **Albumin** (**MW 67 kD**) wird aufgrund seiner Größe und seiner negativen Ladung ebenfalls **fast komplett zurückgehalten**. Täglich werden etwa 150–200 mg Albumin filtriert. Davon werden wiederum ca. 90 % tubulär rückresorbiert (nur 15–20 mg/d erscheinen im Endharn). **Niedermo**

Proteinselektivität: Die glomerulären Endothel- und Epithelzellen sind in die Proteinselektivität der glomerulären Filtration eingebunden. Eine **ladungsabhängige, elektrostatische Barriere** der Kapillarwand verhindert den Durchtritt anionischer Proteine. Eine Größenbarriere entsteht durch Schlitzdiaphragmen zwischen den Podozyten.

Moleküle > 80 kD passieren den glomerulären Filter i. d. R. **nicht**. Auch **Albumin** (**67 kD**) wird **fast komplett zurückgehalten**. **Niedermolekulare Proteine** (**10–45 kD**) wer-

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

ne zwischen **10 und 45 kD** werden mit einer Rate filtriert, die zwischen 1–80 % der GFR liegt (ca. 98 % werden im proximalen Tubulus rückresorbiert, nur 50–80 mg/d erscheinen im Endharn).

► Merke.

► Merke. Die normale Gesamt-Eiweißausscheidung im Urin liegt < 150 mg/d. Dabei sind etwa 10–15 % des Eiweißes Albumin, 40–50 % kleinmolekulare Eiweiße und 40–50 % Tamm-Horsfall-Protein (wird im distalen Tubulus produziert und sezerniert).

Eine **Schädigung der podozytären Schlitzmembran** führt zu **unselektiver Proteinausscheidung** und zur Progression von Niereninsuffizienzen.

Eine **Schädigung oder Veränderung der podozytären Schlitzmembran** führt nicht nur zu einer **unselektiven Proteinausscheidung**, sondern beeinflusst unabhängig davon wahrscheinlich die Progression von Niereninsuffizienzen: Podozyten produzieren nicht nur Bestandteile der glomerulären Basalmembran, sondern sezernieren auch Enzyme, um die extrazelluläre Matrix zu modifizieren. Es wird daher vermutet, dass Podozyten die glomeruläre Basalmembran, der sie aufliegen, bei Proteinurie enzymatisch beschädigen.

Proximaler Tubulus

Im proximalen Tubulus (s. Abb. **I-1.2**) werden **80 % der Flüssigkeit des Primärharns rückresorbiert**.
Die Epithelzellen im proximalen Tubulus sind reich an Mikrovilli. Der Flüssigkeitsrückstrom ist abhängig von einem aktiven Natriumtransport aus dem Tubuluslumen in das Blut, der über Na^+/K^+-ATPase aufrechterhalten wird (Tab. **I-1.1**).

Proximaler Tubulus

Der proximale Tubulus ist das Arbeitssegment des Tubulussystems (s. auch Abb. **I-1.2**), in dem **80 % der Flüssigkeit des Primärharns rückresorbiert** werden.
Kennzeichnend für den proximalen Tubulus sind Epithelzellen im Lumen, die eine hohe Anzahl von Mikrovilli ausgebildet haben (→ intraluminale Rückresorptionsfläche erhöht). Flüssigkeit wird in der Pars convoluta in die peritubulären Kapillaren rückresorbiert. Dieser Flüssigkeitsrückstrom ist abhängig von einem aktiven Natriumtransport aus dem Tubuluslumen in das Blut, der über Na^+/K^+-ATPase aufrechterhalten wird. Der aktive basolaterale Natriumtransport ermöglicht luminal den passiven Eintritt von Flüssigkeit und Stoffen in die tubulären Epithelzellen (Tab. **I-1.1**).

I-1.1 Rückresorption aus dem proximalen Tubulus

Bestandteile des Primärharns	rückresorbierter Anteil aus dem Primärharn	Anmerkungen
NaCl, H_2O	ca. 75 %	Isotonische Rückresorption: die Flüssigkeit, die den Tubulus verlässt, hat die gleiche Osmolarität wie das glomeruläre Ultrafiltrat.
Glukose und Aminosäuren	100 %	Rückresorption sekundär über Kotransporter, die vom transtubulären Natriumgradienten abhängen.
Kalium	ca. 65 %	
Harnstoff	ca. 50 %	
Phosphat	ca. 80 %	Parathormon reduziert im proximalen Tubulus die Rückresorption von Phosphat, fördert somit die Phosphatausscheidung. Gleichzeitig steigert allerdings PTH die Aufnahme von Phosphat aus dem Darm und die Freisetzung aus dem Knochen. Unter physiologischen Bedingungen ändert sich der Serumphosphatspiegel daher nicht.

Henle-Schleife

Sie dient der **Wasserrückresorption** in den **absteigenden Schenkeln**. Bei Wasserdiffusion in das Niereninterstitium verbleiben osmotisch wirksame Partikel in steigender Konzentration im Lumen (Abb. **I-1.5**). Damit Wasser diffundieren kann, muss also im renalen Interstitium die Osmolarität in Richtung Papillen zunehmen.

Der **Gegenstrommechanismus** sorgt dafür, dass effektiv Wasser rückresorbiert wird, eine hohe interstitielle Osmolarität entsteht und **am Ende der Henle-Schleife** der **Urin hypoton** ist.

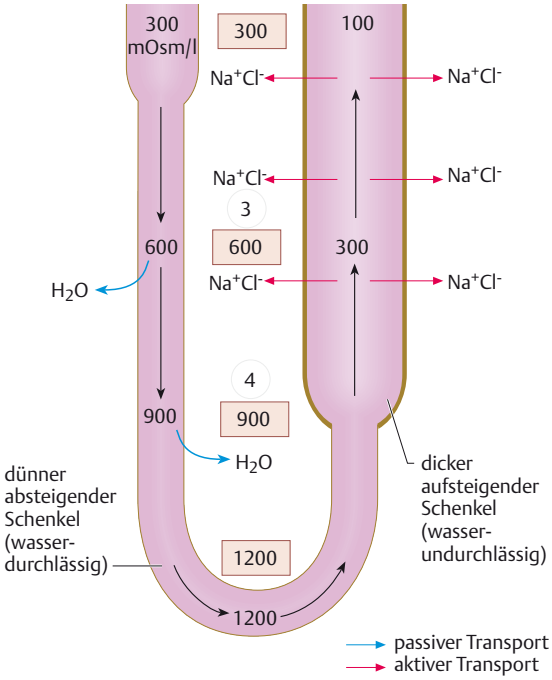
Henle-Schleife

Sie dient hauptsächlich dazu, **Wasser rückzuresorbieren**. Die **absteigenden Schenkel der Henle-Schleife**, die gerade in Richtung der Nierenpapillen ziehen, sind sehr gut durchlässig für Wasser. Diffundiert Wasser (H_2O) entlang dieses Tubulussegments in das Niereninterstitium, verbleiben osmotisch wirksame Partikel in steigender Konzentration im Lumen zurück (Abb. **I-1.5**). Wasser kann daher über die gesamte Länge des absteigenden Schenkels der Henle-Schleife nur dann diffundieren, wenn auch im renalen Interstitium die Osmolarität in Richtung Nierenpapillen ständig zunimmt. Dies ist durch die in Abb. **I-1.5** gezeigten Mechanismen möglich.
Im aufsteigenden Anteil der Henle-Schleife sinkt die luminale Osmolarität wieder, da nun statt Wasser nur osmotisch wirksame Teilchen, insbesondere Natrium und Chlorid, in das Interstitium rückresorbiert werden. Dadurch wird zum einen eine hohe interstitielle Osmolarität errreicht, zum anderen ist **am Ende der Henle-Schleife** ein **hypotoner Urin** entstanden. Die Interaktion der verschiedenen Anteile der Henle-Schleife wird auch als **Gegenstrommechanismus** bezeichnet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-1.5 Passive Wasserdiffusion und aktiver NaCl-Transport in das Interstitium an kortikalen Henle-Schleifen (ohne dünnen aufsteigenden Anteil)



Der kontinuierliche Entzug von Flüssigkeit aus dem Lumen des wasserdurchlässigen Henle-Segments führt dazu, dass an der Spitze der Henle-Schleife intraluminal eine sehr hohe Konzentration osmolar wirksamer Teilchen, besonders in Form von NaCl, entsteht. Tritt nun die Tubulusflüssigkeit in den aufsteigenden dicken Schenkel der Henle-Schleife ein, der aktiv NaCl in das renale Interstitium transportieren kann, stehen besonders viele Na^+- und Cl^--Ionen zum aktiven Transport dort zur Verfügung, wo sie am dringendsten gebraucht werden, um die hohe Osmolarität aufrechtzuerhalten: in der Nähe der Spitzen der **kortikalen** Henle-Schleifen. Fließt Flüssigkeit den aufsteigenden Anteil der Henle-Schleife entlang, wird nach und nach die Konzentration von Na^+- und Cl^--Ionen absinken, weniger in das Interstitium transportiert werden können, dessen Osmolarität dadurch langsam abnimmt. In diesen Bereichen wird aber auch eine geringere Osmolarität benötigt, um die Diffusion von Wasser aus dem absteigenden Anteil der Henle-Schleife aufrechtzuerhalten: Da aus dem absteigenden Schenkel noch nicht so viel Flüssigkeit in das Interstitium übergetreten ist, kann die Teilchenkonzentration innerhalb des Tubuluslumens noch nicht so stark ansteigen. Die intraluminale Osmolarität ist somit noch nicht so hoch wie im Bereich der Spitze der Henle-Schleife. Wasser diffundiert daher schon bei geringerer interstitieller Osmolarität aus dem absteigenden Schenkel.

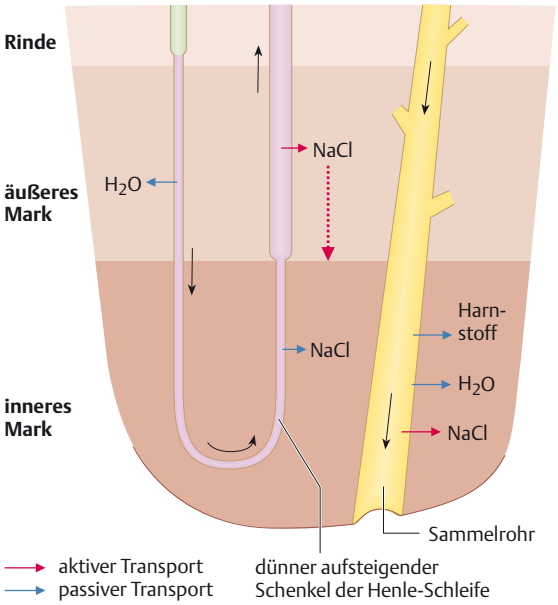
Die **dünnen Anteile des aufsteigenden Schenkels** der **medullären** Henle-Schleife haben keine Möglichkeit zu einem aktiven Transport osmotisch wirksamer Partikel wie Na^+ und Cl^-. Hier kann es aber trotzdem zu einer Flüssigkeitsrückresorption über die langen Nephrone im Nierenmark kommen (Details s. Abb. **I-1.6**).

Die Kenntnisse der oben geschilderten komplexeren physiologischen Vorgänge sind wichtig, um zu verstehen, warum es nach **schwerem Nierenversagen** zu einer ersten polyurischen Erholungsphase kommt: das Nierenmark wurde ausgewaschen, die verschiedenen Gradienten, die zur Flüssigkeitsresorption führen, müssen sich erst wieder aufbauen. Dies dauert im Allgemeinen nicht länger als 6 Tage. Länger fortbestehende Polyurien sind meist iatrogen, durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr induziert. Werden Infusions- oder Trinkmengen in dieser Situation zügig schrittweise reduziert, stellt sich in der Regel Normurie ein.

In den **dünnen Anteilen des aufsteigenden Schenkels** der **medullären** Henle-Schleife gibt es keinen aktiven Na^+- und Cl^--Transport (s. Abb. **I-1.6**).

Bei **schwerem Nierenversagen** kommt es zur polyurischen Erholungsphase, weil die Gradienten für die Flüssigkeitsresorption über ca. 6 Tage wieder aufgebaut werden müssen. Längere Polyurien sind meist durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr induziert.

I-1.6 Osmotische Vorgänge im dünnen aufsteigenden Teil der Henle-Schleife



Ionen werden über die dicken Anteile der aufsteigenden Segmente der kortikalen und juxtamedullären Henle-Schleifen in das Interstitium transportiert, durch den papillär gerichteten Blutstrom der Vasa recta werden sie auch in die Medulla gespült und lassen somit auch dort die interstitielle Osmolarität ansteigen. Zusätzlich werden in gewissem Umfang auch Natrium und Chloridionen über das Sammelrohrsystem direkt in die Medulla transportiert. Antidiuretisches Hormon (ADH) führt nicht nur dazu, dass über Wasserkanäle (Aquaporine) Wasser in das Interstitium eindringen kann, sondern ermöglicht auch, sekundär Harnstoff über die Sammelrohre in das Nierenmark zu diffundieren, womit es zu einem weiteren Anstieg der medullären Osmolarität kommt. Hohe Harnstoffkonzentrationen in der Medulla begünstigen schließlich den **passiven** Transport von Na^+- und Cl^--Ionen aus dem dünnen Anteil des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleifen in das medulläre Interstitium: Hohe medulläre Harnstoffkonzentrationen führen zu starker Diffusion von Wasser aus dem absteigenden Schenkel der langen medullären Henle-Schleifen. Im dünnen aufsteigenden Anteil steigt dadurch die Natrium- und Chloridkonzentration kräftig an: Natrium und Chlorid diffundieren als Folge in das Interstitium.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Distaler Tubulus

Der distale Tubulus (Abb. **I-1.2**) **reabsorbiert 5 % der gesamten gefilterten Na^+-Menge** über die Na^+-K^+-ATPase. **Aldosteron** erhöht die Na^+- und Cl^--Resorption sowie die K^+- und H^+-Sekretion.
Die Na^+-Resorption ist bei höheren Natriummengen erhöht.

Wird die Na^+-Resorption durch **Schleifendiuretika** inhibiert, steigt die Resorption im distalen Tubulus drastisch an. Es kommt zur **tubulären Hypertrophie** und einer adaptiven Erhöhung der Na^+-K^+-ATPase-Aktivität. Bei nachlassender Wirkung von Schleifendiuretika helfen Thiaziddiuretika.

Der distale Tubulus trägt zur **Urinverdünnung** bei. Durch Na^+-Resorption ohne Wasserdiffusion nimmt die Osmolarität der tubulären Flüssigkeit ab.

Juxtaglomerulärer Apparat

Die Autoregulation der glomerulären Filtration beruht auf einem **vasodilatatorischen Feedback-Mechanismus** des Vas afferens und einem **vasokonstriktorischen** des Vas efferens.

Die Mechanismen reagieren auf die **Zusammensetzung der Flüssigkeit im distalen Tubulus**. Sie werden als **tubuloglomeruläres Feedback** bezeichnet.

Der **juxtaglomeruläre Apparat** (Abb. **I-1.7**) besteht aus einem **Abschnitt des distalen Tubulus** zwischen Vas afferens und Vas efferens. Die dichten Epithelzellen des distalen Tubulus (**Macula densa**) können Signale an die reninbildenden Arteriolenzellen geben.

Distaler Tubulus

Der distale Tubulus (s. auch Abb. **I-1.2**) **reabsorbiert** ungefähr **5 % der gesamten gefilterten Natriummenge** (Abb. **I-1.8**). Die Reabsorption ist abhängig von der Aktivität einer basolateralen Na^+-K^+-ATPase. **Aldosteron** erhöht im distalen Tubulus die Natrium- und Chloridresorption und fördert die Sekretion von Kalium und Protonen.
Ähnlich wie in der Henle-Schleife ändert sich die Natriumreabsorption im distalen Tubulus mit der Natriummenge im Tubuluslumen. Somit erhöht sich die Natriumresorption, wenn höhere Natriummengen dieses Tubulussegment erreichen.
Klinisch relevant wird dieser Mechanismus, wenn vermehrt Natrium in den distalen Tubulus gelangt, weil **Schleifendiuretika** die Natriumresorption in der Henle-Schleife inhibieren. Unter diesen Umständen steigt die Natriumresorption im distalen Tubulus drastisch an, es kommt zur **tubulären Hypertrophie** und einer adaptiven Erhöhung der Na^+-K^+-ATPase-Aktivität, um das zusätzlich anflutende Natrium in das Kreislaufsystem zurückzuholen. Diese Adaptionsvorgänge können dazu führen, dass bei manchen ödematösen Patienten die Wirkung von Schleifendiuretika stark nachlässt. Dieser Schwierigkeit kann oft begegnet werden, wenn noch ein Thiaziddiuretikum verschrieben wird.
Im distalen Tubulus wird kaum Wasser reabsorbiert, da die Wasserpermeabilität hier nur gering ist. Deshalb trägt der distale Tubulus zur **Urinverdünnung** bei, weil eine Rückresorption von Natrium, ohne dass Wasser mit ins renale Interstitium diffundiert, dazu führt, dass die Osmolarität der tubulären Flüssigkeit abnimmt.

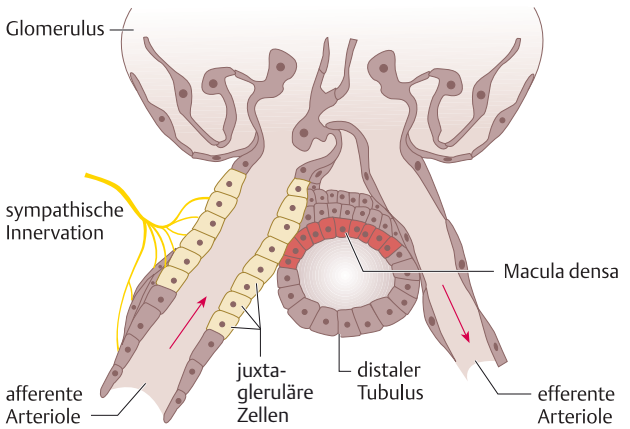
Juxtaglomerulärer Apparat

Die glomeruläre Filtration wird mit hoher Präzision autoreguliert. Dazu tragen 2 Mechanismen bei:

- **vasodilatatorischer Feedback-Mechanismus** der afferenten Glomerulusarteriole
- **vasokonstriktorischer Feedback-Mechanismus** der efferenten Glomerulusarteriole.

Jeder dieser beiden Mechanismen reagiert auf die **Zusammensetzung der Flüssigkeit im distalen Tubulus**, um über entsprechende Einflüsse auf die afferente oder efferente Arteriole die GFR zu beeinflussen. Diese beiden Feedback-Mechanismen werden als **tubuloglomeruläres Feedback** bezeichnet, dessen anatomisch-physiologisches Substrat der juxtaglomeruläre Apparat bildet.
Der **juxtaglomeruläre Apparat** (Abb. **I-1.7**) besteht aus einem **Abschnitt des distalen Tubulus**, der sich in den Winkel zwischen afferenter und efferenter Glomeruluskapillare schmiegt. Die epithelialen Zellen des distalen Tubulus, die dabei in Kontakt mit den arteriolären Gefäßabschnitten treten, sind dichter ausgebildet. Sie werden als **Macula densa** bezeichnet und können über verschiedene Substanzen (z. B. NO) Signale an die anliegenden arteriolären Zellen abgeben. Diese Zellen erscheinen morphologisch geschwollen; sie bilden Renin.

I-1.7 Aufbau des juxtaglomerulären Apparates



Aufbau des juxtaglomerulären Apparats mit den Anteilen der tubuloglomerulären Feedback-Mechanismen und der zusätzlichen sympathischen Innervation der juxtaglomerulären reninhaltigen Zellen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei niedriger GFR werden im Tubulussystem große Mengen Natrium und Chlorid rückresorbiert, deshalb verringert sich die Ionenkonzentration an der Macula densa. Die **Macula-densa-Zellen fungieren als Sensoren**, die Änderungen des Chlorid-Anstroms im spättubulären Harn detektieren (**„Chlorid-Sensor“**). Es kommt nun zu 2 Reaktionen:

- Über die Macula-densa-Zellen wird eine **Vasodilatation der afferenten Glomeruluskapillare** induziert.
- Die Macula-densa-Zellen vermitteln eine **vermehrte Ausschüttung von Renin** aus den juxtaglomerulären Zellen. Angiotensin II, das nun gebildet wird, konstringiert die efferente Arteriole, die einen hohen Angiotensinrezeptorbesatz aufweist.

Weitstellung der afferenten und Engstellung der efferenten Arteriole erhöhen den intraglomerulären Druck und damit die GFR. Renin aus den juxtaglomerulären Zellen wird zusätzlich noch durch sympathische Innervation über β-Rezeptoren kontrolliert, um über diesen Mechanismus eine Einflussnahme des Herz-Kreislauf-Systems auf glomeruläre Vorgänge möglich zu machen.

Die **Macula-densa-Zellen fungieren als Sensoren** für Änderungen des Chlorid-Anstroms (**„Chlorid-Sensor“**). Wenn bei niedriger GFR die Ionenkonzentration an der Macula densa sinkt, induziert sie eine **Vasodilatation der afferenten Glomeruluskapillare** und eine **vermehrte Ausschüttung von Renin**.

Weitstellung der afferenten und Engstellung der efferenten Arteriole erhöhen den intraglomerulären Druck und damit die GFR. Renin wird zusätzlich durch β-Rezeptoren kontrolliert.

▸ Merke. Der juxtaglomeruläre Apparat nimmt als komplexe glomerulär-tubuläre Struktur **Einfluss auf die Gefäßkonstriktion** von afferenter und efferenter Glomeruluskapillare, um die GFR zu beeinflussen. Dieser wichtige autoregulatorische Steuermechanismus der Niere wird als **tubuloglomeruläres Feedback** bezeichnet.
Standardtherapien von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit **Aspirin** und **ACE-Hemmern** oder **AT 1-Rezeptorinhibitoren beeinflussen die glomeruläre Autoregulation** oder können diese potenziell sogar ausschalten: die fehlende Wirkung von Angiotensin II hemmt die Vasokonstriktion der efferenten Glomeruluskapillare, Aspirin inhibiert die vasodilatorischen Effekte von Prostaglandinen auf den afferenten Anteil der Glomeruluskapillare.

▸ Merke.

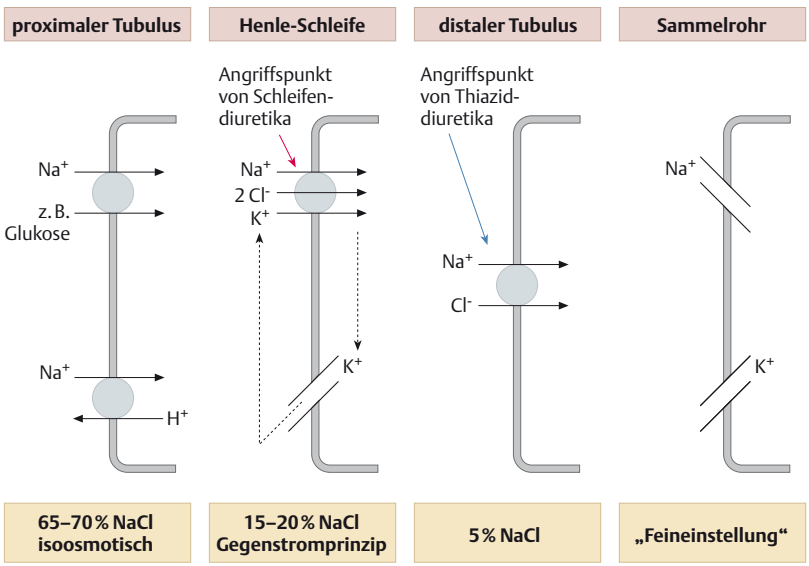
Sammelrohrsystem

Das Sammelrohrsystem nimmt den Primärharn aus bis zu 8 Nephronen auf. In diesen Segmenten kommt es zur **Feinregulierung der Harnmenge**, die schließlich ausgeschieden wird. Das Epithel der Sammelrohre ist normalerweise wenig durchlässig für Wasser. **ADH** sorgt dafür, dass diese Permeabilität durch den Einbau von Aquaporinen (AQP2) in die Plasmamembran gesteigert wird, Wasser tritt in das hypertone Nierenmark über. Über den Konzentrationsgradienten des Wassers vom Sammelrohr zum Nierenmark findet ein passiver Transport über Osmose statt. Der Harn wird dadurch stärker konzentriert.

Sammelrohrsystem

Das Sammelrohrsystem nimmt den Primärharn auf und dient der **Feinregulierung der Harnmenge**. Durch **ADH** wird die Permeabilität des Sammelrohrepithels gesteigert, Wasser tritt in das hypertone Nierenmark über. Der Harn wird dadurch konzentriert.

I-1.8 Wichtigste luminale Natrium-Transporter



Allen transportaktiven Tubuluszellen ist gemeinsam, dass sie **basolateral** eine Na^+-K^+-ATPase exprimieren, die Energie verbraucht, um einen elektrochemischen Gradienten zwischen der basolateralen Seite (Blutkompartiment) und luminalen Seite (tubuläres Fitratkompartiment) aufrechtzuerhalten.
Die einzelnen Tubulusabschnitte unterscheiden sich aber über **luminal** gelegene Transportproteine. Es handelt sich dabei um passive Kanäle, die einen Stofftransport entlang des elektrochemischen Gradienten zulassen, ohne wie die Na^+/K^+-ATPase dabei Energie zu verbrauchen.
Von Bedeutung sind einige dieser Proteine als Angriffspunkt verschiedener Diuretikaklassen. (Anmerkung: Die Natrium-Transporter sind hier besonders herausgestellt, da die Rückresorption des Primärharns quantitativ unabdingbar von diesen Transportern abhängt und sie darüber hinaus als Angriffspunkte verschiedener Diuretika klinisch eine Rolle spielen. Zusätzlich sind eine Vielzahl anderer spezifischer Transporter vorhanden, die die Harnzusammensetzung qualitativ beeinflussen.)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die Permeabilität des Sammerohrepithels für Harnstoff wird über ADH gesteigert (s. Abb. **I-1.6**).

Das Epithel des Sammerohrsystems weist eine gewisse Permeabilität für Harnstoff auf, die über ADH gesteigert werden kann (s. Abb. **I-1.6**). Die Epithelzellen im Sammelrohrsystem sezernieren zudem Protonen gegen einen hohen Wasserstoffionen-Gradienten und spielen daher auch eine Rolle in der Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes.

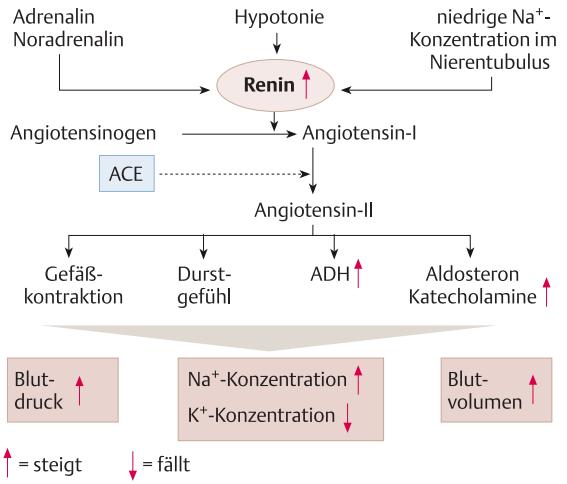
1.6 Hormone und Enzyme – Rolle für die Nierenfunktion

1.6.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Renin wandelt Angiotensinogen in ANG I um, das durch ACE in ANG II gespalten wird. ANG II spielt eine **wesentliche Rolle bei der Blutdruckkontrolle sowie Natrium- und Wasserrückresorption**.
Erhöhte Sympathikusaktivität oder Minderperfusion der Niere können das RAAS unerwünscht stimulieren (Abb. **I-1.9**).

Renin ist ein Enzym, welches das in der Leber gebildete Angiotensinogen in Angiotensin I umwandelt, welches seinerseits durch Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II spielt eine **wesentliche Rolle bei der Blutdruckkontrolle sowie Natrium- und Wasserrückresorption**.
Eine erhöhte Sympathikusaktivität sowie eine Minderperfusion der Niere (z. B. Nierenarterienstenose, veränderte Filtrationsraten bei chronischer Niereninsuffizienz) können die Reninsekretion und damit das RAAS unerwünscht stimulieren (Abb. **I-1.9**).

I-1.9 Renale und systemische Effekte des RAAS



Neben dem **systemischen RAAS** gibt es **lokale Renin-Angiotensin-Systeme** in den Endothelien der Arteriolen. Angiotensin ist auch ein proinflammatorischer Wachstumsfaktor.

Neben dem **systemischen RAAS** gibt es in der Niere wie auch im Herz-Kreislauf-System **lokale Renin-Angiotensin-Systeme** in den Endothelien der Arteriolen. Nachdem Angiotensin II nicht nur ein Vasokonstriktor, sondern auch ein Wachstumsfaktor und entzündungsförderndes Protein zu sein scheint, verschlimmert eine erhöhte Aktivität des RAAS jegliche Strukturschäden an der Niere.

Bei **Nierenerkrankungen** mit Funktionseinschränkungen sind **erhöhte renale Angiotensin-II**-Spiegel oft unvermeidlich. Bei **schwerer chronischer Niereninsuffizienz** lässt sich nur noch eine **geringe Aktivität des plasmatischen RAAS** nachweisen.

Da **Nierenerkrankungen** mit Funktionseinschränkungen meistens mit einer erhöhten Sympathikusaktivität, glomerulären Minderperfusion sowie häufig verändertem Tubulusfiltrat einhergehen, sind **erhöhte renale Angiotensin-II**-Spiegel letztlich unvermeidlich. Dabei spielen nicht zuletzt die erwähnten gefäßständigen Systeme in den Endothelien eine große Rolle: Bei **schwerer chronischer Niereninsuffizienz** lässt sich schließlich nur noch eine **geringe Aktivität des plasmatischen RAAS** nachweisen, die gewebeständigen Systeme sind aber intrarenal (und im Herz-Kreislauf-System) weiterhin aktiviert und unterhalten eine fortschreitende Gefäßzerstörung.

Bei Nierenkrankheiten ist die **möglichst frühe** Verschreibung von **Angiotensin-II-Hemmern** sinnvoll. Die Blutdrucksenkung verbessert die glomeruläre Hämodynamik. Gewebeschäden durch Angiotensin II können sich bessern.

Die vielfältigen Wirkungen, die Angiotensin II auf die Funktion und Struktur der Niere ausübt, lässt es sinnvoll erscheinen, bei Nierenkrankheiten **möglichst früh Hemmstoffe von Angiotensin II** zu verschreiben: Zum einen führt die Senkung eines systemisch erhöhten Blutdruckes zu einer verbesserten glomerulären Hämodynamik, zum anderen können sich Gewebeschäden, die durch Angiotensin II vermittelt wurden, nach einiger Zeit bessern. Dies zeigt sich im Verlauf häufig an einer geringeren Eiweißausscheidung durch die Niere.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.6.2 Erythropoetin

Erythropoetin liefert den **Hauptstimulus der Erythropoese im Knochenmark**, da es direkt auf die erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark wirkt. Einmal aktiviert differenzieren diese Zellen zu Normoblasten und später Erythrozyten.

Erythropoetin wird zu 90 % in der Niere gebildet (10 % der Produktion erfolgen in der Leber). Die Endothelzellen des peritubulären Kapillarbettes sind wahrscheinlich die wichtigste Produktionsstätten. Die Stimulation der Erythropoetinbildung läuft unter anderem über den sog. **„hypoxia inducible factor" (HIF)**, einem Transkriptionsfaktor, der bei vermindertem O_2-Angebot das Erythropoetin-Gen aktiviert. Die erhöhte Bildung von Erythrozyten normalisiert den Sauerstoffgehalt des Blutes dann wieder.

Erythropoetin erleichtert die Behandlung von Dialysepatienten, da deren Hb-Abfall nicht mehr durch häufige Bluttransfusionen stabilisiert werden muss. **Hauptnebenwirkung** von Erythropoetingaben sind unerwünschte Blutdruckanstiege.

1.6.2 Erythropoetin

Erythropoetin liefert den **Hauptstimulus der Erythropoese im Knochenmark**.

Erythropoetin wird zu 90 % in der Niere gebildet. Die Stimulation der Erythropoetinbildung läuft u. a. über den **„hypoxia inducible factor" (HIF)**, der bei O_2-Mangel das Erythropoetin-Gen aktiviert.

Erythropoetin wird bei Dialysepatienten eingesetzt. **Hauptnebenwirkung** sind unerwünschte Blutdruckanstiege.

1.6.3 Antidiuretisches Hormon (ADH)

ADH aus dem Hypophysenhinterlappen wird ausgeschüttet, wenn Osmorezeptoren über Änderungen der Osmolarität stimuliert werden. ADH bewirkt, dass in den Sammelrohren vermehrt Flüssigkeit in das Niereninterstitium zurückresorbiert wird. ADH (= **Vasopressin**), ist zudem der **stärkste Vasokonstriktor** des menschlichen Organismus.

Hauptaufgabe von ADH/Vasopressin ist es, das Flüssigkeitsvolumen des Körpers konstant zu halten: Bei Verletzung mit Blutverlust geschieht dies über eine Vasokonstriktion, um die Blutung zu unterbinden, bei verminderter Flüssigkeitsaufnahme über vermehrte Rückresorption von Flüssigkeit aus den Sammelrohren der Niere.

Die Möglichkeit von ADH/Vasopressin bei Volumenverlusten den Gefäßtonus zu beeinflussen, hat eine wichtige Konsequenz: Nicht nur Veränderungen der Osmolarität, sondern auch die Stimulation von Baro- und Volumenrezeptoren des Herz-Kreislauf-Systems und sogar der Leber können die hypophysäre Ausschüttung erhöhen, wenn diese Rezeptoren entsprechende Druck- und Volumenveränderungen an das ZNS melden. Dies führt zu der paradoxen Situation, dass bei Herzinsuffizienz trotz Überwässerung große Mengen an ADH/Vasopressin sezerniert werden. Von den Osmorezeptoren gehen unter diesen Bedingungen sinnvollerweise keinerlei Stimuli an die Hypophyse mehr aus, ADH auszuschütten: die Patienten sind überwässert, die Osmolarität erniedrigt. Die Druck- und Volumenrezeptoren des Kreislaufsystems aber führen bei Herzinsuffizienz zur falschen „Informationslage", die Volumenhomöostase sei gefährdet. ADH/Vasopressin wird sezerniert, verschlimmert die Volumenüberladung, die dieses Krankheitsbild bei eingeschränkter Nierenperfusion mitprägt, noch einmal beträchtlich.

1.6.3 Antidiuretisches Hormon (ADH)

ADH wird aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet und bewirkt eine vermehrte Flüssigkeitsresorption ins Niereninterstitium. ADH (= **Vasopressin**), ist zudem der **stärkste Vasokonstriktor**.

Hauptaufgabe von ADH ist die Konstanthaltung des Flüssigkeitsvolumens über Vasokonstriktion bei Blutverlust und Rückresorption von Urin bei Dehydratation.

Auch die Stimulation von Baro- und Volumenrezeptoren des Herz-Kreislauf-Systems können die ADH-Ausschüttung erhöhen. Daher werden bei Herzinsuffizienz trotz Überwässerung große Mengen an ADH sezerniert, was das Krankheitsbild verschlechtert.

1.6.4 Parathormon (PTH), Vitamin D

Steigende Kalziumspiegel inhibieren, fallende Kalziumwerte stimulieren die PTH-Ausschüttung über kalziumsensitive Rezeptoren und führen somit zur direkten homöostatischen Regulation des Kalziums. Vermehrt gebildetes Vitamin D_3 inhibiert ebenfalls die PTH-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen. Dies erlaubt eine antagonistische Regulation des Phosphates über PTH und Vitamin D: Höhere PTH-Spiegel im Blut fördern zum einen die Nettoausscheidung von Phosphat über die proximalen Tubuli der Nieren (gleichzeitig wird vermehrt Kalzium in distalen Tubulusabschnitten zurückresorbiert), andererseits wird vermehrt Vitamin D_3 produziert, das die Phosphatrückresorption aus dem Darm kompensatorisch ansteigen lässt. Höhere Vitamin-D-Spiegel (und Kalziumkonzentrationen) unterdrücken jetzt die PTH-Ausschüttung. Nun abfallende PTH-Spiegel sorgen aber dafür, dass weniger Vitamin D_3 in der Niere entsteht und weniger Kalzium rückresorbiert wird. Die PTH-Spiegel steigen daher wieder an, mehr Phosphat verlässt den Körper über die Niere, weniger Phosphat kann über den Darm resorbiert werden, bis die erneut angestiegenen Vitamin-D-Spiegel (und Kalziumkonzentrationen) die Verhältnisse wieder wenden (s. auch Abb. **H-3.1**).

1.6.4 Parathormon (PTH), Vitamin D

Die PTH-Ausschüttung wird über die Kalziumwerte rückgekoppelt. Auch hohe Vitamin-D_3-Spiegel unterdrücken die PTH-Ausschüttung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei **chronischer Niereninsuffizienz** kann PTH weder Kalzium über die Niere rückresorbieren noch die Bildung von Vitamin D_3 induzieren: Kalzium fällt ab, gleichzeitig steigt PTH kräftig an. Ein resultierender Knochenabbau muss durch Gabe von Kalzium und Vitamin-D-Analoga verhindert werden.

Diese Zusammenhänge zu verstehen, ist wichtig, wenn Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels bei nierenkranken Patienten rational behandelt werden sollen: Bei **chronischer Niereninsuffizienz** kommt es zum Untergang von Nephronen. PTH kann daher weder Kalzium über die Niere rückresorbieren noch die Bildung von Vitamin D_3 induzieren: Kalzium im Serum fällt ab, gleichzeitig steigt PTH kräftig an, da seine Ausschüttung weder durch ausreichende Kalziumspiegel noch Vitamin D gehemmt wird. Hohe PTH-Spiegel sorgen aber für starke Resorptionsvorgänge an den Knochen, die nicht unbehandelt bleiben dürfen. Die Gabe von Kalzium und Vitamin-D-Analoga senkt den PTH-Spiegel, bewirkt eine Normalisierung des Serumkalziums und verhindert pathologischen Knochenabbau.

Abschließend sei noch auf einen weiteren Aspekt hingewiesen: Bei chronischer Niereninsuffizienz werden auch hohe PTH-Spiegel nicht mehr in der Lage sein, die steigenden Phosphatkonzentrationen im Blut zu senken. Die verminderte Zahl an Nephronen, die noch auf PTH reagieren kann, vermag trotz hoher PTH-Werte die Phosphatausscheidung nicht mehr in ausreichendem Maße zu steigern. Es kommt zu einem prärenalen „Phosphatstau". Wird unter diesen Umständen zu rasch das Serumkalzium angehoben (Gabe von aktivem Vitamin D, Kalziumeinnahme), kann das Kalzium-Phosphat-Produkt überschritten werden. Es kommt zur Ablagerung von Kalziumphosphaten in den Gefäßen nierenkranker Patienten, die dadurch schwer geschädigt werden. Phosphatsenkung darf bei chronischer Niereninsuffizienz nie vergessen werden.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Die autonome Innervation der Niere:** Bisher wurde in Lehrwerken der Physiologie zumeist angenommen, dass die Funktionen der Niere weitgehend so autoreguliert werden, dass eine autonome Innervation keinerlei Rolle spielen dürfte. Tatsächlich mehren sich seit Jahren die Hinweise, dass sympathische Nervenfasern Nierengefäße, Glomeruli und verschiedene Tubulusabschnitte versorgen. Bereits sehr geringe sympathische Aktivität stimuliert β_1-Adrenorezeptoren des juxtaglomerulären Apparates: die renale Reninsekretion steigt. Ein mittleres sympathisches Aktivierungsniveau erhöht die tubuläre Salz- und Wasserrückresorption (via α_{1B}-AR). Erst höhere sympathische Nierennervenaktivität führt über eine renale Vasokonstriktion zu einem Abfall der Nierenperfusion und glomerulären Filtration (via α_{1A}-AR). Experimentelle Studien legen nahe, dass eine Hauptfunktion der sympathischen Niereninnervation darin liegt, die Natriumrückresorption zu fördern. Im Laufe der Evolution mit meist beschränkten Kochsalzressourcen dürfte ein solcher Mechanismus hilfreich gewesen sein. Heute aber wird unser hoher Natriumchloridkonsum als eine Ursache arterieller Hypertonie angesehen, die mit erhöhter sympathischer Aktivität einhergeht.

Die genaue pathophysiologische Beurteilung renaler Innervation wird dadurch schwieriger, dass sich neben sympathischen auch afferente Nervenfasern in der Niere finden. Diese afferente Innervation kontrolliert zum einen die sympathische Nervenaktivität über Verschaltungen im zentralen Nervensystem; zum anderen können diese Nervenfasern intrarenal Peptide freisetzen (SP, CGRP), die die lokale Durchblutung modulieren und Entzündungsvorgänge beeinflussen können.

Die afferente, aber auch die efferente renale Innervation ist in vielen Teilaspekten noch unverstanden. Dennoch wird eine renale Nervenablation seit Kurzem genutzt, um die therapierefraktäre arterielle Hypertonie (S. 1000) zu behandeln.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Leitsymptome und orientierende Einschätzung der Nierenfunktion

2.1 Leitsymptome 857
2.2 Einschätzung der Nierenfunktion 859



© Fotolia.com

2.1 Leitsymptome

▶ Merke. Es gibt häufig keine spezifischen Leitsymptome, die auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung hinweisen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Gebieten der Inneren Medizin weisen Patienten mit Nierenerkrankungen häufig keine spezifischen Leitsymptome auf. Alle Symptome, die mit einer Erkrankung der Nieren einhergehen, kommen auch bei Erkrankungen anderer Organe vor. Symptome, die einen Hinweis auf Nierenerkrankungen geben könnten, sind somit meist allgemein wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und auch Kopfschmerzen als Ausdruck eines zusätzlich auftretenden Bluthochdruckes.

2.1.1 Schmerzen im Nierenlager

Sie werden häufig von älteren Patienten beschrieben, gehen allerdings meistens von der **Wirbelsäule** aus. Wirkliche „Nierenschmerzen" sind selten. Sie treten bei **Nierenbeckenentzündungen** auf, werden dann auch **einseitig** beschrieben, da bakterielle Entzündungen, im Gegensatz zu fast allen anderen Erkrankungen der Niere, nicht beide Organe gleichzeitig befallen müssen. (Nur bei perakut verlaufenden Nephritiden kann es als klinische Rarität zu starken Vergrößerungen der Organe kommen, die einen Nierenkapselschmerz beidseitig verursachen.)

2.1.2 Beinödeme

Siehe Ödeme (S. 46).

2.1.3 Schäumender Urin – Proteinurie

Schäumender Urin ist Ausdruck einer **erhöhten renalen Eiweißausscheidung** (**Proteinurie**). Generell werden Proteinurien ohne und mit Krankheitswert unterschieden.

Proteinurien ohne renalen Krankheitswert

Einige transiente Formen der Proteinurie sind benigne und bedürfen keiner weiteren Abklärung oder Therapie.

Orthostatische Proteinurie: Während es tagsüber zu einer reproduzierbar erhöhten Proteinurie kommt, werden in der Nacht während des Liegens normale oder nur gering erhöhte Eiweißkonzentrationen im Urin gemessen. Diese benigne Form der Proteinurie liegt stets unter 2 g/d und findet sich bei 3–5 % junger Erwachsener.

Anstrengungsproteinurie: Nach starken körperlichen Anstrengungen wie einem Marathonlauf kann eine Proteinurie zusammen mit einer Hämaturie auftreten (**joggers' nephritis**). Nach 2 Tagen sind die Urinbefunde wieder normal.

Pathologische Proteinurie

Prärenale Proteinurie (Überlaufproteinurie)

Der Überlaufproteinurie liegt eine **erhöhte Ausscheidung kleinmolekularer, filtrierbarer Proteine** zugrunde, die im Plasma in krankhaft erhöhter Konzentration vorliegen. Dabei übersteigt die filtrierte Menge das Rückresorptionspotenzial hauptsächlich des proximalen Tubulussystems. Klassische Überlaufproteinurien sind freie

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.1 Leitsymptome

▶ Merke.

Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Kopfschmerzen als Ausdruck eines Bluthochdruckes können auf Nierenerkrankungen hinweisen.

2.1.1 Schmerzen im Nierenlager

Wirkliche „Nierenschmerzen" sind selten und treten bei **Nierenbeckenentzündungen** i. d. R. **einseitig** auf.

2.1.2 Beinödeme

Siehe Ödeme (S. 46).

2.1.3 Schäumender Urin – Proteinurie

Proteinurien ohne renalen Krankheitswert

Einige transiente Formen der Proteinurie sind benigne.

Orthostatische Proteinurie: Bei 3–5 % der jungen Erwachsenen kommt es tagsüber zu Proteinurie, die sich nachts im Liegen normalisiert.

Anstrengungsproteinurie: Nach starken Anstrengungen kann eine Proteinurie mit Hämaturie auftreten (**joggers' nephritis**).

Pathologische Proteinurie

Prärenale Proteinurie (Überlaufproteinurie)

Der Überlaufproteinurie liegt eine **erhöhte Ausscheidung kleinmolekularer, filtrierbarer Proteine** zugrunde, die im Plasma erhöht sind, z. B. Bence-Jones-Proteinurie bei

monoklonaler Gammopathie, **Myoglobinurie** bei Rhabdomyolyse oder **Hämoglobinurie** bei Hämolyse.

Leichtketten als Bence-Jones-Proteinurie im Rahmen einer **monoklonalen Gammopathie**, die **Myoglobinurie** bei Rhabdomyolyse oder die **Hämoglobinurie** bei intravasaler Hämolyse.

Renale Proteinurie

Man unterscheidet **glomeruläre**, **tubuläre** und **gemischt glomerulär-tubuläre** Proteinurien.

Die renalen Proteinurien lassen sich in **glomeruläre**, **tubuläre** und **gemischt glomerulär-tubuläre** Proteinurien unterteilen. Das Proteinuriemuster wird dabei von der glomerulären Filterfunktion und der tubulären Reabsorptionsfähigkeit bestimmt.

Glomeruläre Proteinurie: Glomeruläre Schäden führen zum Verlust **größermolekularer Proteine**, zunächst v. a. **Albumin**, das als **Marker einer glomerulären Proteinurie** dient. Bei ausschließlicher Exkretion von Albumin spricht man von **selektiver glomerulärer Proteinurie** im Gegensatz zur **unselektiven glomerulären Proteinurie**.

Glomeruläre Proteinurie: Glomeruläre Schäden mit Zerstörung der Filtrationsbarriere führen vorwiegend zu einer Proteinurie mit Verlust **größermolekularer Proteine**. Die früheste Form der glomerulären Proteinurie besteht aus **Albumin**, das daher als **Marker einer glomerulären Proteinurie** dient. Sie ist das erste Zeichen einer Gefäßschädigung (auch bei Hypertonie und Diabetes mellitus), die prinzipiell reversibel ist. Die Größenordnung einer glomerulären Proteinurie kann zwischen < 1 g/d bis > 30 g/d variieren. Findet sich eine fast ausschließliche Exkretion von Albumin ohne Beimengung noch höher molekularer Proteine, ist von einer **selektiven glomerulären Proteinurie** die Rede. Werden zusätzlich auch andere hoch molekulare Proteine ausgeschieden (als Markerprotein dient hier das IgG), spricht man von einer **unselektiven glomerulären Proteinurie**.

Tubuläre Proteinurie: Bei tubulären Schädigungen kommt es zur **verminderten Rückresorption kleinmolekularer Proteine im proximalen Tubulussystem** mit Ausscheidung des **Markerproteins α_1-Mikroglobulin.**

Tubuläre Proteinurie: Nach tubulären Schädigungen kommt es vornehmlich zu einer **verminderten Rückresorption kleinmolekularer Proteine im proximalen Tubulussystem**, die sich im Urin wiederfinden. Störungen der Tubulusfunktion bei tubulointerstitiellen Erkrankungen führen daher zu einer erhöhten Ausscheidung kleinmolekularer Proteine. Als **Markerprotein** findet das **α_1-Mikroglobulin** Verwendung, dessen erhöhte Auscheidung eine tubuläre Proteinurie anzeigt. Die Größenordnung einer rein tubulären Proteinurie liegt immer < 2 g/d, Ödeme bilden sich nicht.

Tubuläre Proteinurien finden sich **häufig bei erworbenen Tubulusschäden** (Medikamententoxizität; Schwermetallvergiftung; Analgetikanephropathie; akute Tubulusnekrose).

Tubuläre Proteinurien finden sich **häufig bei erworbenen Tubulusschäden** (Medikamententoxizitäten: Aminoglykoside, Cisplatin, Lithium; Schwermetallvergiftungen; Analgetikanephropathie; akute Tubulusnekrose nach renaler Minderperfusion oder akuter interstitieller Nephritis). Auch wird dabei immer wieder einmal eine begleitende Glukosurie bei normalen Blutzuckerwerten festgestellt, wenn entsprechende Partien des proximalen Tubulus geschädigt sind, die normalerweise Glukose aus dem Primärharn rückresorbieren.

Kombinierte Proteinuriemuster: Jede progressive glomeruläre Erkrankung führt zu einer tubulären Schädigung.
Oft treten Myo- oder Hämoglobinurie mit tubulärer Proteinurie auf, da die Hämpigmente tubulotoxisch wirken.

Kombinierte Proteinuriemuster: Jede progressive primär glomeruläre Erkrankung führt im Verlauf auch zu einer tubulären Schädigung, die über eine begleitende tubuläre Proteinurie klinisch manifest wird. Die Prognose von Glomerulopathien ist meist ungünstiger, wenn eine tubuläre Komponente der Proteinurie hinzutritt.
Oft treten Myo- oder Hämoglobinurie mit einer zusätzlichen tubulären Proteinurie auf, da die Hämpigmente tubulotoxisch wirken. Auch bei einem Plasmozytom mit monoklonaler Gammopathie kann es zu kombinierten glomerulär-tubulären Proteinurien kommen.

Postrenale Proteinurie

Über ⅓ der physiologischen Eiweißausscheidung besteht aus **hoch molekularen Proteinen** aus dem distalen Tubulus (vorwiegend **Tamm-Horsfall-Protein**) oder der Blase (IgA und IgG). **Harnwegsentzündungen** oder postrenale Hämaturie führen zu Proteinurie.

Mehr als ⅓ der physiologischen Eiweißausscheidung besteht aus **hoch molekularen Proteinen**, die als Sekretionsprodukte des distalen Tubulus (vorwiegend **Tamm-Horsfall-Protein**) oder der Blase (sekretorisches IgA und IgG) in den Harn gelangen. Im Rahmen von **Entzündungen der ableitenden Harnwege** (Zystitis, Prostatitis etc.) finden sich vermehrt solche höher molekularen Eiweiße im Urin. Auch eine postrenale Hämaturie führt natürlich zu einer begleitenden Proteinurie.

2.1.4 Rötlicher Urin – Hämaturie

Mittels Sedimentuntersuchung (S. 862) unterscheidet man 3 Ursachen für roten Urin:
- Hämaturie
- Hämoglobinurie
- Myoglobinurie.

Eine Rotfärbung des Urins kann unterschiedliche Ursachen haben, die mithilfe der Sedimentuntersuchung (S. 862) voneinander abgegrenzt werden können:
- Hämaturie (Erythrozyten im Urin)
- Hämoglobinurie
- Myoglobinurie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ätiologie Hämaturie:
- **prärenale Ursachen:** hämorrhagische Diathese, Therapie mit Antikoagulanzien
- **renale Ursachen:** Nierentumor, Glomerulonephritis, Trauma. Für einen glomerulären Ursprung sprechen dysmorphe Erythrozyten bzw. Akanthozyten (S. 864), Erythrozytenzylinder (S. 867) und eine große, unselektive Proteinurie (S. 857).
- **postrenale Ursachen:** Erkrankungen der Prostata, Urolithiasis, Trauma, Urothelkarzinom.

Ätiologie Hämaturie:
- **prärenale Ursachen:** hämorrhagische Diathese, Antikoagulation
- **renale Ursachen:** Nierentumor, Glomerulonephritis, Trauma
- **postrenale Ursachen:** Prostataerkrankungen, Urolithiasis, Trauma, Urothelkarzinom.

▶ Merke. Bei Frauen muss immer an eine Kontamination mit Menstruationsblut gedacht werden!

▶ Merke.

Ätiologie Hämoglobinurie: Ein erhöhter Anfall von Hämoglobin im Urin wird nach **intravasaler Hämolyse** beobachtet. Diese tritt z. B. bei hämolytischen Anämien und Blutgruppeninkompabilität auf.

Ätiologie Hämoglobinurie: intravasale Hämolyse bei hämolytischen Anämien und Blutgruppeninkompabilität.

Ätiologie Myoglobinurie: Zu einem erhöhten Anfall von Myogobulin im Urin kommt es nach **Muskeltraumen** (z. B. Rhabdomyolyse).

Ätiologie Myoglobinurie: Muskeltraumen, z. B. Rhabdomyolyse.

2.2 Einschätzung der Nierenfunktion

2.2 Einschätzung der Nierenfunktion

▶ Merke. Nierenerkrankungen fallen häufig zufällig auf, weil sie in frühen Stadien typischerweise asymptomatisch bzw. mit nur geringen Symptomen verlaufen. Erhöhte Kreatininwerte sind meist der erste Hinweis auf eine mögliche Nierenerkrankung.
Die Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist heute der entscheidende Parameter zur Einteilung des Schweregrades von Nierenerkrankungen (Abb. **I-2.1**).

▶ Merke.

I-2.1 CGA-Klassifizierung der chronischen Nierenkrankheiten.

Chronische Nierenkrankheit Kategorien der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminausscheidung (KDIGO 2012)				Albuminurie Kategorien		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	stark erhöht
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
GFR-Kategorien (ml/min./1,73 m²)	G1	normal oder hoch	≥ 90	55,6	1,9	0,4
	G2	mild eingeschränkt	60–89	32,9	2,2	0,3
	G3a	mild bis moderat eingeschränkt	45–59	3,6	0,8	0,2
	G3b	moderat bis schwer eingeschränkt	30–44	1,0	0,4	0,2
	G4	schwer eingeschränkt	15–29	0,2	0,1	0,1
	G5	Nierenversagen	< 15	0,0	0,0	0,1

grün: niedriges Risiko; wenn keine zusätzlichen krankheitsrelevanten Auffälligkeiten in Struktur oder Funktion der Nieren vorliegen, besteht kein Anhalt für das Vorliegen einer chronischen Nierenkrankheit.
gelb: moderat erhöhtes Risiko.
orange: hohes Risiko.
rot: sehr hohes Risiko.

Die Ziffern in den Feldern geben den prozentualen Anteil an der erwachsenen US-Bevölkerung an, für Deutschland existieren keine vergleichbaren Zahlen.
Die Klassifikation nach dem GCA-System ist erst vollständig, wenn neben **G** (glomeruläre Filtrationsrate) und **A** (Albuminurie) noch eine verantwortliche Erkrankung **C** (Causa) mit angegeben wird.

(nach: Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease)

Die GFR eignet sich insbesondere zur Früherfassung von Nierenerkrankungen, da in diesen Stadien die anderen Marker (Kreatinin, Harnstoff) noch im Normbereich liegen. Allerdings können auch formal normale Filtrationsraten bereits mit einer pathologischen Nierenfunktion einhergehen. In diesen Fällen kann die Diagnose einer pathologischen Nierenfunktion über den Nachweis einer erhöhten Eiweißausscheidung (Albuminurie) gestellt werden.
Diese Einteilung ist nicht nur für Fachnephrologen wichtig, sondern auch von allgemeininternistischem Interesse:

Die GFR dient der Früherfassung von Nierenerkrankungen. Störungen der Nierenfunktion können jedoch mit normaler GFR einhergehen. Dann kann eine Albuminurie nachgewiesen werden.

Eine Albuminurie bei **formal normaler GFR** kann die **Diagnose einer Niereninsuffizienz rechtfertigen**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Mit Auftreten der **erhöhten Eiweißausscheidung** steigen **kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**.
Bereits **GFR < 60 ml/min führen zu einem erhöhten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko**.
Die milde Niereninsuffizienz ist in einer alternden Gesellschaft weit häufiger als die schwere Form. Der **Risikofaktor „milde Niereninsuffizienz“** ist **von erheblicher gesundheitspolitischer Bedeutung**.

- Auch **formal normale Filtrationsraten** können die **Diagnose einer Niereninsuffizienz rechtfertigen:** Bereits eine Albuminurie ist als Zeichen einer beginnenden Nierenerkrankung zu werten.
- Mit dem Auftreten einer **erhöhten Eiweißausscheidung** (v. a. eine unselektive Proteinurie) steigen die **kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**.
- Bereits **Filtrationswerte von < 60 ml/min führen zu einem erhöhten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko**. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und zusätzlicher Niereninsuffizienz sind daher gefährdeter als Patienten mit gesunden Nieren. Wie es zu dieser Gefährdungslage schon bei milderer Nierenfunktionseinschränkung kommt, ist bisher nicht restlos verstanden.
- Die traditionelle Vorstellung, dass erst ein fortgeschrittenes Nierenversagen mit zunehmender Überwässerung, Anfall von harnpflichtigen Substanzen und metabolischen Störungen zu ernst zu nehmenden Konsequenzen für den Patienten führt, ist nicht mehr haltbar. Die Gruppe der Patienten mit milder Niereninsuffizienz ist in einer alternden Gesellschaft weitaus größer als die Gruppe der schwer Nierenkranken. Da ältere Patienten auch vermehrt an Herz-Kreislauf-Problemen leiden, ist der **Risikofaktor „milde Niereninsuffizienz“ von erheblicher gesundheitspolitischer Bedeutung**.

Erste diagnostische Schritte zur Abklärung einer möglichen Niereninsuffizienz:

- **Suche nach einer möglichen Proteinurie:** Nach Proteinurie und gegebenfalls Mikroalbuminurie sollte über entsprechende Teststreifen gesucht werden. Dies ist bei diesem semiquantitaven Test rasch möglich. Siehe weitere Details zur Proteinuriebestimmung (S. 862).
- **Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (GFR):** Die Beziehung zwischen dem routinemäßig gemessenen Serumkreatinin und der GFR ist so kompliziert, dass nicht so ohne Weiteres vom Kreatinin auf die renale Filtrationsleistung geschlossen werden kann. Siehe alle Details zur Bestimmung der GFR (S. 869).

Erste diagnostische Schritte:
- **Suche nach einer möglichen Proteinurie** mittels Teststreifen (S. 862)
- **Ermittlung der GFR** (S. 869).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3 Nephrologische Diagnostik

3.1 Allgemeines 861
3.2 Urinuntersuchung 861
3.3 Blutuntersuchungen bei Nierenerkrankungen 869
3.4 Bildgebende Verfahren 871
3.5 Die feingewebliche Untersuchung (Nierenbiopsie) 874



© PhotoDisc

3.1 Allgemeines

In der nephrologischen Diagnostik stehen unterschiedliche Untersuchungsverfahren zur Verfügung. An erster Stelle steht die Untersuchung der frischen Urinprobe, die in der Regel als Mittelstrahlurin gewonnen wird, der sog. Urinstatus (S. 861), sowie die Mikroskopie des Bodensatzes nach dem Zentrifugieren, das Urinsediment (S. 862).

Neben den **Urinuntersuchungen** gibt es einige **Blutuntersuchungen** (S. 869), die für die Diagnose von Nierenerkrankungen von Bedeutung sind.

Sonografische und **dopplersonografische** Bildgebung spielen neben radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren eine weitere wichtige Rolle in der nephrologischen Diagnostik. In manchen Fällen ist es unumgänglich, eine **Nierenpunktion** durchzuführen, um Nierengewebe zu gewinnen.

3.1 Allgemeines

An erster Stelle stehen Urinstatus (S. 861) und Urinsediment (S. 862).

Neben **Urinuntersuchungen** sind **Blutuntersuchungen** (S. 869) und die **(Doppler-)Sonografie** bedeutsam.

In manchen Fällen muss eine **Nierenpunktion** durchgeführt werden.

3.2 Urinuntersuchung

Eine sorgfältige Untersuchung des Urins ist ein außerordentlich wichtiges, **nichtinvasives** diagnostisches Hilfsmittel in der klinischen Nephrologie. Die Urindiagnostik umfasst im Wesentlichen den sogenannten „Urinstatus“ und das „Urinsediment“.

3.2 Urinuntersuchung

3.2.1 Urinstatus

Aus einer **frischen** Urinprobe wird mittels Inspektion, Teststreifen oder spezielleren Laboruntersuchungen der **Urinstatus** erhoben.

Inspektion (makroskopische Untersuchung)

Farbe des Urins

Normal: alle Farbnuancen von hellem bis dunklem Gelbton.

Pathologisch: Nahrungsmittel und Medikamente beeinflussen manchmal die Farbe des Urins. **„Farbloser“** Urin kann auf eine lang andauernde Nieren- oder unkontrollierte Zuckererkrankung hindeuten (geringes spezifisches Gewicht, stark verdünnter Urin). Ein dunkles Gelb kann auch Folge einer Dehydratation sein (hohes spezifisches Gewicht, stark konzentrierter Urin). Ein roter Farbton weist auf Hämaturie hin, eine braune Färbung kann bei Glomerulonephritiden auftreten, bei Hyperbilirubinämie kann sich der Urin rot-orange verfärben.

Trübungsgrad

Normal: klar.

Pathologisch: Trüber Urin (manchmal mit flockigen Schlieren) findet sich vor allem bei Infektionen (Leukozyten, Bakterien, Hefepilzen, Parasiten wie Trichomonaden) und Makrohämaturie.

Geruch

Normal: leicht „muffiger“ Geruch. Einige Nahrungsmittel (Spargel), Vitaminpräparate und Antibiotika (Penicilline) können den Geruch des Urins beeinflussen.

Pathologisch: Ein süßer, fruchtiger Geruch tritt bei Diabetes mellitus auf, stark riechender Urin bei Harnwegsinfekten.

3.2.1 Urinstatus

Zum **Urinstatus** gehören Inspektion und Teststreifenuntersuchung.

Inspektion (makroskopische Untersuchung)

Farbe des Urins

Normal: hell- bis dunkelgelb.

Pathologisch: „farbloser“ Urin bei Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus, dunkler Urin bei Dehydratation, rote Farbe bei Hämaturie, brauner Urin bei Glomerulonephritis, rot-orange bei Hyperbilirubinämie.

Trübungsgrad

Normal: klar.

Pathologisch: trüber Urin bei Infektionen und Makrohämaturie.

Geruch

Normal: „muffiger“ Geruch.

Pathologisch: süßer Geruch bei Diabetes mellitus, stark riechender Urin bei Harnwegsinfekten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Urinmenge

Tägliche Urinmengen **< 500 ml (Oligurie)** und **< 100 ml (Anurie)** müssen erkannt werden. Um Urinmengen zu dokumentieren, eignet sich das **tägliche Wiegen des Patienten** als Alternative zum Urinkatheter (Gefahr aufsteigender Infektionen!).

Urinmenge

Da die Produktion des Primärharnes mit > 120 l/d außerordentlich hoch liegt, verrät die Menge des Endharns, der ausgeschieden wird, nicht unbedingt etwas über eine Nierenfunktionseinschränkung. Allerdings müssen tägliche Urinmengen **< 500 ml (Oligurie)** und **< 100 ml (Anurie)** erkannt und bewertet werden. Urinsammlungen sind besonders für alte Patienten oft unangenehm und schwierig. Dennoch sollten sich Ärzte davor hüten, bedenkenlos Urinkatheter zu legen (Gefahr aufsteigender Infektionen!), um genaue Einfuhr/Ausfuhrbilanzen zu erstellen oder exakte tägliche Urinmengen dokumentieren zu können. Einfache Alternative ist das **tägliche Wiegen des Patienten**, eine Gewichtszunahme verrät hier auch etwas über die Flüssigkeitsbilanz.

Urinteststreifen

- Der Urinteststreifen ermöglicht die **semiquantitative Untersuchung der Urinprobe**. Er erfasst Leukozyten (S. 865), Erythrozyten (S. 864), Nitrit (S. 866), Bilirubin/Urobilinogen (S. 866), Protein (S. 862), pH-Wert (S. 865), spezifisches Gewicht (S. 865), Ketonkörper (S. 866) und Glukose (S. 866).

Urinteststreifen

Mithilfe des Urinteststreifens ist eine im klinischen Alltag schnell durchführbare **semiquantitative Untersuchung der Urinprobe** möglich. Folgende Harnparameter können mithilfe des Teststreifens erfasst werden:

- Leukozyten (S. 865), Erythrozyten (S. 864)
- Nitrit (S. 866), Bilirubin/Urobilinogen (S. 866)
- Protein (S. 862), pH-Wert (S. 865)
- spezifisches Gewicht (S. 865)
- Ketonkörper (S. 866), Glukose (S. 866).

3.2.2 Urinsediment

Im Urinsediment bestimmt man Leukozyten (S. 865), Erythrozyten (S. 864), Zylinder (S. 867), Kristalle (S. 868), Bakterien/Pilze und Lipide (S. 867).

3.2.2 Urinsediment

Der Urin wird zentrifugiert, um den konzentrierten Bodensatz unter dem Mikroskop zu beurteilen. Im Urinsediment können folgende Harnparameter bestimmt werden:

- Leukozyten (S. 865), Erythrozyten (S. 864)
- Zylinder (S. 867), Kristalle (S. 868)
- Bakterien/Pilze
- Lipide (S. 867).

Urinparameter

► Merke.

Urinparameter

► Merke. Im Mittelpunkt der Urinuntersuchungen steht klinisch die Evaluation von Proteinurien und Hämaturien.

Proteinurie

► Definition.

Proteinurie

► Definition. Die normale Eiweißausscheidung im Urin liegt bei < 150 mg/d. Das normale Proteinmuster des Urins setzt sich dabei zu 40–50 % aus kleinmolekularen, filtrierten Eiweißen, zu weiteren 40–50 % aus Tamm-Horsfall-Protein (wird im distalen Tubulus produziert und sezerniert) und zu etwa 10–15 % aus Albumin zusammen. Eine renale Ausscheidung von > 150 mg Protein/dl wird als Proteinurie bezeichnet.

Glomeruli halten Plasmaproteine durch die elektrostatische Barriere und die podozytäre Schlitzmembran (S. 850) sehr effektiv zurück.

Die Glomeruli können sehr effektiv Plasmaproteine zurückhalten. Hierzu trägt zum einen die glomeruläre Kapillarwand bei (elektrostatische Barriere), zum anderen lässt die podozytäre Schlitzmembran (S. 850) der Glomeruluskapillaren nur Proteine bis zu einer bestimmten Größe passieren.

Eine erhöhte Proteinausscheidung kann bedingt sein durch Zusammenbruch der negativen Ladung, pathologische Veränderungen der Kapillarwand und Störungen der tubulären Proteinrückresorption.

Folgende Punkte können zu einer pathologisch erhöhten Ausscheidung von Protein führen:

- Zusammenbruch der negativen Ladung
- pathologische Veränderungen der Fenestrae der glomerulären Kapillarwand
- Störungen der Proteinrückresorption im proximalen Tubulus.

Proteinnachweis im klinischen Alltag :

- **Urinteststreifen: Albuminurie** ist der früheste diagnostische Parameter vaskulärer Herz-Kreislauf-Schäden bei Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Die Nachweisgrenze

Proteinnachweis im klinischen Alltag:

- **Urinteststreifen (erster Schritt):** Die **Albuminurie** ist diagnostisch außerordentlich wichtig, da sie der früheste diagnostische (und bei Persistenz) auch prognostische Parameter vaskulärer Herz-Kreislauf-Schäden, nicht zuletzt bei Bluthochdruck und Diabetes mellitus ist. Daher sollten bei entsprechender Vorgeschichte in je-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

dem Falle spezielle Teststreifen (z.B Micral-Test) zum Albumin-Nachweis im Urin verwendet werden. Die Nachweisgrenze herkömmlicher Teststreifen liegt bei einer Proteinkonzentration von 150 mg/l. **Erfasst wird somit nur der Makroalbuminbereich**, eine **Mikroalbuminurie (20–150 mg Albumin/l, 0,0003–0,0023 mmol/l bzw. 0,3030–2,2727 µmol/l) kann nicht diagnostiziert werden**.
Ein weiteres Problem aller Teststreifen liegt darin, dass sich keine Immunglobulinleichtketten detektieren lassen (z. B. bei Plasmozytom und selbst ausgeprägter Bence-Jones-Proteinurie). Das Ausmaß der Proteinurie im Teststreifen wird semiquantitativ mit 1+, 2+, 3+, 4+ angegeben. Zur Teststreifenuntersuchung wird Mittelstrahlurin verwendet.

für Proteine liegt bei 150 mg/l. **Erfasst wird somit nur der Makroalbuminbereich**, eine **Mikroalbuminurie (20–150 mg Albumin/l, 0,0003–0,0023 mmol/l bzw. 0,3030–2,2727 µmol/l) kann nicht diagnostiziert werden**.
Die Proteinurie im Teststreifen wird mit 1+, 2+, 3+, 4+ bewertet. Es wird Mittelstrahlurin verwendet.

▶ Merke. Für das **initiale Screening auf eine Proteinurie**, etwa bei Diabetes mellitus und Bluthochdruck, ist der herkömmliche Urinstreifentest zwar verwendbar, aber es müssen sich zwingend weitere sensitivere Tests anschließen.

▶ Merke.

- **Sulfosalizylsäureprobe bei V. a. Plasmozytom:** Die Sulfosalizylsäureprobe dient in erster Linie dem Nachweis von **Bence-Jones-Proteinen**. Hierbei wird zentrifugierter Mittelstrahlurin mit einigen Tropfen 3 %iger Sulfosalizylsäure versetzt. Eine einsetzende Trübung weist auf Eiweiß im Urin hin. Eine deutlich positive Sulfosalizylsäureprobe bei negativem Urinstreifentest muss daher immer die Suche nach einem Plasmozytom veranlassen.

- Die **Sulfosalizylsäureprobe** bei V. a. Plasmozytom dient dem Nachweis von Bence-Jones-Proteinen.

Streifentest und Sulfosalizylsäureprobe sind grobe Methoden, um die **Proteinurie zu quantifizieren**. Ist die Proteinurie persistent oder findet sich bei der Erstuntersuchung ein Testergebnis von 3+ oder 4+, liegt eine abklärungsbedürftige Ursache zugrunde und es müssen weitere Untersuchungen folgen.
Routinemäßig wird dann die Bestimmung des **Quotienten aus Urineiweiß und Urinkreatinin (U Prot/Krea)** oder **Urinalbumin und Urinkreatinin (U Alb/Krea)** verwendet. Von Vorteil ist, dass nicht umständlich Harn gesammelt werden muss, da diese Bestimmung einfach aus einem morgendlichen Spontanurin vorgenommen werden kann. Da das Urinkreatinin als eine individuelle Konstante für jeden Patienten angesehen wird, erscheint sie im Nenner des Quotienten, um die Werte für die Urineiweißausscheidung im Spontanurin zu standardisieren. Proteinuntersuchungen an zufälligen Einzelurinproben werden auch als **Nephelometrie** bezeichnet (darunter versteht man ganz allgemein ein optisches Analyseverfahren, mit dem sich die Konzentration feinverteilter, kolloidaler Teilchen in Flüssigkeiten oder Gasen quantitativ bestimmen lässt).

Streifentest und Sulfosalizylsäureprobe sind grobe Methoden, um die **Proteinurie zu quantifizieren**. Bei auffälligem Befund folgen weitere Untersuchungen.

Routinemäßig wird dann der **Quotient aus Urineiweiß und Urinkreatinin (U Prot/Krea)** oder **Urinalbumin und Urinkreatinin (U Alb/Krea)** bestimmt.

▶ Merke. Ein Quotient < 100 mg/g Kreatinin für Gesamteiweiß und < 20 mg/g Kreatinin für Albumin gilt als normal.

▶ Merke.

- **24-Stunden-Urinsammlung:** Die Bestimmung der Eiweißausscheidung pro Tag im 24-h-Urin erweist sich oft als mit beträchtlichen Sammelfehlern behaftet. Solche Sammlungen werden deshalb nicht mehr routinemäßig durchgeführt, sondern nur begonnen, wenn es – wie bei nephrotischem Syndrom (S. 878) – nötig scheint, die absolute Menge ausgeschiedenen Eiweißes zu bestimmen, weil für eine große Proteinurie keine gut definierten nephelometrischen Werte aus zufälligen Einzelurinproben etabliert werden konnten.

24-Stunden-Urinsammlung: Wegen häufiger Sammelfehler wird sie nur begonnen, wenn die absolute Proteinmenge bestimmt werden muss, z. B. bei nephrotischem Syndrom (S. 878).

▶ Merke. Normal ist eine Eiweißausscheidung < 150 mg/d, als nephrotische Proteinurie wird eine Eiweißausscheidung von > 3 g/d gewertet.

▶ Merke.

Differenzierung der Proteinurie (Tab. I-3.1): Mithilfe der **Elektrophorese** oder auch **nephelometrisch** können die im Urin befindlichen Proteine entsprechend ihrem Molekulargewicht differenziert werden. So können die verschiedenen **Formen der renalen Proteinurie** (S. 858), z. B. glomerulär, tubulär und gemischt, voneinander abgegrenzt werden. Jede Form der renalen Proteinurie hat ein sogenanntes „Markerprotein", d. h. der Nachweis dieses Proteins deutet auf das Vorliegen einer bestimmten Proteinurieform hin:

- **glomeruläre Proteinurie** (S. 858): Abgrenzung zwischen der selektiven (Markerprotein = Albumin) und unselektiven (Markerprotein = IgG) Proteinurie
- **tubuläre Proteinurie** (S. 858): Markerprotein ist das α_1-Mikroglobulin.

Differenzierung der Proteinurie (Tab. I-3.1): Mittels **Elektrophorese** oder auch **nephelometrisch** werden die Proteine differenziert, um verschiedene **Formen der renalen Proteinurie** (S. 858) voneinander abzugrenzen. „Markerproteine" weisen auf die Proteinurieform hin:

- **glomeruläre Proteinurie** (S. 858): Albumin und IgG
- **tubuläre Proteinurie** (S. 858): α_1-Mikroglobulin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-3.1

I-3.1 Urinmarkerproteine und ihre Referenzbereiche

Harnprotein	Molekulargewicht (Dalton)	Referenzbereich in mg/g Kreatinin
α_1-Mikroglobulin	33 000	< 14
Albumin	67 000	< 20
IgG	150 000	< 10
Gesamteiweiß	–	< 100

Hämaturie

Hämaturie

▶ Definition.

▶ Definition. **Mikrohämaturie:** Mehr als 4 Zellen/µl Urin oder mehr als 2 Erythrozyten/Gesichtsfeld im Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung ohne Rotfärbung des Urins.
Makrohämaturie: sichtbare Rotfärbung des Urins.

Die Hämaturie ist relativ häufig und meist vorübergehend. Oft lässt sich keine Ursache finden.

Eine Hämaturie kann aus jedem Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege herrühren. Es handelt sich um ein relativ häufiges, aber zumeist vorübergehendes Problem. Oft lässt sich für eine passagere Hämaturie keine Ursache finden.

Nachweis im klinischen Alltag: Ein positiver **Teststreifen** kann für Hämaturie, Hämoglobinurie und Myoglobinurie sprechen. Differenzialdiagnostisch entscheidend ist die **Mikroskopie** (Abb. **I-3.1**).

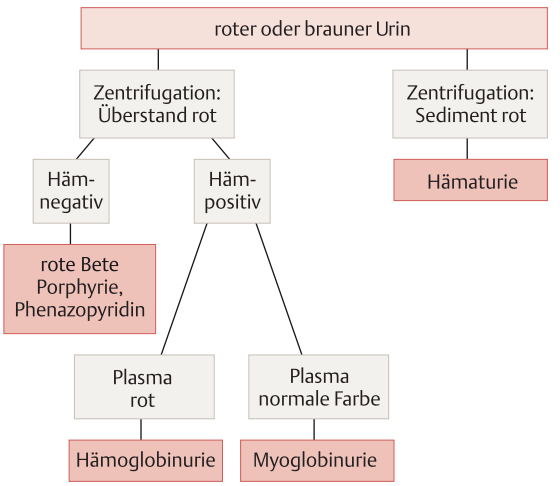
Nachweis im klinischen Alltag: Der erste Schritt zum Nachweis einer Hämaturie ist die **Teststreifenuntersuchung**. Hierbei wird die Peroxidaseaktivität des Hämoglobins nachgewiesen, sodass ein positives Teststreifenergebnis für eine Hämaturie, Hämoglobinurie und Myoglobinurie sprechen kann. Daher sollte sich bei positivem Ergebnis immer eine **mikroskopische Untersuchung** zur Differenzialdiagnostik anschließen (Abb. **I-3.1**).

Hämaturien bereiten diagnostische Schwierigkeiten, wenn andere klinische Zeichen einer Nierenerkrankung nicht eindeutig sind.

Hämaturien bereiten vor allem dann diagnostische Schwierigkeiten, wenn sie isoliert mit nur geringer oder fehlender Proteinurie auftreten und andere klinische Zeichen einer genuinen Nierenerkrankung, wie eine abnehmende GFR, nicht eindeutig sind.

I-3.1

I-3.1 Schrittweise diagnostische Bearbeitung eines Urins mit roter Färbung



Ätiologie: Die **Hauptgründe** isolierter Hämaturie sind **Prostataerkrankungen**, **Nierensteine**, **Traumen** und **maligne Erkrankungen**.
Glomeruläre Erkrankungen (5 % aller Hämaturien) zeigen **dysmorphe Erythrozyten** oder **Akanthozyten** (Abb. **I-3.2**).

Ätiologie: Die **Hauptgründe** einer isolierten Hämaturie mit identifizierbarer Ursache sind **Prostataerkrankungen**, **Nierensteine** oder Steine in den ableitenden Harnwegen, **Traumen** sowie **maligne Erkrankungen** (Niere, Prostata, Blase).
Glomeruläre Erkrankungen machen nur 5 % aller Hämaturien aus, lassen sich im Urin in der Regel aber leicht von Hämaturien andere Genese unterscheiden. Die Erythrozyten zeigen hierbei charakteristische Veränderungen: sie weisen eine unregelmäßige äußere Form auf (= **dysmorphe Erythrozyten**) oder Ausstülpungen der erythrozytären Plasmamembran (= **Akanthozyten**) (Abb. **I-3.2**).

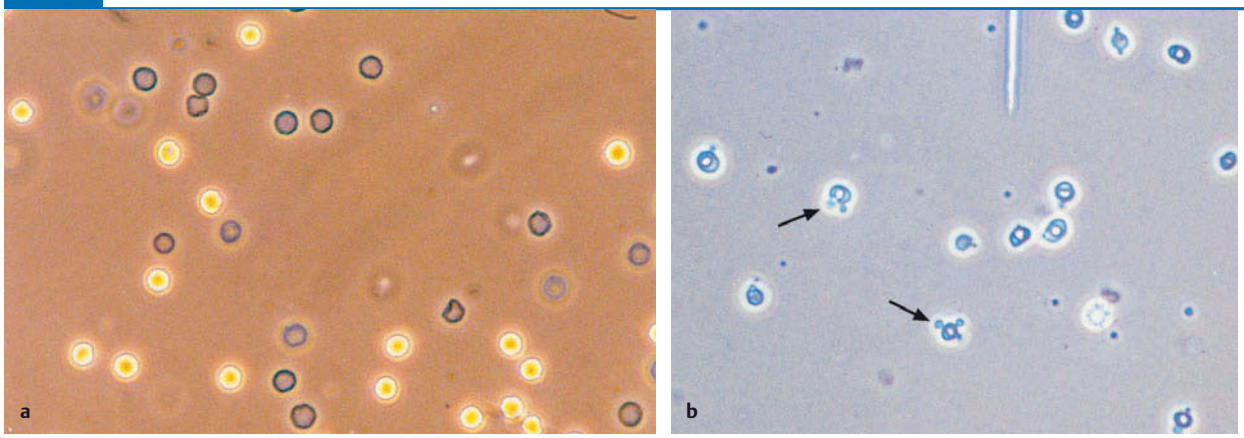
▶ Merke.

▶ Merke. Stark deformierte Akanthozyten sind spezifischer für glomeruläre Erkrankungen als weniger verformte dysmorphe Erythrozyten. 5 % Akanthozyten werden für hoch spezifisch bei glomerulären Erkrankungen angesehen, während 20–30 % aller Erythrozyten dysmorph sein müssen, um die gleiche Aussagekraft zu haben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-3.2 Mikrohämaturie



a Normal geformte (eumorphe) Erythrozyten im Urin als Hinweis auf eine nicht glomeruläre Ursache der Mikrohämaturie.
b Dysmorphe Erythrozyten mit Membranausstülpungen (Akanthozyten) im Urin, die starke Hinweise auf glomeruläre Erkrankungen geben.

(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

Ähnlich der Anstrengungsproteinurie kann schwere körperliche Anstrengung (z. B. Marathonlauf) auch zu Veränderungen der Erythrozyten führen. Hierbei wird offensichtlich großer osmotischer Stress auf Erythrozyten ausgeübt. Nach spätestens 2 Tagen normalisiert sich das Urinsediment unter diesen Umständen wieder.

Schwere körperliche Anstrengung kann zu Veränderungen der Erythrozyten führen. Nach 2 Tagen normalisiert sich das Urinsediment wieder.

Weitere Parameter der Urinuntersuchung

Die meisten dieser Parameter werden einfach über Teststreifen erfasst, lassen sich aber auch im klinisch-chemischen Labor genauer quantifizieren. Dies ist aber nicht routinemäßig nötig.

Weitere Parameter der Urinuntersuchung

Spezifisches Gewicht

Normal: 1005–1030 g/l, SI: 1005–1030 kg/m³ bzw. 9859–10 104 N/m³.
Pathologisch: Ein **hohes** spezifisches Gewicht (**Hypersthenurie**) ist entweder die Folge von Flüssigkeitsmangel (zu geringe Trinkmenge, Schwitzen, starkes Erbrechen und Durchfälle) oder von erhöhten Zucker- oder Proteinkonzentration im Urin (z. B. Diabetes mellitus). Ein **niedriges** spezifisches Gewicht (**Hyposthenurie**) weist auf einen verdünnten Urin hin. Dieser entsteht in der Folge zu hoher Flüssigkeitszufuhr, Diuretikamedikation und schwerer Nierenerkrankungen. Von **isosthenurischem** Urin wird bei einem spezifischen Gewicht von 1,015 g/ml gesprochen. Dieser Wert kann dauerhaft auftreten, wenn Dilutionsvorgänge bei Nierenerkrankungen gestört sind. Die Nierentubuli können den Harn nicht mehr konzentrieren oder verdünnen.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Spezifisches Gewicht

Normal: 1005–1030 g/l, SI: 1005–1030 kg/m³ bzw. 9 859–10 104 N/m³.
Pathologisch: hohes spezifisches Gewicht (**Hypersthenurie**) durch Flüssigkeitsmangel oder erhöhte Zucker-/Proteinkonzentration im Urin. **Niedriges** spezifisches Gewicht (**Hyposthenurie**) durch zu hohe Flüssigkeitszufuhr, Diuretika und Nierenerkrankungen. **Isosthenurischer** Urin (spezifisches Gewicht: 1,015 g/ml) kann trotz Nierenschädigung auftreten.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

pH-Wert

Normal: 5,0–6,0
Pathologisch: Ein alkalischer pH-Wert kann Folge schweren Erbrechens, verschiedener Nierenerkrankungen und von Entzündungen der ableitenden Harnwege sowie vegetarischer Ernährung sein. Ein niedriger Urin-pH-Wert tritt bei schweren Durchfällen, Dehydratation und Hunger sowie chronischen Lungenerkrankungen und Diabetes mellitus auf. Weitere Ursachen sind Aspirinüberdosierung, schwerer Alkoholkonsum und die versehentliche Einnahme von Frostschutzmittel (Äthylenglykol) bei Alkoholikern. Auch einige Nahrungsmittel (wie Zitrusfrüchte und Milchprodukte) und Medikamente (wie Antazida) können den Urin-pH beeinflussen.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

pH-Wert

Normal: 5,0–6,0
Pathologisch: Alkalischer Urin kann bei Erbrechen, Nierenerkrankungen, Harnwegsentzündungen und vegetarische Ernährung auftreten. Saurer Urin tritt bei Durchfällen, Dehydratation, chronischen Lungenerkrankungen Diabetes mellitus und bei Alkoholikern auf.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Leukozyten

Normal: unter 10 Zellen/µl.
Pathologisch: Leukozyten im Urin weisen zum einen auf bakterielle Entzündungen hin. Weiterhin treten Leukozyten ohne Harnwegsinfekte bei tubulointerstitiellen Er-

Leukozyten

Normal: < 10 Zellen/µl.
Pathologisch: Leukozyten im Urin weisen auf bakterielle Entzündungen oder tubulointer-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

stitielle Erkrankungen (S. 925) (z. B. bei Medikamentenallergie) hin.
Nachweis: Mikroskopisch im Sediment, spezielle Teststreifen.

krankungen auf. Die häufigste Genese tubulointerstitieller Erkrankungen (S. 925) sind allergische Reaktionen der Niere, wenn bestimmte Medikamente eingenommen wurden. Bei Verdacht auf allergisch interstitielle Veränderungen der Niere sollte daher der Nachweis auf eosinophile Leukozyten versucht werden.
Nachweis: Leukozyten können nicht nur mikroskopisch im Sediment, sondern auch über Teststreifen nachgewiesen werden, die auf die Aktivität leukozytärer Esterasen reagieren.

► Merke.

► Merke. Eine persistierende sterile Leukozyturie sollte an Urogenitaltuberkulose (Spezialkultur notwendig), Gonorrhö, Analgetikanephropathie und eine bestehende Schwangerschaft denken lassen.

Nitrit

Normal: negativ.
Pathologisch: Nitrit im Urin weist auf einen bakteriellen Infekt hin. Bei zusätzlicher Klinik oder Leukozyturie sollte eine Urinkultur angelegt werden.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Nitrit

Normal: negativ.
Pathologisch: Nitrat wird in geringen Mengen über den Harn ausgeschieden. Bestimmte Bakterien wandeln dieses Nitrat in Nitrit um, das normalerweise nicht im Urin von Menschen nachgewiesen werden kann. Tritt Nitrit im Urin auf, weist dies auf einen möglichen bakteriellen Infekt hin. Die Empfindlichkeit dieses Tests erweist sich als niedrig. Gibt es aber zusätzliche Hinweise auf einen Harnwegsinfekt (Klinik, Leukozyturie), sollte eine Urinkultur angelegt werden, um Infekte antibiogrammgerecht behandeln zu können.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Glukose

Normal: < 20 mg/dl.
Pathologisch: Schlecht eingestellter Diabetes mellitus, tubulointerstitielle Nierenerkrankung sowie Erkrankungen der Nebennieren oder Leber, ZNS-Verletzungen, Vergiftungen und Schwangerschaft können zu Glukosurie führen.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Glukose

Normal: unter 20 mg/dl.
Pathologisch: Bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus wird die physiologische Nierenschwelle für Glukose im Urin (160–180 mg/dl) durch die Hyperglykämie überschritten und es kommt zur Glukosurie. Im Rahmen tubulointerstitieller Nierenerkrankungen kann es durch die gestörte Glukoserückresorption im proximalen Tubulus zu einer Glukosurie bei Normoglykämie kommen.
Weitere Gründe für erhöhte Harnglukose sind Erkrankungen der Nebennieren (Hyperkortisolismus), der Leber sowie Verletzungen des ZNS und manche Vergiftungen. Physiologisch ist eine Glukosurie bei Schwangeren.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Ketonkörper

Normal: negativ.
Pathologisch: Zu Ketonurie kommt es bei langer Nahrungskarenz oder Stoffwechselstörungen mit verstärkter Lipolyse (z. B. Diabetes mellitus, Alkoholismus).
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Ketonkörper

Normal: negativ.
Pathologisch: Zum Auftreten von Ketonkörpern im Harn (Ketonurie) kommt es nach mindestens 18-stündiger Nahrungskarenz (Fasten, Essstörungen, starkes Erbrechen) oder Stoffwechselstörungen mit verstärkter Bildung von Acetyl-CoA durch erhöhte Lipolyse (Ausgangsprodukt für die Ketonkörperbildung, z. B. bei Diabetes mellitus oder Alkoholismus).
Geringe Mengen von Ketonkörpern im Urin von Schwangeren sind nicht krankhaft.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Bilirubin/Urobilinogen

Normal: negativ.
Pathologisch: Bei gestörtem Galleabfluss ist das direkte Bilirubin im Blut und im Urin erhöht.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

Bilirubin/Urobilinogen

Normal: negativ.
Pathologisch: Bei einem gestörten Galleabfluss (z. B. Gallensteine, Tumor, Leberzirrhose, Hepatitis) kommt es zu einer erhöhten Konzentration von direktem (konjugiertem, wasserlöslichem) Bilirubin im Blut. Dieses wird anschließend mit dem Urin über die Nieren ausgeschieden.
Nachweis: Teststreifen, klinisch-chemisches Labor (nicht routinemäßig).

► Merke.

► Merke. Einige Teststreifen zeigen zusätzlich oder anstelle des Bilirubins das Abbauprodukt Urobilinogen an. Da eine Urobilinogenurie nicht von einer Bilirubinurie begleitet sein muss, wird der Nachweis von Urobilinogen von manchen Autoren als der empfindlichere Hinweis auf Leberfunktionsstörungen angesehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

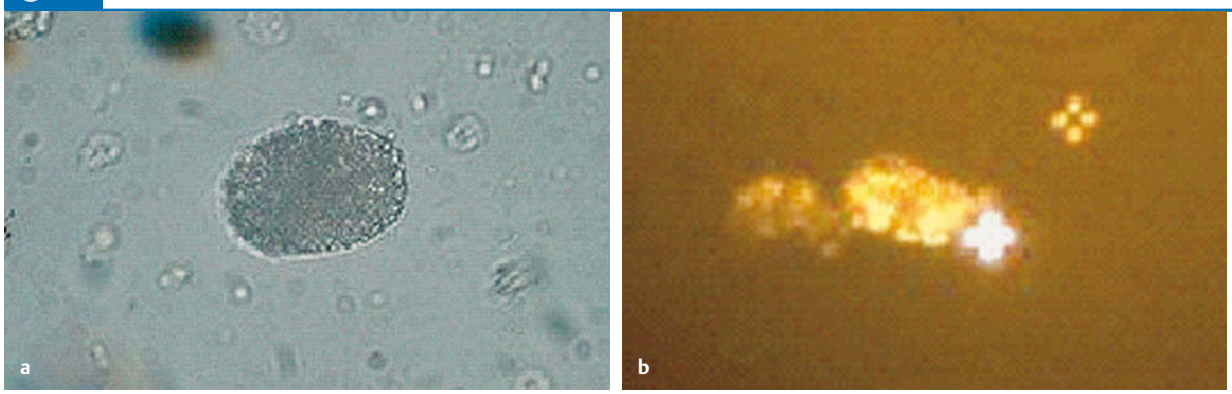
Lipide

Normal: nicht nachweisbar.
Pathologisch: Zu einer Lipidurie kann es im Rahmen eines nephrotischen Syndroms (S. 878) kommen.
Nachweis: Im Sediment sehen wir manchmal freie Fetttröpfchen, meistens werden die Lipoproteine aber über Tubuluszellen aufgenommen, die daraufhin absterben und im Urin als sog. ovale Fettkörper erscheinen (Abb. **I-3.3**).

Lipide

Normal: nicht nachweisbar.
Pathologisch: Lipidurie im Rahmen eines nephrotischen Syndroms (S. 878).
Nachweis: ovale Fettkörper und manchmal freie Fetttröpfchen im Sediment (Abb. **I-3.3**).

I-3.3 Fettkörper aus abgestorbenen Tubuluszellen



a Ovale Fettkörper (unter dem Mikroskop bei Durch- und Auflicht) aus abgestorbenen Tubuluszellen mit schaumig degenerierten Lipoproteinen.
b Ovale Fettkörper (unter polarisiertem Licht): In den Fettkörpern ist ein charakteristisches Muster zu sehen, das als **Malteserkreuz** bezeichnet wird.

(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

Zylinder

Die Proteinmatrix der Zylinder besteht überwiegend aus **Tamm-Horsfall-Mukoprotein**, das von Zellen des aufsteigenden dicken Schenkels der Henle-Schleife sezerniert wird. Die chemischen Besonderheiten dieses Proteins führen dazu, dass seine Löslichkeit abnimmt, wenn der Urin-pH fällt, hohe Elektrolytkonzentrationen aufweist, oder das Tubuluslumen erhebliche Mengen anderer Proteine enthält. Zylinder entstehen dann, wenn höhere tubuläre Eiweißmengen im distalen Tubulus, teilweise auch im Sammelrohr, denaturiert zu präzipitieren beginnen. Die zylindrische Erscheinung entsteht, weil das Tubuluslumen diese Strukturen formt (Tab. **I-3.2**).
In degeneriertem präzipitierendem Protein, das in den distalen Tubuli zu Zylindern geformt wird, finden sich Einschlüsse von Zellen und Zellbestandteilen (Abb. **I-3.4**).

Zylinder

Die Zylinder bestehen überwiegend aus **Tamm-Horsfall-Mukoprotein** und entstehen durch Präzipitation von Eiweißen im distalen Tubulus. Die zylindrische Form ist ein Abdruck des Tubuluslumens.

In Zylindern finden sich Einschlüsse von Zellen und Zellbestandteilen (Abb. **I-3.4**).

▶ Merke. Nicht alle Zylinder sind Ausdruck pathologischer Vorgänge in der Niere. **Erythrozytenzylinder** sind hoch spezifisch für das Vorliegen einer glomerulären Erkrankung (Abb. **I-3.4**).

▶ Merke.

Nachweis: Urinsediment.

Nachweis: Urinsediment.

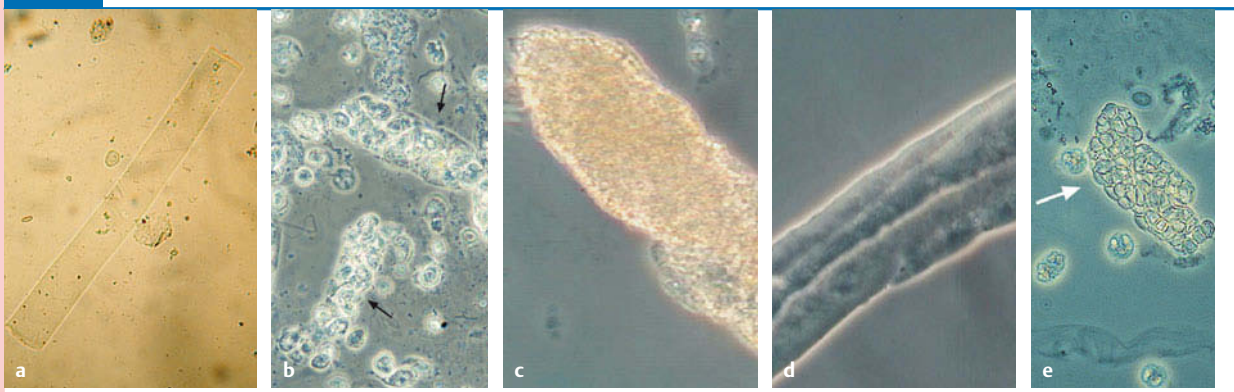
I-3.2 Formen von Urinzylindern

Art der Zylinder	klinische Bedeutung
hyalin	ohne Krankheitswert, hauptsächlich zu sehen in konzentriertem Urin oder nach Diuretika
zellulär	
▪ Erythrozyten	starker Hinweis auf Glomerulonephritiden oder Vaskulitiden
▪ Leukozyten	bei tubulointerstitiellen Erkrankungen, renalen Entzündungen, Vorkommen bei Glomerulonephritiden möglich
▪ Epithelzellen	Hinweis auf Tubulusschaden wie bei akuter Tubulusnekrose, manchmal tubulointerstitielle Erkrankungen, schwere Glomerulonephritiden
▪ fetthaltig	bei glomerulären Erkrankungen mit moderater bis schwerer Proteinurie
granuliert	bestehen aus degenerierenden Zellzylindern oder Proteinaggregationen
wächsern	Vorkommen bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz

I-3.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-3.4 Verschiedene Urinzylinderformen



a Hyaliner Zylinder, der nur aus **Tamm-Horsfall-Protein** besteht. Eine Volumendepletion jeglicher Art führt zu einem konzentrierten, sauren Urin; Diuretika haben die gleichen Konsequenzen, aber die tubuläre Konzentration von NaCl steigt noch zusätzlich an. Unter solchen Voraussetzungen bedingt die chemische Struktur des Tamm-Horsfall-Proteins eine vermehrte intratubuläre Präzipitation.

b Leukozytenzylinder, der bei tubulointerstitiellen Erkrankungen im Sediment zu finden ist. Manchmal sind bei diesen Krankheiten auch Einschlüsse von Tubuluszellen zu sehen.

c Granulierter Zylinder: Die granulierte Struktur besteht aus Bruchstücken zerfallener Zellen. Je weiter die Zellbruchstücke degenerieren, desto feiner erscheint die granuläre Zeichnung.

d Breite Zylinder mit wachsartigem Aussehen bilden sich in den aufgeweiteten Tubuli schwer kranker Nieren bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. (aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

e Erythrozytenzylinder: tubulär denaturiertes und präzipitiertes Protein, das über das Tubuluslumen zylindrisch geformt wurde, mit Erythrozyteneinschlüssen.

(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

Kristalle

Harnsäure- und amorphe Kristalle bilden sich nur bei einem Urin-pH < 6, während Kalziumphosphate einen pH > 7 erfordern. Kalziumoxalat- und Cystinkristalle sind pH-unabhängig.

Der Nachweis von Kristallen hat i. d. R. keine Bedeutung. Es gibt 2 Ausnahmen:

- **Kalziumoxalatkristalle** bei ANV bilden sich bei Alkoholikern, die Frostschutzmittel getrunken haben.
- **Harnsäurekristalle** bei ANV treten bei Einnahme von Zytotoxika auf.

Wichtige Urinbefunde bei Nierenerkrankungen

Siehe Tab. **I-3.3**

Kristalle

Häufig finden sich bestimmte Kristalle nur, wenn der Urin-pH im entsprechenden Bereich liegt. So bilden sich Harnsäurekristalle und amorphe Kristalle nur im Urin mit einem pH < 6, während Kalziumphosphate einen pH-Wert > 7 erfordern. (Alkalische pH-Werte sind meist zu finden, wenn Infektionen mit ureaseproduzierenden Bakterien aufgetreten sind.) Kalziumoxalat- und Cystinkristalle können bei jedem pH-Wert auftreten.

Der Nachweis von Kristallen im Urin hat in der Regel keine diagnostische Bedeutung. Hiervon gibt es 2 wichtige Ausnahmen:

- **Kalziumoxalatkristalle** bei akutem Nierenversagen (ANV) weisen auf einen erhöhten Oxalat-Anfall hin. Dieser wird häufig bei Alkoholikern beobachtet, die Frostschutzmittel (enthält süßlich schmeckendes, alkoholisches Äthylenglykol) getrunken haben.
- **Harnsäurekristalle** bei ANV sprechen für eine massiv erhöhte Harnsäureproduktion bei Behandlung mit zytotoxischen Medikamenten (z. B. bei malignen Lymphomen).

Wichtige Urinbefunde bei Nierenerkrankungen

Siehe Tab. **I-3.3**

I-3.3 Beziehungen zwischen Urinbefunden und Nierenerkrankungen

Urinbefunde	Nierenerkrankungen
Hämaturie mit Erythrozytenzylindern schwere Proteinurie (< 3,5 g/d) Lipidurie	jeder dieser Befunde, einzeln oder in Kombination, starker Hinweis auf glomeruläre Erkrankungen oder Vaskulitiden
tubuläre Epithelzellen granulierte Zylinder Epithelzellzylinder	während ANV starker Hinweis auf akute Tubulusnekrose
Leukozyturie granulierte Zylinder Wachszylinder keine oder geringe Proteinurie (> 1,5 g/d)	Hinweis auf tubulointerstitielle Erkrankungen oder Obstruktionen der ableitenden Harnwege
Hämaturie Leukozyturie sporadisch Zylinder Proteinurie	mögliche Befundkonstellation bei glomerulären Erkrankungen, Vaskulitiden, Infektionen, Niereninfarkten, Obstruktionen der ableitenden Harnwege weiterhin akute, meist medikamenteninduzierte interstitielle Nephritis (eosinophile Leukozyten Leitbefund bei Schädigung durch Medikamente)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

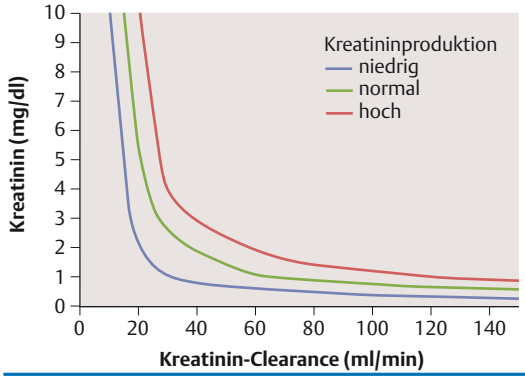
3.3 Blutuntersuchungen bei Nierenerkrankungen

3.3.1 Bestimmung der Retentionswerte

Kreatinin und Harnstoff

Kreatinin: Die Plasmakonzentration des Kreatinins als alleiniger Wert gilt heute als wenig aussagekräftig. Allerdings ist die Bestimmung nach wie vor unerlässlich, da sie zur Bestimmung der GFR (S. 869) nötig ist.
Die Bestimmung der Kreatininkonzentration eignet sich nicht zur Früherkennung renaler Schädigungen. Sie steigt erst an, wenn die GFR um etwa 50 % vermindert ist. Außerdem ist die Kreatininkonzentration abhängig von der Muskelmasse (Abb. **I-3.5**).

I-3.5 Kreatininproduktion



Nicht linearer Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance als Maß der glomerulären Filtrationsrate bei hoher, normaler und geringer Muskelmasse.

Harnstoff: Auch Harnstoff eignet sich nicht zur Früherkennung renaler Schädigungen. Er steigt erst an, wenn die GFR um ca. 25 % vermindert ist. Harnstoff eignet sich nur zur annähernden Abschätzung der Nierenfunktion, da seine Konzentration von mehreren Faktoren abhängig ist:
- Harnstoff wird abhängig vom Hydratationszustand in unterschiedlichem Maße tubulär wieder aufgenommen (ca. 40 % bei Diurese und ca. 70 % bei Antidiurese).
- Seine Konzentration ist abhängig von Proteinaufnahme und Katabolismus.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die Einschränkung der GFR ist heute der entscheidende Parameter zur Einteilung des Schweregrades von Nierenerkrankungen (S. 859).

Bestimmung im klinischen Alltag: Die Beziehung zwischen GFR und dem routinemäßig gemessenen Serumkreatinin ist so kompliziert, dass nicht so ohne Weiteres vom Letzteren auf die renale Filtrationsleistung geschlossen werden kann.
- **24-h-Sammelurin:** Theoretisch führen 24-h-Urinsammlungen zu den **genauesten Werten der GFR:**

$$\text{GFR} = \text{Kreatinin}_{(\text{Urin})} / \text{Kreatinin}_{(\text{Plasma})} \times \text{Urinvolumen}$$

Der Vorteil dieser Methode liegt in der Genauigkeit dieses Verfahrens. Da Kreatinin fast ausschließlich filtriert und nur geringfügig tubulär sezerniert wird, eignet es sich gut zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats.
Nachteile: 24-h-Urinsammlungen sind allerdings sehr aufwendig, werden von Patienten als unangenehm empfunden und sind von älteren Menschen oft nicht leicht zu bewältigen. Unvollständige Sammlungen oder undefinierte Sammelperioden führen zu falschen Resultaten.
- **Näherungsformeln:** Seit einiger Zeit werden daher Näherungsformeln zur Bestimmung der GFR eingesetzt, die auch der Forderung nach rascher Ermittlung der GFR ohne großen Aufwand entgegenkommen.

Die bekannteste Näherungsrechnung dieser Art ist die **Cockroft-Gault-Formel:**

$$\text{GFR Filtrationsrate} \sim \frac{(140 - \text{Alter})}{72} \times \frac{\text{KG}}{\text{Krea}_{(\text{Plasma})}} \times (0{,}85 \text{ für Frauen})$$

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.3 Blutuntersuchungen bei Nierenerkrankungen
3.3.1 Bestimmung der Retentionswerte
Kreatinin und Harnstoff

Kreatinin: Die Kreatininbestimmung ist zur Berechnung der GFR (S. 869) nötig.
Die Kreatininkonzentration ist abhängig von der Muskelmasse und steigt erst an, wenn die GFR bereits um 50 % vermindert ist (Abb. **I-3.5**).

I-3.5

Harnstoff: Auch Harnstoff steigt erst an, wenn die GFR schon um 25 % vermindert ist. Seine Konzentration ist abhängig von Hydratationszustand, Proteinaufnahme und Katabolismus.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die GFR entscheidet über den Schweregrad von Nierenerkrankungen (S. 859).

Bestimmung im klinischen Alltag: Die Beziehung zwischen GFR und Serumkreatinin ist sehr kompliziert.
- **24-h-Sammelurin:** führt zu den **genauesten GFR-Werten**.

Da Kreatinin fast ausschließlich filtriert und kaum tubulär sezerniert wird, eignet es sich gut zur GFR-Bestimmung.

Nachteile: Urinsammlungen sind aufwendig und für Patienten unangenehm. Unvollständige Sammlungen führen zu falschen Resultaten.

Näherungsformeln: Sie kommen der Forderung nach rascher Ermittlung der GFR ohne großen Aufwand entgegen.
Am bekanntesten ist die **Cockroft-Gault Formel**, die mittlerweile aber an Bedeutung verloren hat.

Die Formel berücksichtigt Körpergewicht, Alter und Geschlecht.

Diese Formel berücksichtigt das Körpergewicht (KG) und damit die Muskelmasse des Patienten und enthält Modulatoren, die Altersabnahmen der GFR und Geschlechtsunterschiede mit in die Formel einfließen lassen. Obgleich diese Formel an Bedeutung verloren hat, eignet sie sich immer noch zur schnellen groben Orientierung bei Nierenkranken zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, die eine wichtige und große Patientengruppe ausmachen: Der Wert des ersten Quotienten dieser Formel (hilft, den Einfluss des Alters zu berücksichtigen) liegt dann zwischen 1,2 bis 1 und kann bei einer groben Abschätzung vernachlässigt werden.

Eine weitere Formel, die **CKD-EPI**, wurde aus verschiedenen Studien entwickelt. Sie sollte zukünftig als verbindlicher Standard verwendet werden.

Heute wird immer noch die **MDRD-Formel** verwendet, die im Rahmen einer großen Studie zur Ernährung von chronisch nierenkranken Patienten entwickelt wurde, der sog. MDRD-Studie (**M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease):

$$GFR \sim 186,3 \times Kreatinin_{(Plasma)}^{-1,154} \times Alter^{-0,203} \times (0,742 \text{ für Frauen})$$

Eine Weiterentwicklung dieser Formel, die sog. **CKD-EPI-Formel**, soll etwas genauer die Filtrationsleistung der Niere abschätzen. Sie wird daher seit einiger Zeit als Standard empfohlen.

$$GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa,1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa,1)^{-1,209} \times (0,993)^{Alter}$$

- × 1,018 für Frauen, × 1,159 für Schwarze
- κ = 0,7 für Frauen, 0,9 für Männer
- α = –0,329 für Frauen, –0,411 für Männer
- Scr = $Kreatinin_{(Plasma)}$ (Serum Creatinin)
- min (Scr/κ,1): Wähle den kleineren Wert zwischen Scr/κ und 1
- max (Scr/κ,1): Wähle den größeren Wert zwischen Scr/κ und 1

Beispiel: Scr = 0,9, Patient ist weiblich, deshalb ist Scr/k = 0,9/0,7 = 1,28
min (Scr/κ,1) = 1
max (Scr/κ,1) = 1,28

Die GFR nach MDRD wird heute meist standardmäßig von klinischen Labors mit angegeben.

Diese Formeln sind wegen der komplizierten Hochzahlen nicht mehr im Kopf zu berechnen. Außerdem handelt es sich um rein statistische Modelle, die über die Datensätze unterschiedlicher klinischer Studien entwickelt wurden. Diese mathematischen Analysen dürfen nicht mit Formeln aus der Physiologie in einen Topf geworfen werden, mit deren Hilfe es zum Beispiel möglich wird, die Kreatinin-Clearance zu berechnen. Allerdings enthalten diese Formeln nur Angaben, die jedes Labor der klinischen Chemie vorliegen hat, wenn es einen Auftrag zur Bestimmung des Serumkreatinins bekommt.

Schätzformeln sind nicht aussagekräftig bei einer GFR > 60 ml/min. Außerdem werden durch diese Formeln die tatsächlichen GFR-Werte oft etwas falsch eingeschätzt.

Beide Formeln eignen sich zur Klassifizierung von nierenkranken Patienten nach ihrer renalen Filtrationsleistung, wenn folgende Einschränkungen nicht aus dem Auge verloren werden:

- Schätzformeln sind nicht besonders aussagekräftig bei einer GFR > 60 ml/min. Da bei Filtrationsraten > 60 ml/min die Stadieneinteilung aber von der Proteinurie abhängt, ist die GFR nicht von ausschlaggebender Bedeutung.
- Durch diese Formeln werden im Allgemeinen die tatsächlichen glomerulären Filtrationswerte etwas falsch eingeschätzt.

► Merke.

► Merke. Bei instabiler Nierenfunktion sollten die Näherungsformeln nicht verwendet, sondern auf die konventionelle 24-h-Urinsammlung zurückgegriffen werden.

Die Aussagekraft der Näherungsformeln ist eingeschränkt bei jungem oder sehr hohem Alter, extremen Körpermaßen und Muskelleiden oder schweren Erkrankungen.

Die Aussagekraft der Näherungsformeln ist eingeschränkt bei:

- sehr jungem oder sehr hohem Alter
- extremen Körpermaßen durch Über- oder Mangelernährung
- Muskelleiden
- schweren Erkrankungen.

Sie sollten nicht bei Patienten unter 40 Jahren verwendet werden.

Kreatininvorwerte müssen von Hausärzten erfragt oder den Krankengeschichten entnommen werden.

Die o. g. Stadieneinteilung lässt keine Aussagen über Dauer einer Nierenerkrankung zu. Daher ist es unbedingt nötig, **Kreatininvorwerte** von Hausärzten zu erfragen oder alten Krankengeschichten zu entnehmen, um eine Nierenfunktionseinschränkung beurteilen zu können.

Da die Schätzformeln nur verwendet werden können, wenn stabile Kreatininwerte im Plasma vorliegen, lassen sich über diese Formeln keine Formen des akuten Nierenversagens klassifizieren. Man muss immer von einer gewissen verlängerten Dauer der Niereninsuffizienz ausgehen. Daher werden die Niereninsuffizienzstadien aus Abb. **I-1.1** im klinisc

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

nic kidney diesease) oder **CNE (chronische Nierenerkrankung)** verwendet. Für die Klassifikation eines akuten Nierenversagens werden andere Systematiken verwendet, s. diagnostisches Vorgehen (S. 894).

3.3.2 Weitere Laborparameter

Elektrolyte und Blutgasanalyse

Elektrolyte: Neben der Bestimmung von Serumkreatinin und Serumharnstoff sollten Natrium, Kalium, Chlorid sowie Kalzium und Phosphat bestimmt werden.
Die Kaliumkonzentration kann im Rahmen einer Niereninsuffizienz stark ansteigen. Ein erniedrigtes Serumkalzium und ein erhöhtes Serumphosphat deuten auf eine länger bestehende Niereninsuffizienz hin (sekundärer Hyperparathyreoidismus).

Blutgasanalyse: Eine zunehmende metabolische Azidose ist die Folge einer chronisch fortschreitenden Nierenfunktionsverschlechterung.

Blutbild

Renale Anämie: Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz leiden häufig an einer normochromen, normozytären Anämie durch eine verminderte Erythropoese bei Erythropoetinmangel. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer inadäquat niedrigen Retikulozytenzahl gestützt.

Spezielle Laborparameter

Bei bestimmten systemischen Kollagenosen und Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung sind manchmal spezielle Laboruntersuchungen nötig. Hierzu gehören die Bestimmung von:

- **Antinukleäre Antikörper**(ANA) gegen intranukleäre Antigene: Auftreten bei verschiedenen Kollagenosen.
- **Antikörper gegen Doppelstrang-DNA** (ds-DNA): spezifischer Hinweis für Lupus erythematodes.
- **Komplementfaktoren C 3 und C 4:** Eine Erniedrigung findet sich bei systemischem Lupus erythematodes, bei postinfektiöser oder membranoproliferativer Glomerulonephritis sowie bei einer Nierenbeteiligung im Rahmen von Kryoglobulinämien.
- **Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA):** ANCA mit **c**ytoplasmatischem Verteilungsmuster (c-ANCA) gegen Proteinase 3 treten vornehmlich bei Polyangiitis mit Granulomatose (Morbus Wegener) auf, ANCA mit **p**erinukleärem antineutrophilem zytoplasmatischem Antikörper (p-ANCA) gegen Myeloperoxidase finden sich v. a. bei der mikroskopischen Polyangitis.
- **Antiglomeruläre Basalmembranantikörper (Anti-GBM-Ak):** Sie verursachen schwere Glomerulonephritiden und Lungenblutungen (diese Antikörper binden sowohl an die Basalmembran von Glomeruluskapillaren als auch von Alveolen der Lunge).
- **Kryoglobuline/Rheumafaktor:** Bestimmte Nierenerkrankungen (membranoproliferative Glomerulonephritis) im Rahmen von Hepatitis C lassen sich auf Kryoglobulinämien zurückführen. Zusätzlich finden sich dabei hin und wieder erhöhte Titer für Rheumafaktor.

3.4 Bildgebende Verfahren

3.4.1 Sonografie

Konventionelle Sonografie

Prinzip: Sonografiebilder entstehen dadurch, dass Ultraschallimpulse, die ein entsprechender Schallkopf aussendet, von Grenzflächen wie Zellmembranen reflektiert werden. Aus der Laufzeit des Signals (zwischen Sendung und Empfang) und seiner Amplitude ergibt sich das sog. sonografische **B-Bild**. Die Amplitude eines reflektierten Signales wird vom Gerät in unterschiedliche Grautöne auf dem Bildschirm verwandelt.

Indikation: Die sonografische Untersuchung (Abb. **I-3.6**) ist **das** nichtinvasive, bildgebende **Standardverfahren** zur Initialbeurteilung und Verlaufskontrolle aller akuten und chronischen Formen des Nierenversagens, Obstruktionen der ableitenden Harnwege sowie renaler und pararenaler Raumforderungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.3.2 Weitere Laborparameter

Elektrolyte und Blutgasanalyse

Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium und Phosphat sollten bestimmt werden.

Kalium kann bei Niereninsuffizienz stark ansteigen. Erniedrigtes Kalzium und erhöhtes Phosphat deuten auf eine länger bestehende Niereninsuffizienz hin.
Blutgasanalyse: Eine zunehmende metabolische Azidose ist Folge einer chronisch fortschreitenden Niereninsuffizienz.

Blutbild

Renale Anämie: Chronische Niereninsuffizienz geht oft mit normochromer, normozytärer Anämie einher. Verminderte Retikulozyten stützen die Diagnose.

Spezielle Laborparameter

Bei Kollagenosen und Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung sind manchmal spezielle Laboruntersuchungen nötig. Hierzu gehören die Bestimmung von **antinukleären Antikörpern** (ANA), **Antikörper gegen Doppelstrang-DNA** (bei Lupus erythematodes), **Komplementfaktoren C 3 und C 4, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), antiglomeruläre Basalmembranantikörper** und **Kryoglobuline/Rheumafaktor**.

3.4 Bildgebende Verfahren

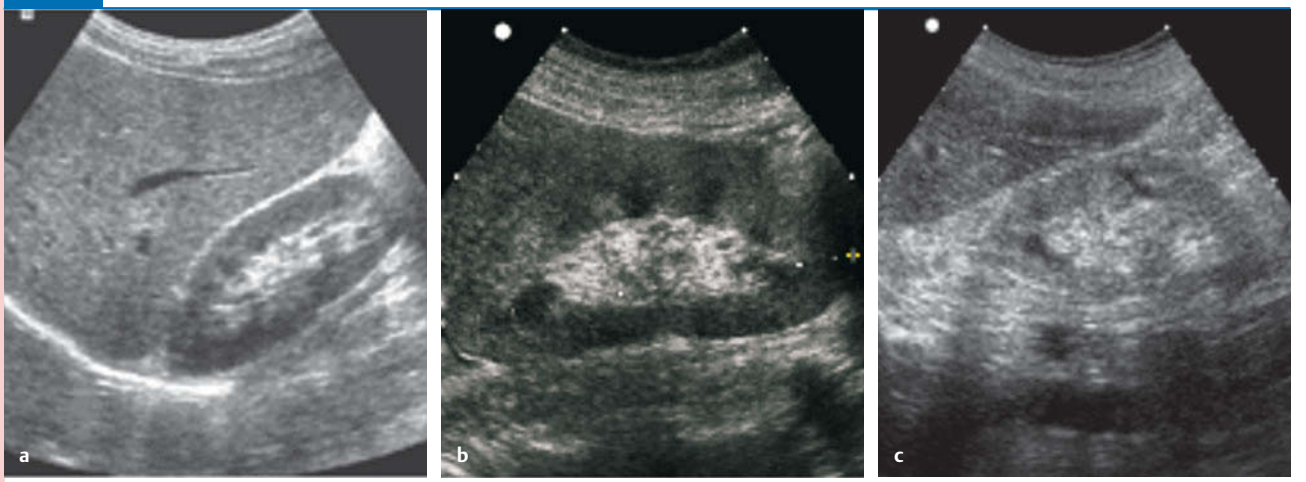
3.4.1 Sonografie

Konventionelle Sonografie

Prinzip: Sonografiebilder entstehen durch die Reflexion von Ultraschallimpulsen an Grenzflächen. Aus Laufzeit und Amplitude des Signals ergibt sich das **B-Bild**.

Indikation: Die Sonografie (Abb. **I-3.6**) ist **das** bildgebende **Standardverfahren** zur Beurteilung aller Formen des Nierenversagens, Harnwegsobstruktionen und renalen Raumforde-

I-3.6 Konventionelle Sonografie der Niere



a Nierennormalbefund. Der Zentralbereich erscheint kompakt ohne Hinweis auf einen Aufstau, der zu einer dunkel wirkenden Aufweitung des zentralen Reflexbandes führen würde. Das normal breite Nierenparenchym ist etwas echoärmer (hier: dunkler) als die oberhalb liegenden Anteile der Leber.
b Hinweis auf **akutes Nierenversagen:** Die Niere ist normal groß, das Nierenparenchym erscheint jedoch geschwollen sowie von gleicher Echodichte wie die oberhalb liegenden Anteile der Leber – Zeichen akuter pathologischer Vorgänge in der Niere.
c Niere ist **geschrumpft,** das Parenchym verschmälert, seine Echodichte ist deutlich höher als im Bereich der oberhalb liegenden Leber.

▶ Merke.

▶ Merke. Keine Nierenpunktion sollte ohne sonografische Hilfe und Nachuntersuchungen geplant werden.

Farbcodierte Duplexsonografie

Prinzip: Die Farbcodierung beschreibt Frequenzverschiebungen des Reflexionssignals unter Nutzung des Dopplereffektes. Unterschiedlichen Flussrichtungen werden Farben (Rot und Blau) zugeordnet. Langsame Blutflüsse werden mit satten, schnelle Blutflüsse mit hellen Farben dargestellt.

Indikation: Die Technik dient dem Nachweis einer **Nierenarterienstenose** und der Verlaufsbeurteilung **nach Nierentransplantation.** Dialyse-Shunts können auf pathologische Veränderungen untersucht werden.

Aus der Doppler-Frequenzverschiebung lässt sich die **genaue Flussgeschwindigkeit** berechnen.

In den Arterien findet sich nach dem systolischen Flussmaximum ein diastolisches Minimum. Steigen die Flusswiderstände im Nierenparenchym, sinkt der diastolische Fluss. Ein diastolischer Nullfluss tritt auch bei Nierenentzündung, Transplantatabstoßung oder Harnaufstau auf.

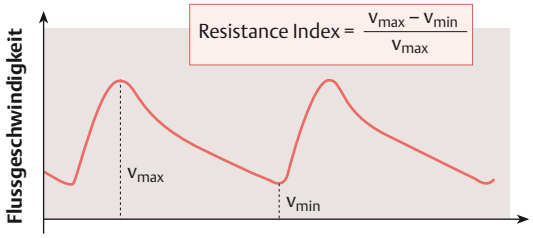
Farbcodierte Duplexsonografie

Prinzip: Die Farbcodierung wird möglich, weil ein Dopplersonografiegerät über die reflektierten Signale des Schallkopfes eine weitere Größe berechnet: die Frequenzverschiebung des Reflexionssignals bezogen auf die Sendefrequenz des Ultraschallkopfes. Dadurch wird es möglich, den Dopplereffekt zu nutzen: Bewegen sich reflektierende Grenzflächen (Erythrozytenmembranen) vom Schallkopf weg, wird die Frequenz der reflektierten Impulse geringer sein als die Sendefrequenz, bewegen sie sich auf den Schallkopf zu, wird der reflektierte Impuls von höherer Frequenz sein als das ursprünglich vom Schallkopf ausgesendete Signal. Alle Bildpunkte, an denen sich eine Frequenzänderung messen lassen, werden farbig codiert. Unterschiedlichen Flussrichtungen werden unterschiedliche Farben – Rot und Blau – zugeordnet. Langsame Blutflüsse (also geringe Frequenzverschiebungen) werden mit satten, schnelle Blutflüsse mit hellen Farben dargestellt. Dabei muss das Gerät allerdings immer für den entsprechend zu erwartenden Flussgeschwindigkeitsbereich eingestellt werden (Einstellung der Pulsrepetitionsfrequenz [PRF]).

Indikation: Diese Technik dient in erster Linie dem Nachweis einer **Nierenarterienstenose** und der Verlaufsbeurteilung der renalen Perfusion **nach Nierentransplantation** (Aa. segmentales, interlobares und arcuatae lassen sich unabhängig voneinander darstellen). Weiterhin können Gefäß-Shunts (zur Hämodialyse) auf pathologische Veränderungen wie Stenosen, die den Blutfluss beeinträchtigen, untersucht werden. Des weiteren können Shunt-Flussmessungen durchgeführt werden.
Die Farbcodierung ermöglicht zunächst nur die qualitative Darstellung von Flussmustern. Kennen wir aber zusätzlich den Winkel zwischen Ultraschallimpuls und Gefäßverlauf, lässt sich aus der Doppler-Frequenzverschiebung, die für jeden beliebigen Bildpunkt berechnet werden kann, die **genaue Flussgeschwindigkeit** berechnen. Die Flussgeschwindigkeit in einem Gefäß wird auf dem Bildschirm des Sonografiegerätes über ein separates Fenster als Doppler-Flussprofil dargestellt.
In den Arterien (Aa. segmentales, interlobares und arcuatae) findet sich nach dem systolischen Flussmaximum ein diastolisches Minimum. Steigen die Flusswiderstände im Nierenparenchym durch Vasokonstriktion oder degenerative Gefäßveränderungen an, sinkt der diastolische Fluss gegenüber dem systolischen und kann bei sehr hohen Widerständen völlig zum Erliegen kommen (diastolischer Nullfluss). Dieser diastolische Nullfluss kann auch durch Schwellung der Niere bei Entzündung, Transplantatabstoßung o

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-3.7 Dargestellt ist ein schematisches Flussprofil und die Formel für den Resistance Index



Ergibt sich für den diastolischen Fluss ein Wert von Null, wird der Index den Wert 1 annehmen. Hohe RI-Werte werden als hoher Fluss- und damit Gefäßwiderstand gewertet.

Aus dem Verhältnis von systolischer und diastolischer Blutflussgeschwindigkeit können Indizes berechnet werden, die Aussagen über den Flusswiderstand möglich machen: Der sog. **Resistance Index** (RI) korreliert jedoch nicht immer mit dem klassischen hydraulischen Gefäßwiderstand nach dem Ohm'schen Gesetz (R = U/I, wobei R für den Gefäßwiderstand, U für den Perfusionsdruck und I für den Blutfluss steht) (Abb. **I-3.7**).

I-3.7

Aus dem Verhältnis von systolischer und diastolischer Blutflussgeschwindigkeit kann auf den renalen Flusswiderstand geschlossen werden (z. B. **Resistance Index**, s. Abb. **I-3.7**).

3.4.2 Radiologie und Nuklearmedizin

Auch verschiedene radiologische und nuklearmedizinische Verfahren können in der Nephrologie diagnostisch hilfreich sein. Die wichtigsten sind in Tab. **I-3.4** mit ihren Indikationen zusammengestellt. Details zur Technik und Bewertung dieser Methoden finden sich in Lehrbüchern zur Radiologie und Nuklearmedizin.

3.4.2 Radiologie und Nuklearmedizin

Die wichtigsten radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren zeigt Tab. **I-3.4**.

3.4.3 Indikationen bildgebender Verfahren

Siehe Tab. **I-3.4**.

3.4.3 Indikationen bildgebender Verfahren

Siehe Tab. **I-3.4**.

I-3.4 Indikationen bildgebender Verfahren

Nierensonografie	▪ orientierende internistisch-nephrologische Untersuchung ▪ Beurteilung renaler und pararenaler Raumforderung ▪ V. a. renovaskuläre und renoparenchymatöse Erkrankungen ▪ regelmäßige Routineuntersuchungen bei Dialysepatienten mit beidseitigen Schrumpfnieren (häufiger Nierenzellkarzinome als bei Nierengesunden).
farbcodierte Duplexsonografie	▪ V. a. Nierenarterienstenosen bei klinisch vorselektionierten Patienten ▪ Nierenvenenthrombose bei nativen und Transplantgefäßen ▪ Beurteilung von Transplantatgefäßen und intrarenalen Gefäßen eines Transplantates.
Ausscheidungsurografie	▪ obstruktive Nephropathien ▪ sonografisch einseitig kleine Niere ▪ Fehlbildungen des Harntraktes.
retrograde Pyelografie	▪ Refluxnephropathie ▪ unklare Harnleiterprozesse.
anterograde Pyelografie	▪ Indikation wie retrograde Pyelografie, nur bei Harnstauungsnieren verwendbar
Nierenarteriografie/digitale Subtraktionsangiografie	▪ Nierenarterienstenose (in PTA-Bereitschaft) ▪ Nierentumoren (Gefäßeinbrüche, palliative Embolisationen).
Computertomografie (CT)	▪ weiterführende Diagnostik zur Abklärung sonografischer Befunde ▪ Abklärung Neoplasien ▪ Traumen ▪ entzündlich bedingte Veränderungen ▪ Zysteneinblutung bei polyzystischer Nierendegeneration.
Magnetresonanztomografie (MRT)	▪ gewisse Vorteile gegenüber Sonografie und CT bei Differenzialdiagnose „Tumor – eingeblutete Zyste" z.B bei polyzystischer Nierendegeneration
nuklearmedizinische Verfahren	▪ (seitengetrennte) Funktionsbeurteilung bei verschiedenen Nierenproblemen
perkutane transfemorale Angioplastie (PTA)	▪ minimalinvasives Verfahren zur Beseitung von Nierenarterienstenose

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.5 Die feingewebliche Untersuchung (Nierenbiopsie)

Indikation und Durchführung: Sie dient der Diagnostik spezieller Nierenerkrankungen. Unter Ultraschallkontrolle wird die Punktionsnadel transkutan von dorsal an die Niere herangeschoben. Es werden zylindrische Gewebestücke bis zu 1 cm Länge und 0,4 mm Durchmesser gewonnen.

Diese werden **lichtmikroskopisch** untersucht und **immunhistochemisch** aufgearbeitet. Beurteilt werden Glomeruli, tubulointerstitielles Gewebe und Gefäße.

Komplikationen: Komplikationen sind perirenale Hämatome und Einblutungen in die ableitenden Harnwege.

▶ Merke.

3.5 Die feingewebliche Untersuchung (Nierenbiopsie)

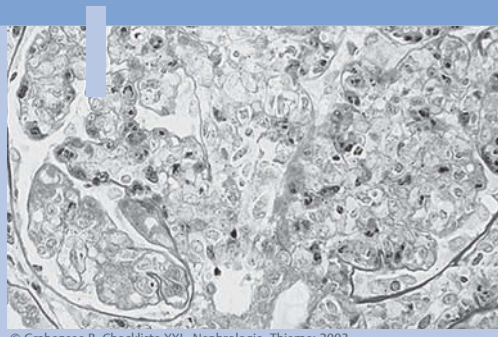
Indikation und Durchführung: Oft lassen sich die Diagnosen spezieller Erkrankungen der Niere nur über Feingewebeproben erhärten. Dazu werden mit speziellen Punktionsapparaten unter Ultraschallkontrolle eigens dafür entwickelte Punktionsnadeln transkutan von dorsal an die Niere herangeschoben. Anschließend wird die Punktionsnadel über eine Art „Schussmechanismus“ des Punktionsapparates in das Nierengewebe gedrückt und wieder zurückgezogen. Bei dieser Prozedur werden zylindrische Gewebestücke bis zu 1 cm Länge und 0,4 mm Durchmesser gewonnen.
Die gewonnen Gewebeproben aus der Niere werden **lichtmikroskopisch** untersucht und mit **immunhistochemischen** Methoden weiter aufgearbeitet. Elektronenmikroskopische Beurteilungen werden wegen des erhöhten Aufwands nur bei speziellen Fragestellungen durchgeführt. Beurteilt werden Glomeruli, das tubulointerstitielle Gewebe sowie die Nierengefäße.
Komplikationen: Nierenpunktionen sind mittlerweile recht sicher. Sie werden routinemäßig in nephrologischen Einrichtungen durchgeführt. Komplikationen sind hauptsächlich perirenale Hämatome und Einblutungen in die ableitenden Harnwege.

▶ Merke. Komplikationen nach Nierenpunktion sind so selten, dass das Risiko einer nicht richtig diagnostizierten Nierenerkrankung sehr viel größer ist als das Risiko der Nierenpunktion bei wohlüberlegter Indikation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4 Wichtige nephrologische Syndrome und deren klinische Einordnung

4.1 Klassifizierung der Ursachen von Nierenerkrankungen 875
4.2 Klinisches Vorgehen zur Abklärung einer Nierenerkrankung 875
4.3 Klinisch bedeutsame nephrologische Syndrome 877



© Grabensee B. Checkliste XXL, Nephrologie. Thieme; 2003

4.1 Klassifizierung der Ursachen von Nierenerkrankungen

Eine einfache Klassifizierung der Ursachen von Nierenerkrankungen lässt sich aus der Physiologie der Urinproduktion bei gesunden Nieren ableiten: Siehe Tab. **I-4.1**.

I-4.1 Ursachen von Nierenerkrankungen

Urinproduktion bei gesunder Niere	Ursachen von Nierenerkrankungen
Schritt 1: Blut fließt in die Glomeruli über ein Gefäßnetz aus der Nierenarterie. **Schritt 2**: Ein Plasma-Ultrafiltrat, der Primärharn, wird über die Glumerulikapillaren abgefiltert. **Schritt 3**: Das Ultrafiltrat wird über tubuläre Rückresorption und in geringem Ausmaß über tubuläre Sekretion verändert. **Schritt 4**: Der Urin verlässt schließlich die Niere über Nierenbecken und Ureter in die Harnblase, um den Körper über die Urethra zu verlassen.	**intrinsisch = „echte" Nierenkrankheiten** bei krankhaften Veränderungen von ▪ **Blutgefäßen** ▪ **Glomeruli**: glomeruläre Schäden führen zu klinisch unterschiedlichen Erscheinungsformen: „nephrotisch" (S. 878) und „nephritisch" (S. 880) ▪ **Tubuli** ▪ **Interstitium.** **extrinsisch = Ursachen außerhalb der Niere:** ▪ **prärenal**: Vermeidung der Nierenperfusion (prärenales Nierenversagen) ▪ **postrenal**: Verschluss der ableitenden Harnwege (postrenales Nierenversagen).

4.2 Klinisches Vorgehen zur Abklärung einer Nierenerkrankung

▶ Merke. Aufgrund dieser Klassifikation der möglichen Ursachen von Nierenerkrankungen muss primär und dringlich die Frage beantwortet werden, ob die Niere selbst erkrankt oder nur Leidtragende anderer Probleme des Patienten ist. Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs oder Verlegung von ableitenden Harnwegen und des Blasenausgangs müssen behoben werden, wenn sich die Nierenfunktion erholen soll.

Bei der Erstuntersuchung sollten deshalb folgende Fragen beantwortet werden:

- Gibt es Hinweise auf prärenale Ursachen?
  - Liegt eine **Herzinsuffizienz** vor? Dann kommt am ehesten ein oligosymptomatischer Herzinfarkt als Ursache des Nierenversagens infrage.
  - Gibt es **Hinweise auf andere Gründe für Pumpversagen oder Blutdruckabfälle** in der unmittelbaren Vorgeschichte (Synkopen, Operationen mit Intubationsnarkose etc.)? Größere Volumen- und Blutverluste dürften weniger diagnostische Probleme bereiten, da sie in schweren Fällen ohnehin nicht in Praxen oder allgemeinen Notaufnahmen erscheinen, sondern primär intensivmedizinisch betreut werden.
  - **Verschiebung des Quotienten Serumkreatinin/Serumharnstoff:** Bei prärenalem Nierenversagen sorgt die verminderte Perfusion der Niere dafür, dass im proximalen Tubulus vermehrt Natrium sowie Wasser zurückresorbiert werden und damit auch die passive Rückdiffusion von Harnstoff zunimmt. Das Verhältnis von Serumkreatinin zu Serumharnstoff, das auch bei genuinen Erkrankungen der Niere recht stabil bei 1 : 25 liegt, verschiebt sich: Der Quotient wird kleiner, da die Harnstoffkonzentration im Serum relativ zum Kreatinin stärker angestiegen ist. Quotienten von 1 : 40 und mehr sprechen für prärenale Situationen.
- **Gibt es Hinweise auf postrenale Ursachen?** Hoch stehende, prallgefüllte Blasen sind bei Männern Hinweis auf eine Prostatahyperplasie. Andere obstruktive Probleme der ableitenden Harnwege lassen sich häufig durch gezielte Fragen eingrenzen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.1 Klassifizierung der Ursachen von Nierenerkrankungen

Siehe Tab. **I-4.1**.

4.2 Klinisches Vorgehen zur Abklärung einer Nierenerkrankung

▶ Merke.

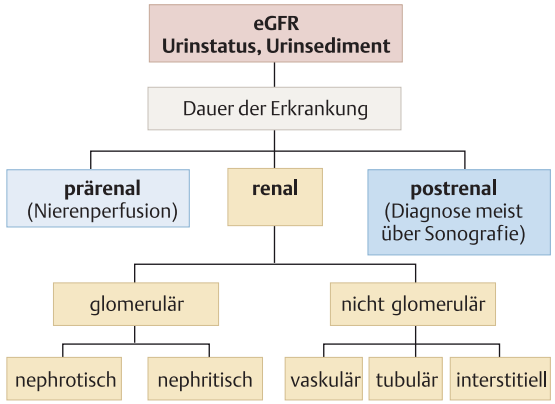
Bei der Erstuntersuchung sollten folgende Fragen beantwortet werden:
Gibt es Hinweise auf prärenale Ursachen wie **Herzinsuffizienz oder andere Gründe für Pumpversagen, Verschiebung des Kreatinin/Harnstoff-Quotienten?**
Gibt es Hinweise auf postrenale Ursachen wie Prostatahyperplasie oder andere Obstruktionen der ableitenden Harnwege?
Gibt es Hinweise auf chronisches Nierenversagen oder handelt es sich um ein akutes Ereignis (Abb. **I-4.1**)?

- **Gibt es Hinweise auf ein ggf. vorbestehendes chronisches Nierenversagen?** Es ist von besonderer klinischer Bedeutung, etwas über die Dauer einer Nierenerkrankung zu erfahren: Handelt es sich um ein akutes Ereignis oder ein chronisches Geschehen? Oder hat sich – was recht häufig vorkommt – eine akute Nierenfunktionsverschlechterung auf ein chronisches Nierenversagen aufgepfropft?

Diese Überlegungen sind in folgendem **Algorithmus zur Abklärung von Nierenerkrankungen** noch mal zusammengefasst: s. Abb. **I-4.1**.

I-4.1

I-4.1 Strukturierter Ablauf zur Abklärung von Nierenerkrankungen



▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 59-jähriger Mann (1,80 m groß, 90 kg schwer) wird nach einer hausärztlichen Untersuchung darauf hingewiesen, dass bei ihm eine Einschränkung der Nierenfunktion aufgefallen sei. Diese Diagnose stützt sich auf einen Serumkreatininwert von 1,7 mg/dl. Der Harnstoff liegt bei 98 mg/dl. Bei der Teststreifenbestimmung kann eine Mikroalbuminurie nachgewiesen werden. Die weiteren erhobenen Laborwerte weisen keine Änderungen zu den Vorbefunden auf, insbesondere liegen die Werte für Hämoglobin, Kalzium und Phosphat im Normbereich. Der Patient wirkt völlig überrascht und verunsichert. Er ist starker Raucher, der bereits zwei Herzinfarkte durchgemacht hat. Seine Hauptsorge in den letzten Jahren galt seiner Herzinsuffizienz, die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit zunehmend einschränkten.

Ergebnisse der Diagnostik nach dem oben beschriebenen Untersuchungsgang:

- Der Patient hatte keine Symptome, die er auf die Niere bezogen hätte. Seine Filtrationsleistung liegt nach nach der CKD-EPI bei 43 ml/min. Das entspricht einem Niereninsuffizienzstadium CNE 3b nach KDIGO (Abb. **I-2.1**).
- Es liegt keine Anämie vor. Der Kalzium-Phosphat-Haushalt weist keine pathologischen Auffälligkeiten auf.
- Der Harnstoff ist gegenüber dem Serumkreatinin stärker angestiegen als 1 : 25 (> 1:40).

Interpretation: Die eingeschränkte Nierenfunktion hat primär prärenale Gründe bei zunehmender Herzinsuffizienz mit abnehmender Pumpleistung. Die Prognose der Herzerkrankung hat sich durch die neu aufgetretene Nierenfunktionseinschränkung verschlechtert. Die Mikroalbuminurie erhärtet die Annahme eines erhöhten kardiovaskulären Risikos zusätzlich und weist auf zusätzliche Gefäßschäden hin.

Schon die vorgestellten orientierenden Schritte zur Aufarbeitung einer Niereninsuffizienz, die wenig technischen Aufwand erfordern, lassen somit offensichtlich erste wichtige Rückschlüsse auf die Ursachen einer Nierenfunktionseinschränkung zu.

Verlauf des klinischen Falls: Der eben diskutierte Patient wird einige Wochen später mit einem schweren Herzinfarkt in eine Klinik eingeliefert. Eine sofortige kardiologische Intervention (Einlage eines Stents in die Koronararterie) kann Schlimmeres verhindern, aber das Kreatinin erhöht sich in den folgenden Tages auf Werte bis 5,2 mg/dl, ohne sich zunächst völlig zu stabilisieren.

Interpretation: Setzten wir jetzt den neuen Kreatininwert in die CKD-EPI ein, bekämen wir das Ergebnis 13 ml/min, Niereninsuffizienzstadium 5 nach KDIGO. Dieses Vorgehen wäre aber zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht zulässig, da sich bei einem akuten Nierenversagen das Serumkreatinin über Tage häufig immer noch ändert. Unter diesen Umständen dürfen Schätzformeln nicht verwendet werden. Für diese Fälle wurden Klassifizierungsysteme entwickelt, die nur Veränderungen des Serumkreatininwertes und der Urinmenge berücksichtigen (Tab. **I-4.2**).

Aus historischen Gründen hatten sich zunächst unglücklicherweise mehrere Klassifizierungssysteme entwickelt, was nicht nur zur Klarheit beitrug. Mittlerweile wird die AKI-Einteilung nach KDIGO empfohlen, die aber den Übergang in ein chronisches Nierenversagen nicht abbildet. Daher wird auch weiterhin die ältere Einteilung nach RIFLE gewisse Bedeutung behalten. Da sich beide Systeme häufig nicht besonders unterscheiden, werden sie in Tab. **I-4.2** gemeinsam eingeführt.

Im Falle unseres nicht intensivplichtigen Patienten steigt das Serumkreatinin auf mehr als das 3-Fache an. Die korrekte Beurteilung der Nierenfunktion lautet somit: akutes auf chronisches Nierenversagen, AKI 3 bei vorbestehender Niereninsuffizienz Stadium CNE 3b nach KDIGO.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-4.2 Alte Klassifikation des akuten Nierenversagens nach RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End Stage Renal Disease) von der amerikanischen „Acute Dialysis Quality Initiative“ (ADQI) und AKI (Acute Kidney Injury) nach KDIGO

RIFLE	AKI	Serumkreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg (RIFLE/AKI) oder Kreatininanstieg ≥ 0,3 mg/dl (AKI)	< 0,5 ml/kg KG/h für 6 h
Injury	2	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg KG/h für 12 h
Failure	3	> 3-facher Kreatininanstieg oder Serumkreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg ≥ 0,5 mg/dl	< 0,3 ml/kg KG/h für 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 h
Loss		dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	
ESRD		dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate	

Die Endpunkte des Algorithmus (Abb. **I-4.1**) führen zu typischen Syndromen/Befundkonstellationen, die man als „Checkliste“ im Kopf haben sollte: Gibt es Hinweise auf

- ein akutes Nierenversagen (S. 877)?
- ein nephrotisches Syndrom (S. 878)?
- ein nephritisches Syndrom (S. 880)?
- eine interstitielle Nephritis (S. 882)?
- eine postrenale Obstruktion (S. 883)?
- eine terminale Niereninsuffizienz (S. 883)?
- einen Harnwegsinfekt bei chronischer Niereninsuffizienz (S. 885)?

Endpunkte des Algorithmus (Abb. **I-4.1**) als „Checkliste“:
Gibt es Hinweise auf

- akutes Nierenversagen?
- nephrotisches Syndrom?
- nephritisches Syndrom?
- interstitielle Nephritis?
- postrenale Obstruktion?
- terminale Niereninsuffizienz?
- Harnwegsinfekt bei CNE?

▶ Merke. Diese Syndrome/Befundkonstellationen stellen eine große Hilfe in der nephrologischen Diagnostik dar, weil damit in kurzer Zeit eine genauere klinisch relevante Einordnung des renalen Krankheitsgeschehens möglich ist.

▶ Merke.

4.3 Klinisch bedeutsame nephrologische Syndrome

4.3 Klinisch bedeutsame nephrologische Syndrome

4.3.1 Das Syndrom „Akutes Nierenversagen“

4.3.1 Das Syndrom „Akutes Nierenversagen“

▶ Klinischer Fall. Ein 40-jähriger Patient kommt nach einem schweren Autounfall in die chirurgische Notaufnahme und wird sofort operiert. Insgesamt werden 20 EK transfundiert. Der niedrigste gemessene Blutdruck lag bei 65/30 mmHg. Der niedrigste gemessene Hb-Wert betrug 4,5 g/dl. Nach einer langen Operation wird der Patient beatmet auf die Intensivstation verlegt. Schon kurz nach der Operation steigt sein Kreatinin von Normwerten auf maximal gemessene Werte von 9 mg/dl an. Nach der Operation kommt es darüber hinaus zu schweren Arrhythmien, das Serumkalium beträgt 6,8 mmol/l. Die Urinausscheidung fällt rasch ab. Im Urin finden sich braune degenerierte Bruchstücke epithelialer Zellen. Ein Nierenersatzverfahren über Hämofiltration muss begonnen werden. Der Patient bleibt viele Wochen bei einem sehr protrahierten Heilungsverlauf mit vielen, vor allem infektiösen Komplikationen im Krankenhaus. Der Patient muss viele Wochen dialysiert werden. Schließlich erholt sich die Niere jedoch wieder.
Interpretation: Dieser Fall zeigt die typischen Zeichen eines Nierenversagens, das zunächst prärenal mit verminderter Perfusion der Niere begonnen haben dürfte, um schließlich – nachdem die Gewebehypoxie andauerte – zu strukturellen Schäden mit Epithelzelluntergängen führte. Die toten Zellen finden sich im Urin als braune, degenerierte Zellreste. Die schweren Gewebeschäden, die an Tubuluszellen beginnen, lassen die Nierenfunktion zusammenbrechen. Die lange Erholungsphase ist nicht nur dem schweren Autounfall zuzuschreiben, auch das schwere Nierenversagen trägt dazu bei.
Da die Nierenfunktion so schwer beeinträchtigt war, dass der Patient mehr als 4 Wochen auf Nierenersatzzherapie angewiesen war, fällt er in die Kategorie „Loss of Function“ nach der RIFLE-Systematik (Tab. **I-4.2**). Gleichzeitig bestand schließlich eine CNE 5 nach KDIGO.

▶ Klinischer Fall.

▶ Definition. Akut einsetzende, rasch progrediente, potenziell reversible Abnahme der Nierenfunktion, die durch den Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zu einem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff sowie zu einer zurückgehenden Urinproduktion führt.

▶ Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinische Bedeutung: Die Letalität liegt zwischen 40–60 %. Ein ANV verschlimmert nicht renale Komplikationen und erhöht die Mortalität und Letalität. Die pathophysiologischen Hintergründe sind nicht genau verstanden.

Klinische Bedeutung: Die Letalität – besonders bei Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose – liegt seit 4 Jahrzehnten zwischen 40–60 %. Ein akutes Nierenversagen verschlimmert zwar schwere nicht renale Komplikationen (Flüssigkeitshaushalt, Pneumonien, kardiovaskuläre und gastrointesitiale Erkrankungen), erhöht aber – wie oben bereits erwähnt – Mortalität und Letalität auch unabhängig von anderen Erkrankungen und Problemen, ohne dass die pathophysiologischen Hintergründe genau verstanden wären.
Zu Ursachen und Besonderheiten akuter Nierenerkrankungen, denen besondere Bedeutung auch in der allgemeinmedizinischen Versorgung zukommt, s. akutes Nierenversagen (S. 886).

4.3.2 Das „Nephrotische Syndrom“

4.3.2 Das „Nephrotische Syndrom“

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 32-jähriger Patient wird mit schweren Unterschenkelödemen aufgenommen, die seit 6 Wochen zunehmen. Zuvor war er völlig gesund gewesen. Seit 2 Tagen klagt er über erhebliche Schmerzen in der rechten Flanke mit Druckempfindlichkeit.

Sonstige Befunde:

- **körperliche Untersuchung:** Blutdruck 135/85 mmHg, Herzfrequenz 80/min, Atemfrequenz 16/min, rechts thorakal Dämpfung über der Lungenbasis mit abgeschwächtem Atemgeräusch, unauffällige Darmgeräusche
- **Labor (Blut):** Kreatinin 1,5 mg/dl, GFR 60 ml/min, Harnstoff 84 mg/dl, Natrium 122 mmol/l, Kalium 4,8 mmol/l, Chlorid 95 mmol/l, Kalzium 1,8 mmol/l, Hb 13,2 g/dl, Leukozyten 12 000 /µl, Thrombozyten 130 000/µl, Plasmaalbumin 1,9 g/dl, Proteinurie 18 g/24 h
- **Urin:** im Testreifen auffällig Proteinurie (4+), Mikrohämaturie (nur sehr schwach positives Testfeld mit 1+), im Sediment vereinzelt freie Fetttröpfchen, etliche ovale Fettkörperchen, vereinzelt dysmorphe Erythrozyten, keine Akanthozyten, keine Erythrozytenzylinder, keine anderen Zylinderformen
- **bildgebende Diagnostik:** Abdomenleeraufnahme o. B., Dopplersonografie ohne Flussnachweis in der rechten Nierenvene, Flussänderungen in der V. cava. Im Röntgen-Thorax rechts Pleuraerguss.

Verlauf: 2 Tage nach Aufnahme entwickelt der Patient plötzlich massive Atembeschwerden, das Punktat des Pleuraergusses ergibt eine Proteinkonzentration von 5 g/l. Daraufhin erfolgt die Verlegung auf die Intensivstation mit anschließender künstlicher Beatmung.

Interpretation: Das Urinsediment wird von Fettkomponenten bei einem Patienten mit großer Proteinausscheidung geprägt. Außer dieser Lipidurie finden wir keine spezifischen, wegweisenden Charakteristika. Dieses Sediment auf dem Hintergrund einer großen Proteinurie und Lipidurie nennen Nephrologen nephrotisches Sediment.
Das klinische Bild zeigt mit 18 g/Tag eine enorme urinäre Eiweißausscheidung. Der hohe Proteinverlust reduziert die Plasmaalbuminspiegel, damit den kolloidosmotischen Druck. Es kommt zu Ödemen und Pleuraergüssen. Auch Faktoren des Gerinnungssystems bestehen aus Proteinen. Gehen sie im Urin verloren, folgen im schlimmsten Fall Nierenvenenthrombosen mit Lungenembolien wie in diesem Fall.

▶ Definition.

▶ Definition. Von einem **nephrotischen Syndrom** spricht man bei folgender Befundkonstellation:

- große Proteinurie (Proteinausscheidung > 3,0 g/24 h)
- Hypoproteinämie (mit Albumin < 3,0 g/dl)
- Hyperlipidämie mit Lipidurie. Die Lipidurie zeigt sich bei Patienten mit nephrotischem Syndrom in ihrem Urinsediment (nephrotisches Sediment).

(Normwerte für die einfachere Bestimmung des Protein-Kreatinin-Quotienten sind nicht eindeutig definiert – ein Verhältnis von Protein zu Kreatinin von beispielweise 4 : 1 spräche aber dafür, dass die Proteinausscheidung bei ca. 4 g/d liegt.)

▶ Merke.

▶ Merke. Der festgelegte Grenzwert der Proteinurie für das nephrotische Syndrom ist keineswegs rein willkürlich. Zum einen weist eine Proteinurie in diesem Umfang klar auf eine glomeruläre Erkrankung hin, zum anderen kommt es nur bei dieser Menge Eiweiß im Urin zu den zusätzlichen Charakteristika des nephrotischen Syndroms

Klinische Folgen der Hypoproteinämie:

- **Hypalbuminämie und Ödemneigung:** Die Albuminsynthese der Leber steigt trotz renalen Albuminverlustes nicht ausreichend an. Die Ursache dieser hepatischen Fehlfunktion bei nephrotischem Syndrom ist unbekannt.

Klinische Folgen der Hypoproteinämie:

- **Hypalbuminämie und Ödemneigung:** Warum der renale Albuminverlust überhaupt zu Hypalbuminämie führt, ist immer noch nicht ausreichend geklärt. Die Leber ist eigentlich in der Lage, die Albuminproduktion bei sinkendem onkotischem Druck auf 30 g/d zu steigern. Während die Lipoproteinproduktion in der Leber gesteigert ist (s. u.), ist die Albuminsynthese nur leicht erhöht. Die Ursache dieser hepatischen Feh

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Durch den sinkenden onkotischen Druck diffundiert Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Interstitium, Ödeme bilden sich. Da die intravasale Füllung abnimmt, kommt es zu einer Aktivierung des RAAS (S. 854). Angiotensin II und Aldosteron erhöhen die tubuläre Natriumabsorption. Das vermehrt rückgewonnene Natrium verbleibt nur zum geringen Teil in den Gefäßen, um so die vaskuläre Füllung zu verbessern. Der überwiegende Rest diffundiert in das Interstitium und verstärkt damit die Ödembildung.

Ödeme bilden sich bei sinkendem onkotischem Druck durch Flüssigkeitsdiffusion aus den Gefäßen. Es kommt zur Aktivierung des RAAS (S. 854). Das rückresorbierte Natrium diffundiert zum großen Teil in das Interstitium und verstärkt damit die Ödembildung.

Da Ödeme bei nephrotischem Syndrom stark vom Abfall des onkotischen Druckes abhängen, der in allen Gefäßen gleichermaßen abnimmt, finden sich **Ödeme nicht nur in abhängigen Körperpartien** (z. B. Beine – in die interstitielles Wasser durch die Schwerkraft gezogen wird), sondern auch in Gebieten mit wenig oder fehlendem interstitiellen Gewebe (z. B. **Periorbitalregion**). Deshalb beklagen die Patienten häufig Schwellung der Beine über den Tag und Lidschwellungen, besonders nach dem Aufwachen.

Ödeme finden sich **nicht nur in abhängigen Körperpartien** (z. B. Beine), sondern auch in Gebieten mit wenig interstitiellem Gewebe (z. B. **Periorbitalregion**).

Lungenödeme sind *nicht typisch* für das nephrotische Syndrom (die Lungenkapillaren sind hoch durchlässig für Albumin, im Gegensatz zu den peripheren Gefäßen entsteht kein Flüssigkeitsgradient in das Lungengewebe).

Lungenödeme sind *nicht typisch* für das nephrotische Syndrom.

► Merke. Während eines nephrotischen Syndroms werden häufig Kreatininwerte und GFR im Normbereich bestimmt, die vermuten lassen könnten, die glomeruläre Filtrationsleistung sei „normal". Durch die Hypalbuminämie sinkt der onkotische Druck auch in den Nierengefäßen. Der hydrostatische Druck in der Glomeruluskapillare kann deshalb über längere Strecken der Kapillare Primärharn abpressen, bis der onkotische Druck in den Nierengefäßen schließlich höher liegt als der hydrostatische Druck, sodass die Produktion des Primärharns (S. 848) sistiert.

► Merke.

- **Erhöhte Infektanfälligkeit:** Neben Albumin gehen auch andere Proteine bei nephrotischem Syndrom verloren. Niedrige IgG-Spiegel führen zu einer **erhöhten Infektanfälligkeit**.
- **Hypochrome Anämie:** Gelegentlich führt eine erniedrigte Transferrinkonzentration zu einer hypochromen Anämie (typisch bei Nierenerkrankungen sind normochrome Anämien mit niedrigen Erythropoetinspiegeln, die unter nephrotischem Syndrom mit Niereninsuffizienz auch oder zusätzlich auftreten können). Sie ist schwierig zu behandeln, da bei niedrigem Transferrinspiegel Eisengaben nicht zum gewünschten Effekt führen können.
- **Erhöhte Thromboseneigung:** Patienten mit nephrotischem Syndrom leiden häufiger an **Nierenvenenthrombosen** und tiefen **Beinvenenthrombosen**. Dies liegt zum Teil wahrscheinlich an niedrigen Antithrombin-Spiegeln, da dieses Eiweiß während einer großen Proteinurie in beträchtlichem Umfang renal verloren geht. Die Funktion von Antithrombin liegt darin, die Faktoren IX, X, XI und Thrombin zu antagonisieren. Besonders gering liegen die Antithrombin-Spiegel in den Nierenvenen, die hohe Inzidenz von Nierenvenenthrombosen wird damit leicht verständlich. Nierenvenenthrombosen können klinisch mit Flankenschmerz und Makrohämaturie sowie zusätzlich mit akutem Nierenversagen und Oligurie einhergehen.
  Alle diese Symptome können aber auch fehlen, manchmal imponiert als erstes klinisch dramatisches Zeichen eine **Lungenembolie**.

- **Erhöhte Infektanfälligkeit:** Bei nephrotischem Syndrom geht auch IgG verloren.
- **Hypochrome Anämie:** Erniedrigtes Transferrin kann zur hypochromen Anämie führen.
- **Erhöhte Thromboseneigung: Nierenvenenthrombosen** und tiefe **Beinvenenthrombosen** entstehen bei renalem Antithrombin-Verlust. Nierenvenenthrombosen können mit Flankenschmerz, Makrohämaturie und ANV einhergehen.
  Manchmal imponiert als erstes Zeichen eine **Lungenembolie**.

► Merke. Bei V. a. ein nephrotisches Syndrom müssen im Rahmen einer Sonografie der Nieren immer auch die Nierenvenen dopplersonografisch untersucht werden.

► Merke.

Klinische Folgen der Hyperlipidämie: Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom ist die Lipoproteinproduktion in der Leber gesteigert, bis es zur Lipidurie kommt. Die erhöhte Produktion von Lipoproteinen während des nephrotischen Syndroms wird heute als Risikofaktor einer vorzeitigen Arteriosklerose gesehen.

Klinische Folgen der Hyperlipidämie: Bei nephrotischem Syndrom ist die Lipoproteinproduktion in der Leber gesteigert. Das Arteriosklerose risiko ist erhöht.

Krankheiten, die zu einem nephrotischen Sydrom führen, sind im Kap. „Glomerulopathien" (S. 901) beschrieben.

Ursachen des nephrotischen Sydroms sind im Kap. „Glomerulopathien" (S. 901) beschrieben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.3.3 Das „Nephritische Syndrom“

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 18-jähriger Patient wird mit leichten Knöchelödemen aufgenommen. Er berichtet, bei der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung seien Eiweiß und Blut im Urin sowie ein erhöhter Blutdruck festgestellt worden. Vor 6 Wochen habe er eine schwere Erkältung durchgemacht, im Anschluss sei es für einige Tage zur Ausscheidung von „colafarbenem“ Urin gekommen. Seither fühle er sich weniger leistungsfähig. Abends hätten die Knöchel immer mal wieder „gespannt“. Er müsse nachts bis zu 4-mal Wasser lassen.

Sonstige Befunde:

- **körperliche Untersuchung:** Blutdruck 210/130 mmHg, Herzfrequenz 80/min, Atemfrequenz 16/min, diskrete Knöchelödeme.
- **Labor:** Kreatinin 4,0 mg/dl, GFR 20 ml/min, Harnstoff 83 mg/dl, Natrium 128 mmol/l, Kalium 5,4 mmol/l, Chlorid 99 mmol/l, Kalzium 2,3 mmol/l, Hb 15,2 g/dl, Leukozyten 8000 /µl, Thrombozyten 230 000 /µl.
- **Urin:** Teststreifen weisen auf Mikrohämaturie und Proteinurie (3 +) hin. Im Sediment finden sich mehr als 5 % Akanthozyten, ein Erythrozytenzylinder sowie mehrere granulierte Zylinder. Proteinurie 2,7 g/24 h.

Interpretation: Die Urinbefunde aus diesem Fallbeispiel unterscheiden sich deutlich von den Befunden des Patienten mit nephrotischem Syndrom, s. Klinischer Fall (S. 878). Im Vordergrund stehen hier eine Mikrohämaturie mit spezifisch veränderten Erythrozyten – den Akanthozyten – sowie ein Erythrozytenzylinder. Beide Befunde sind pathognomonisch für Glomerulonephritiden. Zusätzlich finden sich granulierte Zylinder. Wir sehen ein typisch nephritisches Sediment.

▶ Definition.

▶ Definition. **Arterielle Hypertonie**, **Ödeme** sowie **Mikrohämaturie** mit spezifisch veränderten dysmorphen Erythrozyten (Akanthozyten) sowie Erythrozytenzylinder im Urinsediment.

Ein nephritisches Syndrom ist pathognomonisch für eine entzündliche glomeruläre Erkrankung.

Ein nephritisches Syndrom ist pathognomonisch für eine entzündliche glomeruläre Erkrankung. Die Ödeme finden sich oft geringer ausgeprägt als bei einem nephrotischen Syndrom, die Proteinurie liegt deutlich unter der nephrotischen Schwelle.

▶ Merke.

▶ Merke. Die spezifischen Urinbefunde beim „nephritischen Syndrom“ werden als **„nephritisches Sediment“** bezeichnet. Die klinischen Befunde aus Bluthochdruck, Ödemen und Hämaturie fassen manche Autoren zur **Volhard-Trias** zusammen.

▶ Merke.

▶ Merke. In der klinischen Praxis hat sich der Begriff des „nephritischen Syndroms“ lange Zeit weniger durchgesetzt, während das „nephrotische Syndrom“ einen klaren Stellenwert genießt. Dies war unglücklich, da der Begriff „nephritisches Sediment“ umso häufiger verwendet wurde, der sich aber logisch nur wenig überzeugend dem „nephrotischem Syndrom“ gegenüberstellen lässt. Schließlich definieren sich Sedimente über Urinbefunde, Syndrome über komplexe systemische Befundkonstellationen.

Finden sich Charakteristika des **nephrotischen und nephritischen Syndroms gleichzeitig**, muss von einem viel **schwerer erkrankten Patienten** ausgegangen werden, dessen renale Strukturschäden **diffus** über die gesamte Niere auftreten. (Tab. **I-4.3**, Tab. **I-4.4**, Abb. **I-4.2**).

Im klinischen Alltag sollten daher nicht Sedimente mit Syndromen durcheinandergeworfen werden; die diagnostische Hilfe, die Konzepte wie „nephrotisches Syndrom“ und „nephritisches Syndrom“ bieten, sollten aber unbedingt genutzt werden: Finden sich nämlich Charakteristika des **nephrotischen und nephritischen Syndroms gleichzeitig** bei einem Patienten, muss zumeist von einem sehr viel **schwerer erkrankten Patienten** ausgegangen werden, dessen renale Strukturschäden nicht mehr fokal, sondern **diffus** über die gesamte Niere auftreten, was sich über Nierenbiopsien bestätigen lässt (Tab. **I-4.3**, Tab. **I-4.4**, Abb. **I-4.2**).

☰ I-4.3

☰ I-4.3 **Klinische Charakteristika fokaler und diffuser Glomerulonephritiden**

Auffälligkeit	fokal	diffus
Bluthochdruck	fehlend oder gering	typisch, manchmal ausgeprägt
Ödeme	fehlend oder gering	typisch, manchmal ausgeprägt
GFR erniedrigt	fehlend oder gering	typisch, manchmal ausgeprägt
nephrotisches Syndrom	untypisch	möglich
nephritisches Syndrom	möglich	typisch

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

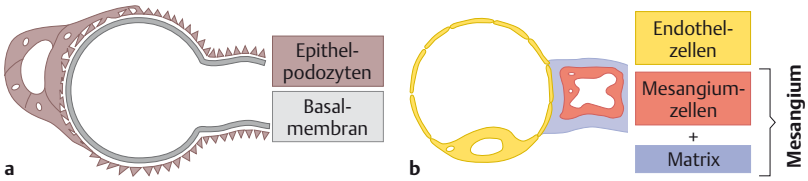
t to terms and conditions of license.

I-4.4 Urinsediment bei verschiedenen glomerulären Erkrankungen

nephrotisch	nephritisch	chronisch
▪ ausgeprägte Proteinurie ▪ freie Fetttröpfchen ▪ ovale Fettkörper ▪ Fettzylinder ▪ gelegentlich Hämaturie.	▪ dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten ▪ Erythrozytenzylinder ▪ Proteinurie unterschiedlichen Ausmaßes, geringer als bei nephrotischem Syndrom ▪ häufig granulierte Zylinder, Leukozytenzylinder.	▪ vereinzelt dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten ▪ breite Wachszylinder ▪ pigmentierte granulierte Zylinder.

I-4.4

I-4.2 Nephrotisches und nephritisches Syndrom



Transversaler Schnitt durch eine Glomeruluskapillare. Veränderungen an epithelialen Podozyten oder der Basalmembran führen zu nephrotischem Sediment (**a**), im Übrigen mehr proliferative Schäden an endothelialen und mesangialen Zellen oder der mesangialen Matrix zu Charakteristika des nephritischen Sediments. Da bei diffusen Glomerulonephritiden auch Podozyten betroffen sein können, treten ausgeprägte Proteinurien mit Zeichen des nephrotischen und nephritischen Syndroms gemeinsam auf.

I-4.2

„Nephrotisch“ und „nephritisch“ schließen sich keinesfalls aus, lassen sich vielmehr etwas vereinfacht bevorzugten strukturellen Läsionen der Glomeruli zuordnen:

- **Nephrotische Probleme** treten auf, wenn es zu epithelial-podozytären Schäden oder Veränderungen der Basalmembran kommt.
- **Nephritische Probleme** treten auf, wenn Endothelien oder andere glomeruläre Zellen betroffen sind.

Nephrotische Probleme treten bei epithelial-podozytären Schäden oder Veränderungen der Basalmembran auf.
Nephritische Probleme treten auf, wenn Endothelien oder andere glomeruläre Zellen betroffen sind.

► Merke. Glomerulopathien, die von Proliferation geprägt sind, zeigen eher nephritische Züge, Glomerulopathien, bei denen die Proliferation eher im Hintergrund steht, aber Veränderungen an der Basalmembran oder Podozyten führend sind, weisen eher nephrotische Züge auf.

► Merke.

Differenzialdiagnostische Übersicht: In Tab. **I-4.5** und Tab. **I-4.6** sind die wichtigsten glomerulären Erkrankungen – differenziert anhand der Kriterien „nephrotisch“, „nephritisch“ und „Alter“ dargestellt.

Differenzialdiagnostische Übersicht:
s. Tab. **I-4.5** und Tab. **I-4.6**.

I-4.5 Klassifikation der wichtigsten glomerulären Erkrankungen

nephrotisches Syndrom	nephritisches Syndrom	
	fokale Erkrankung	diffuse Erkrankung
▪ benigne Nephrosklerose ▪ Diabetes mellitus ▪ membranöse Nephropathie ▪ Minimal-Change-Glomerulopathie ▪ Amyloidose ▪ Präeklampsie.	▪ benigne Hämaturie ▪ IgA-Nephropathie ▪ SLE (fokale und mesangial betonte Verlaufsformen) ▪ Purpura Schoenlein-Henoch und andere Vaskulitiden ▪ milde Formen der diffusen Erkrankungen ▪ erbliche Nephritiden.	▪ Krankheiten mit Komplementerniedrigung: – postinfektiöse Glomerulonephritis – schwer verlaufender SLE – membranoproliferative Glomerulonephritis – gemischte Kryoglobulinämien ▪ rapid progressive Glomerulonephritiden ▪ Vaskulitiden.

I-4.5

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-4.6 Altersverteilung der wichtigsten glomerulären Erkrankungen

Syndrom	< 15 Jahre	15–40 Jahre	> 40 Jahre
nephrotisch			
	▪ Minimal-Change-Glomerulopathie ▪ fokale segmentale Glomerulosklerose.	▪ fokale segmentale Glomerulosklerose ▪ Minimal-Change-Glomerulopathie ▪ membranöse Glomerulopathie ▪ Diabetes mellitus ▪ Präeklampsie.	▪ membranöse Glomerulopathie ▪ Diabetes mellitus ▪ primäre Amyloidose ▪ Minimal-Change-Glomerulopathie ▪ benigne Nephrosklerose.
nephritisch			
fokale Erkrankung	▪ benigne Hämaturie ▪ IgA-Nephropathie ▪ Purpura Schoenlein-Henoch ▪ milde postinfektiöse Glomerulonephritis ▪ erbliche Nephritiden.	▪ IgA-Nephropathie ▪ systemischer Lupus erythematodes ▪ erbliche Nephritiden.	▪ IgA-Nephropathie
diffuse Erkrankung	▪ membranoproliferative Glomerulonephritis ▪ postinfektiöse Glomerulonephritis.	▪ membranoproliferative Glomerulonephritis ▪ systemischer Lupus erythematodes ▪ erbliche Nephritiden.	▪ rapid progressive Glomerulonephritis ▪ Vaskulitiden.

4.3.4 Das Syndrom „Interstitielle Nephritis“

4.3.4 Das Syndrom „Interstitielle Nephritis“

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 22-jähriger Mann, der im Rahmen einer entzündlichen Darmerkrankung seit 2 Wochen mit Mesalazin (z. B. Salofalk) behandelt wird, zeigt bei einer Routineblutkontrolle ein auf 3,2 mg/dl erhöhtes Serumkreatinin. In der Vorgeschichte keine Hinweise auf Nierenfunktionsstörungen.

Befunde:

- **Körperliche Untersuchung:** Blutdruck 138/85 mmHg, Herzfrequenz 80/min, Temperatur 37,4 °C; der sonstige körperliche Untersuchungsbefund ist ohne wegweisendes Ergebnis, insbesondere liegen keine Ödeme vor.
- **Labor:** Kreatinin 3,2 mg/dl, GFR 26 ml/min, Harnstoff 40 mg/dl, Natrium 138 mmol/l, Kalium 4,5 mmol/l, Hb 13,8 g/dl, Kalzium 2,4 mmol/l.
- **Urin:** Der Teststreifen zeigt Protein 1 + bis 2 + und Glukose 1 + bei fehlender Hämaturie; im Sediment mehrere Leukozyten pro Gesichtsfeld sowie ein Leukozytenzylinder. Weitergehende Urinuntersuchungen ergeben, dass die Leukozyten im Urin Eosinophilie zeigen.

Interpretation: Dieser Patient zeigt im Sediment und klinischen Bild alle Charakteristika der häufigsten Form einer interstitiellen Nephritis, die medikamentös ausgelöst wurde. Verantwortlich ist das salizylathaltige Mesalazin.

▶ Definition.

▶ Definition. Interstitielle Nephritiden sind Erkrankungen, die sich im Tubulointerstitium der Niere abspielen und deswegen klinisch durch Störungen tubulärer Funktionen auffallen, häufig begleitet von einer niedermolekularen (tubulären) Proteinurie.

Typisch am Urinbefund sind eosinophile Leukozyten und Leukozytenzylinder. Zu Glukosurie kommt es bei Schädigung von proximalen Tubuluszellen.

Typisch am Urinbefund sind eosinophile Leukozyten sowie gelegentlich Leukozytenzylinder und Glukosurie, obwohl die Patienten nicht zuckerkrank sind. Glukose wird ausgeschieden, weil im proximalen Tubulus Zellen geschädigt wurden, die Glukose rückresorbieren.

Klinisch finden sich weder Hypertonie noch Ödeme. Die Patienten fühlen sich wohl. Nach Absetzen des auslösenden Medikaments erholt sich die Niere.

Klinisch finden sich in der Regel weder arterielle Hypertonie noch Ödeme. Die Patienten fühlen sich wohl. Wird das auslösende Medikament abgesetzt, erholt sich die Niere häufig ohne weitere Maßnahmen. Ist ein Medikament wichtig zur Behandlung einer anderen Krankheit, wie im vorliegenden Fall, müssen Alternativen erwogen werden.

Ursachen werden im Kap. „Tubulointerstitielle Erkrankungen“ (S. 925) dargestellt.

Es gibt sehr viel mehr Ursachen einer tubulointerstitiellen Erkrankung der Niere als Medikamente, die im Kap. „Tubulointerstitielle Erkrankungen“ (S. 925) dargestellt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.3.5 Das Syndrom „Postrenale Obstruktion“

4.3.5 Das Syndrom „Postrenale Obstruktion“

▶ Klinischer Fall. Ein 80-jähriger Patient, der desorientiert und verwahrlost wirkt, wird nach einer psychiatrischen Zwangseinweisung notfallmäßig aus der Nervenklinik in die internistische Notaufnahme gebracht. Im Verlegungsbericht wird erwähnt, der Patient habe seit vielen Stunden nichts mehr ausgeschieden. Eine Anamnese ist nicht möglich und der Patient wehrt sich gegen eine körperliche Untersuchung. Allerdings fällt der Unterbauch als druckdolent auf.

▶ Klinischer Fall.

Befunde:

- **Körperliche Untersuchung:** Blutdruck 180/60 mmHg, Herzfrequenz 80/min, Atemfrequenz 16/min
- **Labor:** Kreatinin 4,8 mg/dl, GFR 11 ml/min, Harnstoff 160 mg/dl, pH 7,32, Kalium 6,2 mmol/l, Chlorid 90 mmol/l, Kalzium 2,3 mmol/l, Hb 13,1 g/dl, Leukozyten 12 000 /µl, Thrombozyten 130 000 /µl.

Interpretation:

Dieser Fall kann als typisch für eine internistische Notaufnahmestation angesehen werden. Gerade die Kombination älterer männlicher Patient, fehlende Urinausscheidung, druckdolenter Unterbauch und akute Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatinin und Harnstoff erhöht) bei ansonsten relativ unspezifischen Befunden, spricht für ein postrenales Problem auf dem Boden einer meist benignen Prostatahyperplasie. Das Fehlen eine schwereren Anämie spricht gegen das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz, die Leukozytose ist als unspezifische Akute-Phase-Reaktion zu werten, die anderen Laborparameter sind nicht wegweisend.

Bei einer Obstruktion der ableitenden Harnwege kann es zu einem Rückstau des Harns in die Niere kommen mit entsprechender Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Eine sehr häufige Ursache ist eine Prostatahyperplasie bei älteren Männern – bei einer plötzlichen Anurie bei älteren Männern sollte immer an ein postrenales Nierenversagen bei vergrößerter Prostata gedacht werden. Durch sofortiges Legen eines transurethralen Blasenkatheters kann die unmittelbare Ursache des Nierenversagens behoben werden. Mit dem Urologen sollte dann die weitere Behandlung dieser Patienten besprochen werden.

Weitere Gründe eines postrenalen Nierenversagens werden im Kap. „Akutes Nierenversagen, postrenale Probleme – Obstruktion der ableitenden Harnwege“ (S. 892) beschrieben.

▶ Merke. Es ist ein verbreiteter Irrtum, dass sich Nieren nach einem postrenalen Versagen umgehend wieder erholen. Es kann manchmal Wochen dauern, bis sich die Nierenfunktion so weit gebessert hat, dass sich wieder Serumkreatininwerte wie vor dem Ereignis finden lassen. Die Erholungsphase verläuft umso länger, je stärker die Nierenfunktion schon vorher chronisch geschädigt war.

▶ Merke.

4.3.6 Das Syndrom „Terminale Niereninsuffizienz“

4.3.6 Das Syndrom „Terminale Niereninsuffizienz“

▶ Klinischer Fall. Ein 55-jähriger Patient, der seit Jahren an einer bioptisch gesicherten IgA-Nephritis leidet, stellt sich bei seinem Nephrologen vor, da es „ihm zunehmend schlecht ginge“. Obgleich der Patient darauf hingewiesen wurde, dass sein fortschreitendes Nierenleiden in näherer Zukunft eine Dialysebehandlung nötig machen dürfte, hatte er sich in den letzten 3 Monaten nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz des örtlichen Dialysezentrums eingefunden.

▶ Klinischer Fall.

Der Patient berichtet, er leide seit 3 Wochen an zunehmender Übelkeit, das „Essen schmecke ihm nicht mehr“. Während der letzten Tage habe er öfter erbrechen müssen. Außerdem habe er in den letzten 6 Wochen 8 kg an Körpergewicht verloren (über Jahre lag das Gewicht des Patienten bei 80 kg bei einer Körpergröße von 188 cm). Seine Beinödeme hätten zugenommen, aber auch die Einnahme von 2-mal 250 mg Furosemid/d hätten in den beiden letzten Tagen nicht mehr zu einer nennenswerten Urinausscheidung geführt. Normalerweise müsse er nachts bis zu 4-mal aufstehen, um Wasser zu lassen. Während der letzten Nacht sei aber „kein Urin mehr gekommen“.

Befunde:

- **Körperliche Untersuchung:** Der Patient ist blass und hat einen unangenehmen Foetor, der nach Ammoniak riecht. Die Atemfrequenz ist mit 20/min erhöht. Auffällig sind auch ausgeprägte Unterschenkelödeme, die bis zu den Kniegelenken reichen. Während der Auskultation des Patienten ist ein Perikardreiben zu hören. Der arterielle Blutdruck liegt trotz medikamentöser 5-fach-Kombination bei 190/100 mmHg – bei allerdings fraglicher Compliance des Patienten, der sich schon mehrmals darüber beschwerte, die vielen Medikamente „würden ihn erst richtig krank machen“.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- Zu diesem Zeitpunkt meldet sich der Hausarzt im Dialysezentrum und gibt die am Vortag bestimmten **Laborwerte** durch: Natrium 124 mmol/l, Kalium 5,9 mmol/l, Chlorid 99 mmol/l, Kalzium 1,9 mmol/l, Phosphat 13 mg/dl, Kreatinin 11,0 mg/dl, GFR 5 ml/min, Harnstoff 320 mg/dl, Hb 8,8 g/dl (normochrom, normozytär), Leukozyten 10 000/µl, Thrombozyten 90 000/µl. Darüber hinaus berichtet er von einem positiven Hämoccult-Test.
- In der nephrologischen Praxis wird eine Blutgasanalyse durchgeführt: pH: 7,10, HCO_3^- 9 mmol/l, pCO_2 26 mmHg, Kalium 6,2 mmol/l.

Interpretation:

Dieser Patient zeigt viele Symptome und Laborveränderungen einer chronischen Niereninsuffizienz, die nun terminalisierte:

- Der Foetor uraemicus bei stark angestiegenen Nierenretentionswerten weist auf eine ausgeprägte Urämie hin; dafür sprechen auch die Gewichtsabnahme mit Malnutrition, die seit Kurzem durch intermittierendes Erbrechen weiter verschlimmert wird, das Perikardreiben, die fehlende Ausscheidung trotz hoher Dosen von Schleifendiuretika, die ausgeprägte metabolische Azidose sowie die steigenden Serumkaliumwerte und der positive Hämoccult-Test.
- Der schlecht eingestellte Bluthochdruck, ausgeprägte normochrome, normozytäre Anämie bei Erythropoetinmangel und schließlich Hypokalzämie und Hyperphosphatämie bei Vitamin-D_3-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus vervollständigen das Bild einer terminalen Niereninsuffizienz.

In dieser Situation bestand die Indikation zur sofortigen Dialyse, unter der sich der Patient binnen weniger Tage von seinen urämischen Symptomen erholte, darüber hinaus stellte sich eine deutliche Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ein.

► Definition.

► Definition. Irreversibler (dauerhafter) Verlust der Nierenfunktion u. a. mit Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut.

Auf dem Boden der **Urämie** kann es zur metabolischen Azidose mit Foetor uraemicus kommen. Durch den Kaliumanstieg drohen **Arrhythmien**. Es besteht eine erhöhte **Blutungsneigung**.

Typisch ist ein starker Anstieg der Nierenretentionswerte Kreatinin und Harnstoff (Urämie) im Blut. Auf dem Boden dieser **Urämie** kann es zu einer ausgeprägten metabolischen Azidose (mit konsekutiv erhöhter Atemfrequenz) sowie zu einem Foetor uraemicus kommen. Durch den Anstieg des Serumkaliums drohen lebensbedrohliche **Arrhythmien**, darüber hinaus besteht eine erhöhte urämisch induzierte **Blutungsneigung**.

Durch **Überwässerung** entstehen **Ödeme** und **Hypertonie**. Die fehlende Giftstoffausscheidung kann zu Perikarditis führen. Erythropoetinmangel führt zu **Anämie**, Vitamin-D_3-Mangel bedingt Hypokalzämie und einen sekundären Hyperparathyreoidismus. **Therapeutisch** besteht die Indikation zur sofortigen **Hämodialyse**.

Die fehlende Ausscheidung über die Nieren führt zu einer **Überwässerung** des Körpers mit der Gefahr von **Ödemen** (inkl. Lungenödem) und einer arteriellen **Hypertonie**. Die fehlende Ausscheidung von Giftstoffen kann zu einer Perikarditis führen. Aber auch die endokrinen/Stoffwechsel-Funktionen der Niere sind betroffen – der Erythropoetinmangel führt zu einer ausgeprägten normochromen, normozytären **Anämie**. Durch einen Mangel an Vitamin D_3 kommt es zu einer Hypokalzämie und einem sekundären Hyperparathyreoidismus, der u. a. auch durch die Hyperphosphatämie auf dem Boden einer verminderten oder fehlenden renalen Phosphatelimination perpetuiert wird. **Therapeutisch** besteht die Indikation zur sofortigen **Hämodialysebehandlung**, weil auch Schleifendiuretika die Nierenfunktion nicht bessern, sondern nur die Ausscheidung beeinflussen können.

► Merke.

► Merke. Der Beginn einer Dialysebehandlung lässt sich nicht allein über Laborparameter bestimmen, sondern muss sich am klinischen Gesamtbild orientieren.

Absolute Dialyseindikation und Prognose hängen von der Grundkrankheit ab. Urämische Symptome werden von den Patienten als unterschiedlich unangenehm erlebt.

Patienten mit interstitiellen Nephritiden, die noch über 1 Liter Urin täglich ausscheiden, werden später eine absolute Dialyseindikation bieten als Patienten mit diabetischer Nephropathie, deren Prognose an Dialyse mit einer mittleren Überlebensrate von 5 Jahren sehr niedrig liegt. Auch werden urämische Symptome von den Patienten als unterschiedlich unangenehm erlebt.

Für eine ausführlichere Darstellung über Progression und Terminalisierung einer chronischen Niereninsuffizienz s. Kap. „Fortschreitende Nierenerkrankung – chronisches Nierenversagen/terminale Niereninsuffizienz“ (S. 954).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.3.7 Das Syndrom „Harnwegsinfekt bei chronischer Niereninsuffizienz“

► Klinischer Fall. Ein 65-jähriger Patient mit einem Diabetes mellitus Typ 2, der seit 15 Jahren bekannt ist, leidet neben den Folgen zweier Schlaganfälle und eines Herzinfarktes auch an diabetischer Nephropathie. Bisher nahm die Nierenfunktion langsam ab. In letzter Zeit kommt es aber immer wieder zu passageren Nierenfunktionsverschlechterungen, die durch Harnwegsinfekte induziert werden. Erneut stellt sich der Patient mit Nierenfunktionsverschlechterung und erhöhter Temperatur vor.

Befunde:

- **Körperliche Untersuchung:** Blutdruck 160/85 mmHg, Herzfrequenz 80/min, Temperatur 37,8 °C, ausgeprägte Knöchelödeme. Blut: Kreatinin 3,8 mg/dl, GFR 16 ml/min, Harnstoff 140 mg/dl (Vorwerte im entzündungsfreien Intervall: Kreatinin 2,9 mg/dl, GFR 23 ml/min, Harnstoff 125 mg/dl), Leukozyten 15 000 /µl, Hb 9,8 g/dl, Natrium 128 mmol/l, Kalium 5,3 mmol/l.
- Urin: ausgeprägte Leukozyturie, in der Urinkultur Escherichia coli (mit zahlreichen Antibiotikaresistenzen).

Verlauf: Die antibiogrammgerechte Therapie mit Cefuroxim führt zu einer Besserung der Zystitis: Abfall des Kreatinins auf 3,2 mg/dl, GFR 20 ml/min (Cave: Die Dosierung vieler Antibiotika muss der glomerulären Filtrationsleistung angepasst werden!)

► Klinischer Fall.

Harnwegsinfekte gehören nach Pneumonien zu den häufigsten Infektionen älterer Patienten im Krankenhaus. Sie zählen darüber hinaus zu den wichtigsten reversiblen Faktoren, die eine chronische Niereninsuffizienz akut verschlechtern können. Es lässt sich häufig beobachten, dass chronisch niereninsuffiziente Patienten rezidivierend an Harnblasenentzündungen leiden, die passager dazu führen, dass sich die Nierenfunktion verschlechtert. Die Gründe hierfür sind vielschichtig und im Einzelfall oft nicht abschließend zu beurteilen. Das Immunsystem und damit die körperliche Abwehrbereitschaft gegen Infektionen ist bei abnehmender Nierenfunktion geschwächt.

Harnwegsinfekte gehören zu den wichtigsten reversiblen Faktoren, die eine CNE akut verschlechtern. Ein Grund dafür ist die Schwächung des Immunsystems bei abnehmender Nierenfunktion.

Während der akuten Episode einer Zystitis können Appetitlosigkeit – die Patienten trinken dann auch zu wenig – und Fieber zu einer Exsikkose mit Nierenfunktionsverschlechterung beitragen. Im Übrigen begünstigt eine geschwächte Immunabwehr aufsteigende Infektionen, die bei verminderter Zahl funktionstüchtiger Nephrone zu renalen Entzündungsreaktionen beitragen dürften, ohne dass in jedem Falle klinisch eine Pyelonephritis mit Flankenschmerz zu beobachten ist. Die Funktion der Niere bricht dennoch passager weiter ein. Harnwegsinfekte, die bei niereninsuffizienten Patienten auftreten, werden deshalb immer als **komplizierte Harnwegsinfekte** eingestuft. (Unter diese Kategorie werden außerdem Harnwegsinfekte bei nicht immunsupprimierten Männern und rezidivierende Harnwegsinfekte mit ausgeprägter Bakteriämie subsumiert; von unkomplizierten Harnwegsinfekten/Zystitiden spricht man im Allgemeinen nur bei Infekten junger, sexuell aktiver Frauen, die durch ihre kurze Harnröhre gefährdet sind.)

Bei Zystitis können mangelnde Flüssigkeitszufuhr und Fieber zur Exsikkose mit Nierenfunktionsverschlechterung beitragen. Harnwegsinfekte bei Niereninsuffizienz werden deshalb immer als **komplizierte Harnwegsinfekte** eingestuft.

Bei jeder Blasenentzündung oder Infektion der ableitenden Harnwege sollte eine Urinkultur angelegt werden, um die empirische antibiotische Therapie, die sofort begonnen werden muss, zu bestätigen oder enstprechend dem Antibiogramm zu ändern. Für die Initialtherapie von Zystitiden wie anderen Infektionen der ableitenden Harnwege sind Amoxicillin mit Clavulansäure (bei komplizierten Infektionen weniger günstig), Ciprofloxacin oder Cephalosporine der 3. Generation geeignet.

Bei jeder Infektion der ableitenden Harnwege sollte eine Urinkultur mit Antibiogramm angelegt werden. Für die Initialtherapie sind Amoxicillin mit Clavulansäure, Ciprofloxacin oder Cephalosporine der 3. Generation geeignet.

► Merke. Besonders bei niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes mellitus, Restharn oder anderen Störungen im Bereich der Blase, kann die Therapie von Infektionen durch ausgeprägte Resistenzen der nachgewiesenen Keime erschwert werden. Darüber hinaus kann auch die schlechte Nierenfunktion dazu führen, dass Antibiotika nicht in ausreichender Konzentration in die ableitenden Harnwege und die Blase gelangen.

► Merke.

Sonografisch sollten Obstruktionen und/oder eine zunehmende Restharnbildung abgeklärt werden.

Sonografisch werden Obstruktionen und Restharnbildung abgeklärt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© nmcandre / Fotolia.com

5 Akutes Nierenversagen

5.1 Grundlagen 886
5.2 Ätiopathogenese 886
5.3 Klinik und Komplikationen 893
5.4 Diagnostisches Vorgehen 894
5.5 Therapie 898
5.6 Prognose 900

5.1 Grundlagen

5.1 Grundlagen

▶ Definition.

▶ Definition. Akut einsetzende, rasch progrediente, potenziell reversible Abnahme der Nierenfunktion, die durch Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zu einem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff sowie zu einer zurückgehenden Urinproduktion führt.

Die Definition, was wir als akutes Nierenversagen (ANV) im Vergleich zu subakut und chronisch bezeichnen, blieb lange etwas willkürlich. Mittlerweile haben die Klassifikation nach AKI (und nach RIFLE für intensivpflichtige Patienten) klarere Definitionen geliefert (s. Tab. **I-4.2**)

▶ Merke.

▶ Merke. Obwohl Veränderungen des Serumkreatinins von nur 0,5 mg/dl numerisch klein erscheinen, bedeuten sie gewöhnlich, dass die GFR erheblich zurückgeht, solange wir ein Serumkreatinin < 2,0 mg/dl messen. Grund dafür ist der nicht lineare Zusammenhang von Serumkreatinin und GFR (S. 869).

Epidemiologie: Das ANV ist das häufigste und teuerste nephrologische Krankheitsbild im Krankenhaus.

Epidemiologie: Das ANV – insbesondere, wenn es mit akuter Tubulusnekrose einhergeht – ist mittlerweile das **häufigste** und wahrscheinlich teuerste **nephrologische Krankheitsbild** im Krankenhaus. Die Inzidenz liegt im Krankenhaus bei 2–5 %, auf Intensivstationen bei 10–20 %. 200/1 Mio. Einwohner müssen sich jährlich wegen eines ANV einer Dialysebehandlung unterziehen. Die Letalität liegt wegen der hohen Zahl an intensivpflichtigen Patienten zwischen 40 und 60 %. Große Fortschritte in der Dialysetechnik und intensivmedizinischen Therapie konnten bisher nichts daran ändern, dass ein ANV zur häufigsten und kostenträchtigsten Nierenerkrankung im Krankenhaus zählt.

5.2 Ätiopathogenese

5.2 Ätiopathogenese

Prärenale, renale und auch postrenale Funktionsstörungen können zu einem ANV führen, s. Tab. **I-5.1**.

Sowohl prärenale, renale als auch postrenale Funktionsstörungen können zu einem ANV führen. Die Hauptgründe sind in Tab. **I-5.1** zusammengefasst.

▶ Merke.

▶ Merke. Die **prärenal bedingte Minderperfusion** der Nieren und die **akute Tubulusnekrose** machen zusammen bis zu 70 % aller Fälle des ANV aus! Zur genauen Ätiologie, s. unten und renales akutes Nierenversagen (S. 890).

Prärenales ANV entwickelt sich häufig im Krankenhaus, renales und postrenales ANV dagegen meist vor der stationären Einweisung. Renale Minderperfusion und akute Tubulusnekrose (S. 890) (s. Tab. **I-5.2** und Tab. **I-5.3**) sind nicht leicht voneinander abzugrenzen. Die **diagnostische Unterscheidung beider Formen des ANV ist sehr wichtig**, da Erstere durch Normalisierung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens gut beeinflusst werden kann, s. diagnostisches Vorgehen (S. 894).

Während sich ein ANV durch prärenal bedingte Perfusionsstörungen oder eine akute Tubulusnekrose häufig im Krankenhaus entwickelt, beginnt das ANV bei Glomerulonephritiden, interstitiellen Nierenerkrankungen oder einer postrenalen Obstruktion im Allgemeinen schon vor der stationären Einweisung.
Sowohl renale Minderperfusion als auch akute Tubulusnekrose (S. 890) selbst treten unter verschiedenen Bedingungen auf (s. Tab. **I-5.2** und Tab. **I-5.3**), die manchmal nicht leicht voneinander abzugrenzen sind. Dies ist v. a. dann der Fall, wenn prärenale Probleme zu einer akuten Tubulusnekrose führen, da eine fortwährende Hypoxie die Tubuli schädigen kann. Die **diagnostische Unterscheidung beider Formen des ANV ist allerdings sehr wichtig**, da eine Normalisierung des effektiven, zirkulierenden intravasalen Flüssigkeitsvolumens Perfusionsprobleme und damit die Niereninsuffizienz rasch normalisiert. Bei akuter Tubulusnekrose aber besteht ein feingeweblicher Strukturschaden mit anderem, längerem Verlauf, dessen Einfluss auf die Nierenfunktion durch verbesserte renale Perfusion nicht beeinflusst wird. Zur diagnostischen Abgrenz

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-5.1 Ursachen des akuten Nierenversagens

prärenales ANV	
prärenal bedingte Perfusionsprobleme (s. auch Tab. **I-5.2**)	▪ Volumenmangel, Hypotension ▪ Erkrankungen mit Volumenstörungen ▪ selektive Ischämie der Niere ▪ SIRS, NSAR
vaskuläre Erkrankungen	▪ Arteriosklerose ▪ Thromboembolie ▪ Sklerodemie ▪ maligne Hypertonie ▪ thrombotische Mikroangiopathie (maligne Hypertonie, HUS-TTP, HELLP, Cyclosporin bei Transplantation), NSAR
renales ANV	
▪ **glomeruläre Erkrankungen**	▪ Glomerulonephritis ▪ Vaskulitiden der kleinen Gefäße ▪ Lupus erythematodes (Kollagenosen) ▪ NSAR
▪ **tubuläre Erkrankungen**	▪ akute Tubulusnekrose (Tab. **I-5.3**) ▪ Hyperkalzämie. ▪ SIRS
▪ **interstitielle Erkrankungen**	▪ Pyelonephritis ▪ interstititielle Nephritis ▪ NSAR
postrenales ANV	
▪ **Obstruktionen der ableitenden Harnwege**	▪ Prostataerkrankungen ▪ Tumoren, Steine

I-5.1

5.2.1 Prärenales akutes Nierenversagen

Die häufigste Ursache für ein prärenales ANV ist eine **Minderperfusion der Niere** (Tab. **I-5.2**), auf die im Folgenden besonders eingegangen werden soll. Andere Ursachen (s. Tab. **I-5.1**) sind selten.

5.2.1 Prärenales akutes Nierenversagen

Die häufigste Ursache für prärenales ANV ist eine **Minderperfusion der Niere** (Tab. **I-5.2**).

I-5.2 Ursachen prärenaler Störungen der renalen Perfusion

Volumenmangel	▪ **gastrointestinale Verluste:** Erbrechen, Diarrhö, Blutungen, Magensondenverluste ▪ **renale Verluste:** Diuretika, osmotische Diurese über Glukose (u. a.), Hypoaldosteronismus, Diabetes insipidus ▪ **Verluste über Atemwege und Haut:** Perspiratio insensibilis, Schwitzen, Verbrennungen, Fieber ▪ **Verluste in den dritten Raum:** interstinale Obstruktionen, schwere Quetschungsverletzungen mit Knochenbrüchen, akute Pankreatitis.
Hypotension	▪ Schock jeglicher Genese
Erkrankungen mit Volumenstörungen	▪ Herzinsuffizienz ▪ nephrotisches Syndrom ▪ Leberzirrhose.
selektive Ischämien der Niere	▪ nichtsteroidale Antiphlogistika (eher präglomerulär) ▪ Nierenarterienstenose (besonders bilateral), Verschlüsse von Nierenarterien und -venen.

Ein ANV bei prärenal bedingten Perfusionsstörungen tritt generell unter 2 globalen Bedingungen auf:

- Nierenischämie im Rahmen einer **systemischen Minderperfusion**
- **selektiver Abfall der Nierendurchblutung** (selten) bei Nierenarterienstenosen oder schwerer Leberzirrhose mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Das prärenal bedingte ANV tritt auf bei Nierenischämie im Rahmen einer **systemischen Minderperfusion** oder bei **selektivem Abfall der Nierendurchblutung** bei Nierenarterienstenose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Pathophysiologie: Bei **systemischer Minderperfusion** steigt der Sympathikotonus, das **RAAS wird aktiviert und ADH vermehrt ausgeschüttet** (s. auch Abb. **I-1.9**). Die einsetzende Vasokonstriktion hebt den Blutdruck.

Diese Reaktion hat den **Nachteil**, dass die **Vasokonstriktion in der Niere** den renalen Blutfluss abfallen lässt; es kommt zur weiteren **Abnahme der GFR**.

Auch **periphere Ödeme** (z. B. bei Herzinsuffizienz, Leberversagen) führen zur **Abnahme des** zirkulierenden **Flüssigkeitsvolumens**. Es resultieren dieselben neurohumoralen Reaktionen wie bei tatsächlichem Volumenverlust.

Pathophysiologie: Bei **systemischer Minderperfusion der Organe** werden Baro- und Volumenrezeptoren im Herz-Kreislauf-System stimuliert. In der Folge steigt der Sympathikotonus, das **RAAS wird aktiviert und ADH vermehrt ausgeschüttet** (s. auch Abb. **I-1.9**). Die einsetzende Vasokonstriktion, die besonders renale, gastrointestinale und muskulokutane Gefäßbetten erfasst, um eine relative bessere Durchblutung von Herz und ZNS zu ermöglichen, soll den Blutdruck wieder auf Normalwerte heben.

Diese Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems ist aus Sicht des Gesamtorganismus vorteilhaft, bringt aber den **Nachteil** mit sich, dass die **Vasokonstriktion in der Niere** den renalen Blutfluss und die GFR, die sich als flussabhängig erweist, abfallen lässt. Versagen diese Kompensationsmechanismen, führt das erniedrigte Herzminutenvolumen zu einer weiteren **Abnahme der GFR**.

Auch Erkrankungen, die mit **peripheren Ödemen** einhergehen (z. B. Herzinsuffizienz, chronisches Leberversagen), führen zu einer **Abnahme des** effektiven, zirkulierenden **Flüssigkeitsvolumens**. Der Abfall der Gewebeperfusion ist Folge der reduzierten Herzleistung oder einer venösen Umverteilung des Blutes in den Innervationsbereich des N. splanchnicus, einer systemischen Vasodilatation sowie Aszitesbildung bei Lebererkrankungen. Bei schwerem Verlauf werden diese Krankheiten dann von denselben neurohumoralen Reaktionen mitgeprägt wie ein tatsächlicher Volumenverlust: vermehrter Sekretion von Katecholaminen, einer starken Aktivierung des RAAS sowie einer angestiegenen ADH-Ausschüttung.

Volumenmangel

Anamnestisch sollte nach Erbrechen, Diarrhö, Diuretika oder Polyurie gefragt werden. Ein ausgeprägter Volumenmangel geht mit **vermindertem Hautturgor**, **Tachykardie** und evtl. Schock einher. Starke Vasokonstriktion bewirkt **kalte Extremitäten**, **Zyanose** und sogar Koma bei mangelnder zerebraler Durchblutung.

Volumenmangel

Hinweise auf einen Volumenmangel bieten Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen. **Anamnestisch** sollte geachtet werden auf Angaben der Patienten zu Erbrechen, Diarrhö, Diuretikaeinnahme oder Hinweise auf Episoden von Polyurie. Ein Volumenmangel, der ausgeprägt genug ist, ein Nierenversagen zu verursachen, geht in der Regel mit einem **verminderten Hautturgor** sowie lageabhängiger **Tachykardie** mit und ohne Hypotension einher. Bei schwererem Volumenverlust tritt ein hypovolämischer Schock auf. Ausgeprägte Vasokonstriktion und herabgesetzte periphere Perfusion führen zu **kalten Extremitäten** und **Zyanose**, in schlimmsten Fällen zu agitiertem Verhalten und Verwirrungszuständen oder gar Koma, wenn die zerebrale Durchblutung zu weit abgefallen ist.

Labor:

- **Elektrolytstörungen:** V. a. alte Patienten leiden oft an Volumenmangel, der sowohl eine **Hyper-** als auch eine reaktive **Hyponatriämie** verursachen kann.
- **Störungen des Säure-Basen-Haushaltes:** Durch reaktive renale Bikarbonatretention kommt es zur **metabolischen Alkalose**. Volumenmangel kann aber auch von **Azidose** begleitet sein (z. B. bei Diarrhö, Ketoazidose, Laktatazidose mit Schock, CNE).

Labor:

- **Elektrolytstörungen:** Demente alte Patienten leiden häufiger an relevantem Volumenmangel, da sie wenig trinken, sodass Flüssigkeitsverluste über die Perspiratio insensibilis und eine Diuretikabehandlung nicht ersetzt werden. Die Folge kann eine **Hypernatriämie** sein. Häufiger sehen wir jedoch eine **Hyponatriämie** bei Volumenmangel, da eine niedrige GFR und erhöhte ADH-Auschüttung zu relativer Wasseretention im Verhältnis zu Serumnatriumkonzentration führen.
- **Störungen des Säure-Basen-Haushaltes:** Volumenkontraktion führt zu Bikarbonatretention durch die Niere. Es kommt zu einer **metabolischen Alkalose**. Heftiges Erbrechen sowie Verluste über Magensonden können zur gleichen Störung führen. Volumenmangelzustände können aber auch von einer **Azidose** begleitet sein, wenn sie als Folge von Diarrhöen, Ketoazidose mit glukoseabhängiger osmotischer Diurese, Laktatazidose mit Schock oder im Rahmen einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz auftreten.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei vorbestehendem Nierenschaden kann ein Volumenmangel schwer zu diagnostizieren sein, da die diagnostischen Tests bei Nierenfunktionseinschränkung an Aussagefähigkeit einbüßen. Wichtig ist, dass der Arzt daran denkt, dass ein akuter Funktionsverlust bei einem Patienten mit chronischem Nierenversagen auch Folge eines subklinischen Volumenmangels sein kann.

Hypotension

Ätiologie: Hypotension mit Nierenversagen ist meist die Folge eines Schocks. Es besteht die Gefahr renaler Strukturschäden.

Hypotension

Ätiologie: Eine Hypotension, die zu Nierenversagen führt, ist zumeist Folge einer Schocksituation (Hypovolämie jeglicher Ursache, Herzversagen, Sepsis). Es besteht die Gefahr, dass die Nierenfunktion nicht nur als Folge der Minderperfusion zusammenbricht, sondern eine begleitende renale Hypoxie zu Strukturschäden der Niere wie einer akuten Tubulsnekrose führt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Pathophysiologie: Ein Abfall des Blutdruckes beeinflusst unmittelbar die GFR, da sich der hydrostatische Druck in den Glomeruli reduziert. Er liegt ohnehin nur bei max. 60 mmHg. Da ihm der onkotische Druck entgegenwirkt, können schon geringe Abfälle des intraglomerulären hydrostatischen Druckes zu Filtrationsversagen führen, wenn die glomeruläre Autoregulation Druckänderungen nicht mehr gegensteuern kann.

Pathophysiologie: Ein Abfall des Blutdruckes senkt die GFR. Schon eine geringe Senkung des intraglomerulären hydrostatischen Druckes kann u. U. zu Filtrationsversagen führen.

Erkrankungen mit Volumenstörungen

Herzinsuffizienz: Eine renale Ischämie bei Herzinsuffizienz hat zumeist 2 Ursachen: Vorwärts- oder Pumpversagen des Herzens und Abnahme des kardialen Füllungsdrucks durch eine aggressive Diuretikatherapie. Die renale Vasokonstriktion (Folge erhöhten Sympathikotonus und verstärkter Bildung von Angiotensin II) verschlimmert die Niereninsuffizienz zusätzlich.

Erkrankungen mit Volumenstörungen

Herzinsuffizienz: Eine renale Ischämie bei Herzinsuffizienz kann durch Pumpversagen sowie Abnahme des kardialen Füllungsdrucks bei Diuretikatherapie verursacht sein.

► Merke. Die Probleme einer aggressiven Diuretikatherapie sind klinisch hoch relevant, da die Diuretikatherapie bei Herzinsuffizienz einen wichtigen Stellenwert einnimmt (Verbesserung einer pulmonalen Stauung und peripherer Ödeme). Leider führt gerade bei schweren Herzinsuffizienzen die Gabe von Diuretika immer wieder zu einer fortschreitenden – anders nicht zu erklärenden – Nierenfunktionsverschlechterung. Ansteigende Kreatinin- und Harnstoffwerte in dieser Situation weisen aber auch darauf hin, dass auch andere Organe schlechter durchblutet werden. Diuretika müssen unter diesen Umständen reduziert, manchmal sogar kurzfristig pausiert werden.

► Merke.

Nephrotisches Syndrom: Durch den renalen Albuminverlust (S. 878) kommt es auch beim nephrotischen Syndrom zu einer effektiven Abnahme des zirkulierenden Volumens.
Diese Minderfüllung des Gefäßbettes führt allerdings nur dann zu einem Nierenversagen, wenn neben einer erhaltenen glomerulären Filtrationsrate – Abfälle führen zu Volumenretention – Diuretika das Füllungsvolumen weiter reduzieren (häufig bei Minimal-Change-Glomerulopathie).

Nephrotisches Syndrom: Durch Albuminverlust (S. 878) kommt es zu einer effektiven Abnahme des zirkulierenden Volumens.

Hepatorenales Syndrom: Siehe HRS (S. 649).

Hepatorenales Syndrom: Siehe HRS (S. 649).

Selektive Ischämien der Niere

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Angiotensin II und Norepinephrin erhöhen die Bildung von Prostaglandinen. Prostglandine (S. 846) wirken vasodilatatorisch, besonders im Bereich der afferenten Glomerulusarteriole, s. auch Kap. „Anatomie und Physiologie der Niere“ (S. 845). Die Folge sind eine Minderung der arteriolären Vasokonstriktion der Niere (damit der renalen Ischämie) und eine bessere glomeruläre Perfusion.
In beinahe allen Situationen mit **prärenalen Perfusionseinschränkungen** ist die **Bildung von Angiotensin II und die Sekretion von Katecholaminen erhöht**. Daher kann der Einsatz **nichtsteroidaler Antiphlogistika** in diesen Situationen problematisch sein, da sie die **renale Ischämie** und den Abfall der GFR über Hemmung der Prostaglandinbildung **verstärken** dürften.
Aus diesem Grund wird immer wieder ein ANV beobachtet bei Patienten mit Volumenmangel, zunehmender Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und nephrotischem Syndrom, denen aus unterschiedlichen Gründen nichtsteroidale Antiphlogistika verschrieben wurden. Patienten mit KHK wurden möglicherweise schon längere Zeit Aspirin (und ACE-Hemmer) verordnet, die ohnehin schon die glomeruläre Autoregulation einschränken und bei Volumenstörungen zu Nierenversagen führen, s. Kap. „Anatomie und Physiologie der Niere“ (S. 845). Diese Medikamente müssen in solchen Situationen passager abgesetzt werden.

Selektive Ischämien der Niere

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Bei **prärenalen Perfusionseinschränkungen** sind **Angiotensin II und Katecholamine erhöht**, was eine verstärkte Bildung von Prostaglandinen (S. 846) und damit eine Minderung der Vasokonstriktion der Niere bewirkt. **NSAR** können **renale Ischämien** über Hemmung der Prostaglandinbildung **verstärken**.

Nierenarterienstenose: Wenn es bei Patienten, die seit Jahren an einer Hypertonie mit begleitender Niereninsuffizienz leiden, **plötzlich zu Blutdruckentgleisungen mit Kreatininanstieg** und **Nierenversagen** kommt, muss an eine Nierenarterienstenose gedacht werden, die möglicherweise schon länger besteht, aber jetzt hämodynamisch wirksam wird. Der Blutfluss zu einer der beiden Nieren wurde so stark gesenkt, dass die einbrechende Filtrationsrate von der durch Hochdruck vorgeschädigten Niere der Gegenseite nicht aufgefangen werden kann.

Nierenarterienstenose: Wenn es bei Hypertonie mit CNE **plötzlich zu Blutdruckentgleisungen mit Kreatininanstieg** und ANV kommt, muss an eine einseitige Nierenarterienstenose gedacht werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ein ANV bei Hypertonie ohne bekannte Nierenfunktionsstörung lässt an eine bilaterale Nierenarterienstenose (S. 1005) denken.

Stellt sich ein solches Bild bei einem Hypertoniker ohne vorbekannte Nierenfunktionsstörung ein, muss an eine bilaterale Nierenarterienstenose gedacht werden. Weiteres s. Kap. „renovaskulärer Hypertonie“ (S. 1005).

5.2.2 Renales akutes Nierenversagen

Die häufigste Form des renalen Nierenversagens ist die **akute Tubulusnekrose**.

Ätiopathogenese: Die akute Tubulusnekrose stellt eine unspezifische Reaktion auf verschiedene Schädigungen dar (Abb. **I-5.3**). Nach der initialen Schädigung kommt es zum raschen Abfall der GFR mit starker Urämie (Dialysepflicht). Nach 7–21 Tagen, manchmal nach Monaten erholen sich die Nieren. Besonders betroffen sind **Sepsis-** und **Schockpatienten**.

► Merke.

5.2.2 Renales akutes Nierenversagen

Die häufigste Form des renalen Nierenversagens ist die **akute Tubulusnekrose**, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Ätiopathogenese: Die akute Tubulusnekrose stellt eine unspezifische pathologische Antwort der Niere auf verschiedene Schädigungen (Tab. **I-5.3**) dar, die aber einen einheitlichen klinischen Verlauf zeigen. Nach der initialen Schädigung (Abb. **I-5.3**) kommt es zu einem raschen Abfall der GFR mit starken Anstiegen von Serumkreatinin und Harnstoff, die oft zur Dialysepflichtigkeit führen. Nach 7–21 Tagen, manchmal aber auch erst nach Monaten kommt es zur Erholung der Niereninsuffizienz, falls die Patienten überlebt haben. Eine akute Tubulusnekrose entwickelt sich häufig bei Patienten, die an **Sepsis** oder **Schock** leiden.

► Merke. Die Hauptursachen der akuten Tubulusnekrose sind **ischämische Probleme** und **Nephrotoxine**. Diese Unterscheidung ist nicht absolut, da Patienten mit septischem Krankheitsbild häufig auch Aminoglykoside und andere nephrotoxische Medikamente verschrieben bekommen, sodass verschiedene Mechanismen synergistisch wirken können.

I-5.3 Ursachen der akuten Tubulusnekrose

postischämische Episoden	▪ alle Formen schwerer prärenaler Störungen, v. a. hypotensiver Schock, SIRS
Nephrotoxine	
▪ Medikamente und exogene Toxine	▪ häufig: Aminoglykoside, Cisplatin, Röntgenkontrastmittel (v. a. bei vorbestehendem Nierenschaden, z. B. diabetische Nephropathie – Schädigung tritt bereits nach 3–4 Tagen ein) ▪ seltener: Cephalosporine, Rifampicin, Amphotericin B, Tetracycline, Methoxyfluran, Acetaminophen-Überdosierung, Schwermetalle (Quecksilber, Arsen, Uran).
▪ endogene Toxine	▪ bakterielle Endotoxine (Sepsis, SIRS) ▪ Tumorlyse-Syndrom.
▪ Hämpigmente	▪ Rhabdomyolyse/Crush-Niere (typische Trias: pigmentierte granulierte Zylinder im Urin, Hämpositivität des zentrifugierten Urinüberstandes in der Teststreifendiagnostik, starker Anstieg der Kreatininkinase > 5 000 U/l, die aus den geschädigten Muskelzellen austritt) – Myoglobinurie (→ rotbrauner Urin) ▪ intravaskuläre Hämolyse – Hämoglobinurie (→ rotbrauner Urin).

4 Phasen der akuten postischämischen Tubulusnekrose:

- **Initialphase des Nierenversagens:** renale Vasokonstriktion mit prärenalem Nierenversagen und Zellschädigung.
- **Progressionsphase:** Eine allgemeine renale Entzündungssituation entsteht. Die hypoxische Situation im proximalen Tubulus verschärft sich, Tubuluszellen werden nekrotisch.
- **Stabilisationsphase:** Tubulus- und Nierenstammzellen proliferieren.
- **Erholungsphase:** Polarität und Funktion der proximalen Tubuluszellen sind wiederhergestellt.

Die Patienten reagieren sehr unterschiedlich auf Blutflusseinbrüche mit Oxygenierungsabfall (Abb. **I-5.1**).

Der Verlauf der akuten postischämischen Tubulusnekrose lässt sich in 4 Phasen gliedern:

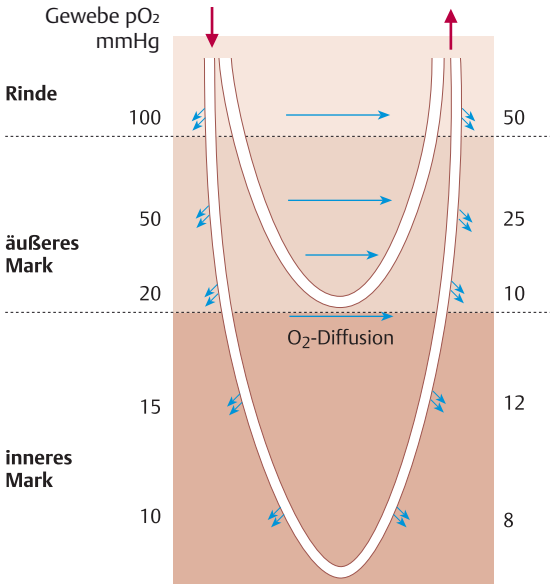
- **Initialphase des Nierenversagens:** renale Vasokonstriktion und Abnahme der renalen Perfusion. Es kommt zum prärenalen Nierenversagen, zur ATP-Depletion renaler Zellen und Zellschädigung durch oxidativen Stress.
- **Progressionsphase:** Makrophagen, dendritische Zellen und renale Endothel- und Epithelzellen werden aktiviert, eine allgemeine renale Entzündungssituation entsteht. Entzündungszellen binden an aktiviertes Endothel in den peritubulären Kapillaren des äußeren Markbereiches. Die hypoxische Situation im proximalen Tubulus verschärft sich, Tubuluszellen in diesem Bereich werden nekrotisch und in das Tubuluslumen abgestoßen.
- **Stabilisationsphase:** Tubulus- und Nierenstammzellen proliferieren, um die abgestoßenen Zellen zu ersetzen.
- **Erholungsphase:** Polarität und Funktion der proximalen Tubuluszellen erlauben wieder eine normale Nephronfunktion.

Obgleich die renale Ischämie den häufigsten Grund für eine Tubulusnekrose darstellt, reagieren die einzelnen Patienten sehr unterschiedlich auf Blutflusseinbrüche mit Oxygenierungsabfall. In einigen Fällen führen wenige Minuten dauernde Blutdruckabfälle (z. B. während einer Narkose) zu akuter Tubulusnekrose, andere Patienten zeigen auch nach Stunden renaler Ischämie noch keine Strukturschäden der Niere (Abb. **I-5.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-5.1 Entwicklung medullärer Hypoxie über den Diffusionsaustausch von Sauerstoff zwischen aufsteigendem und absteigendem Anteil der Vasa-recta-Kapillaren (→) und Sauerstoffverbrauch durch die Markzellen (blaue Doppelpfeile)



Die Vasa-recta-Kapillaren der Nierenmedulla zeigen eine Haarnadelkonfiguration wie die Henle-Schleifen, denen sie folgen, mit absteigendem und aufsteigendem Anteil, um die Funktion der Henle-Schleifen zu unterstützen. Blut, das in das Mark einfließt, weist einen hohen Sauerstoffpartialdruck wie in der Nierenrinde auf. Sauerstoff diffundiert jedoch aus den absteigenden Vasa recta in die wenig oxygenierten aufsteigenden Vasa recta. Dieser Umstand und der Sauerstoffverbrauch durch Zellen im Mark führen dazu, dass bereits im äußeren Nierenmark niedrige Sauerstoffpartialdrücke von minimal 10–20 mmHg auftreten. Im äußeren Markbereich finden sich aber Zellen des proximalen Tubulus und des aufsteigenden dicken Schenkels der Henle-Schleife mit sehr hoher metabolischer Aktivität und großem Sauerstoffverbrauch. Diese Zellen arbeiten schon unter physiologischen Bedingungen wegen des niedrigen Sauerstoffpartialdrucks in diesem Bereich an der Hypoxiegrenze und sind bei Ischämie besonders gefährdet.

▶ Merke. Die höhere Empfindlichkeit der Niere auf hypoxische Zustände ist oft Folge bereits vorbestehender, auch leichterer Nierenfunktionseinschränkung sowie von Komplikationen nach chirurgischen oder geburtshelferischen Eingriffen, Sepsis und Eingriffen mit schweren Blutungen oder septischem Abort.

▶ Merke.

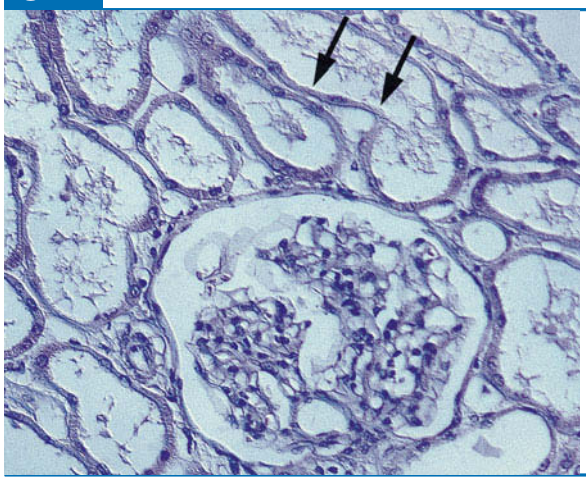
Pathophysiologie: Die tubuläre Schädigung der Nierenfunktion im Rahmen der akuten Tubulusnekrose (Abb. **I-5.2**) wird zunächst über 2 Mechanismen beeinträchtigt:

- Der Tubulus wird durch nekrotisches, verbackenes Zellmaterial verstopft, der Rückstau des Urins erhöht den Druck in der Bowmann-Kapsel, die GFR nimmt ab.
- Unkontrollierte Rückdiffusion von Primärharn über die geschädigten Tubulusepithelien in das Interstitium.

Zusätzlich kann der glomeruläre Blutfluss über arterioläre Vasokonstriktion, im weiteren Verlauf durch arterioläre Nekrosen sowie die Schwellung glomerulärer Endothelzellen abfallen. Schließlich ist es möglich, dass die glomeruläre Ultrafiltrationskapazität abnimmt, da Entzündungsmediatoren und direkte Zellschädigung die Permeabilität der Glomeruluskapillaren vermindern (Abb. **I-5.3**).

Pathophysiologie: Der Tubulus wird durch nekrotisches Zellmaterial verstopft, die GFR nimmt ab. Über die geschädigten Tubulusepithelien (Abb. **I-5.2**) kommt es zur unkontrollierten Rückdiffusion von Primärharn. Zusätzlich wird die GFR durch Vasokonstriktion vermindert.

I-5.2 Histologisches Bild bei akutem Nierenversagen



Die **Tubulusepithelzellen** sind aufgrund der Sequestrierung des ischämiebedingten apikalen Zellödems abgeflacht (Pfeile) (HE-Färbung).

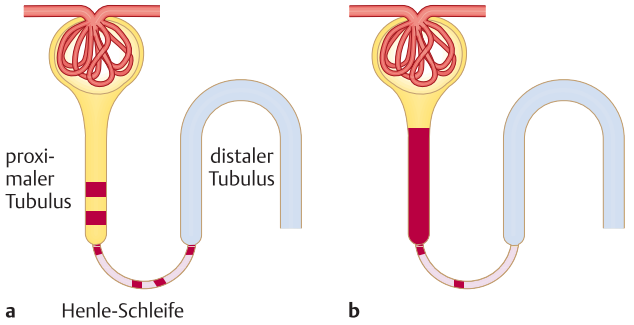
(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

I-5.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-5.3 Schematische Darstellung der ischämischen bzw. tubulotoxischen Tubulusnekrose



Die Abbildungen zeigen den mehr segmentalen tubulären Befall bei ischämischer Tubulusnekrose (**a**) sowie die mehr diffus kohärenten Nekrosen nach Einnahme von tubulotoxischen Substanzen (**b**).

5.2.3 Postrenales akutes Nierenversagen

Ätiologie: Die Hauptursachen obstruktiver Störungen zeigt Tab. **I-5.4**. Bei jüngeren Patienten finden sich meist obstruierende Steine. Mit zunehmendem Alter bekommen Prostatahypertrophien und Neoplasien größere Bedeutung.

5.2.3 Postrenales akutes Nierenversagen

Ätiologie: Der Urinfluss kann in allen Segmenten des ableitenden Harntraktes durch eine Obstruktion behindert oder zum Erliegen gebracht werden. Die Hauptursachen obstruktiver Störungen sind in Tab. **I-5.4** zusammengestellt. Die Häufigkeit, mit der diese Probleme auftreten, hängen von Alter und Geschlecht der Patienten ab. Bei jüngeren Patienten finden sich meist obstruierende Steine. Mit zunehmendem Alter bekommen Prostatahypertrophien oder -karzinome sowie Neoplasien im Becken oder Retroperitoneum größere Bedeutung (z. B. Lymphome, Karzinome von Blase, Zervix, Uterus, Ovarien oder Kolon; Metastasen v. a. bei Mammakarzinom).

I-5.4 Hauptursachen für Obstruktionen der ableitenden Harnwege

Ort der Obstruktion	Ursache
Nierenbecken	▪ Steine ▪ Bruckstücke nekrotischen Papillengewebes ▪ Strikturen oder aberrante Gefäße am Übergang von Nierenbecken/Ureter.
Ureter	▪ Karzinome in Nierenbecken, Blase oder Prostata, primäre ureterale Neoplasien ▪ retroperitoneale Lymphome, metastasierende Karzinome, retroperitoneale Fibrose ▪ Steine, Ureterozelen, Blutkoagel, Strikturen ▪ chirurgische Ligaturen (akzidentiell) ▪ Schwangerschaften ▪ regionale Enteritiden ▪ Ödem am vesikoureteralen Übergang nach retrograder Katheterisierung.
Blasenausgang und Ureter	▪ benigne Prostathypertrophie ▪ Karzinome von Prostata und Blase ▪ neurogene Blasenstörungen ▪ urethrale Strikturen, Phimosen, Steine.

Pathophysiologie: Proximal der Obstruktion steigt der Druck. Dies führt zu Dilatation des Ureters (**Hydroureter**) und Aufweitung des renalen Kelchsystems (**Hydronephrose**). Die GFR nimmt ab.

Bei **einseitigem Totalverschluss** der Harnwege fällt die GFR initial auf die Hälfte. Klinisch bleibt dies häufig nicht nachweisbar. Es kommt zur **kompensatorischen Hyperfiltration der kontralateralen Niere**. Sowohl Total- als auch Teilobstruktionen können zu dauerhaften Nierenschäden führen.

Pathophysiologie: Abhängig vom Ausmaß der Obstruktion steigt der Druck proximal der Obstruktion in den ableitenden Harnwegen, da die weiterhin glomerulär gefilterte Menge des Primärharnes nicht mehr im bisherigen Umfang in die Harnblase abfließen kann. Dies führt zu anatomischen Veränderungen wie einer Dilatation des proximal gelegenen Anteils des Ureters (**Hydroureter**), einer Dehnung des Nierenbeckens und Aufweitung des renalen Kelchsystems (**Hydronephrose**). Intrarenal steigt der Druck auch im Tubulussystem an, die GFR nimmt ab, bei totalen Obstruktionen erliegt sie völlig.

Bei **einseitigem Totalverschluss** der ableitenden Harnwege fällt die GFR initial auf die Hälfte. Klinisch bleibt dies häufig nicht nachweisbar: Das Kreatinin im Serum, auf dem auch die Berechnung der „estimated" GFR (eGFR) beruht, steigt nur langsam über Tage an. In dieser Zeit kommt es bereits zu einer **kompensatorischen Hyperfiltration der kontralateralen Niere**, sodass die Einbuße der renalen Gesamtfiltrationsleistung bei unilateraler Obstruktion, die nicht gleich behandelt werden konnte, weniger drastisch ausfällt. Sowohl bei Total- als auch bei Teilobstruktionen muss bedacht werden, dass auftretende funktionelle Nierenfunktionseinbußen zu dauerhaften Nierenschäden wie Tubulusatrophien und Nephronnekrosen führen können.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Je länger die Urinabflussbehinderung besteht, desto höher ist die Gefahr eines bleibenden Schadens. Besonders gefährdet sind chronisch vorgeschädigte Nieren.

► Merke.

Auch die **tubulären Veränderungen** bei Obstruktionen der ableitenden Harnwege zeigen, dass die pathophysiologischen Konsequenzen gravierend sind. Ist der Harnabfluss aus beiden Nieren behindert, wird zunächst verstärkt Natrium und Wasser in den Tubuli rückresorbiert. Die Folgen sind ein niedriges Urinnatrium mit hoher Osmolarität wie bei einem prärenalen Nierenversagen. Im nächsten Schritt kommt es über den erhöhten intratubulären hydrostatischen Druck zu schweren Tubulusfunktionseinbußen: Natrium kann nicht mehr ausreichend rückresorbiert werden. Je nach Natrium- und Wasseraufnahme des Patienten, kann sich dies klinisch sowohl als Hypo- als auch als Hypernatriämie zeigen.
Das Sammelrohrsystem reagiert nicht mehr wie zuvor auf ADH. Somit ist auch die Wasserrückresorption gestört.

Die **tubulären Veränderungen** bei Obstruktion zeigen, dass die pathophysiologischen Konsequenzen gravierend sind.
Je nach Natrium- und Wasseraufnahme des Patienten kann sich dies klinisch sowohl als Hypo- als auch Hypernatriämie zeigen.

► Merke. Die gestörte Natrium- und Wasserrückresorption erklärt, warum trotz chronischen Obstruktionen mit abnehmender Nierenleistung die Ausscheidung von Salz und Wasser über lange Zeit unverändert bleiben. Die Resorptionsleistung der Nieren nimmt in korrespondierendem Ausmaß kontinuierlich ab.

► Merke.

Weiterhin werden bei Obstruktionen der ableitenden Harnwege Protonen tubulär vermindert sezerniert, was zu einer **renal-tubulären Azidose** (distaler Typ 1) führt.
Die genannten **tubulären Störungen** sind **bei rechtzeitiger Entlastung meist reversibel**, können aber auch je nach Dauer der Obstruktion und Vorschädigung der Niere in unterschiedlichem Maße persistieren.

Obstruktionen können auch zur **renal-tubulären Azidose** (distaler Typ 1) führen.
Die genannten **tubulären Störungen** sind **bei rechtzeitiger Entlastung meist reversibel**.

5.3 Klinik und Komplikationen

5.3 Klinik und Komplikationen

Leitsymptom des akuten Nierenversagens ist die abnehmende Urinausscheidung (**Oligurie**). Eine **Anurie** sollte immer an eine akute bilaterale Obstruktion der ableitenden Harnwege denken lassen. Nur wenige andere Erkrankungen der Niere führen zu völliger Anurie (hypotensiver Schock, Nierenrindennekrosen, manchmal akute Glomerulonephritiden, hämolytisch-urämisches Syndrom und akute Tubulusnekrose). **Nierenversagen ohne Oligurie** weist auf einen **günstigeren Verlauf** der Erkrankung hin.

Leitsymptom des ANV ist die **Oligurie**. Eine **Anurie** lässt an eine bilaterale Obstruktion der ableitenden Harnwege denken. **Nierenversagen ohne Oligurie** weist auf einen **günstigeren Verlauf** der Erkrankung hin.

Dies gilt nicht, wenn Diuretika bei einem oligurischen Nierenversagen zu höherer täglicher Urinmenge führen: Diuretika vermindern die tubuläre Wasserresorption in den wenigen verbliebenen Nephronen, die intakt sind, sorgen aber nicht dafür, dass auf einmal verstopfte und erkrankte Nephrone ihre Funktion wieder aufnehmen.

Diuretika vermindern die tubuläre Wasserresorption in den wenigen intakten Nephronen, sorgen aber nicht für eine Funktionsverbesserung der geschädigten Nephrone.

Die Phase des Nierenversagens dauert etwa 7–21 Tage. Kürzere Verläufe (z. B. nach Röntgenkontrastmittel) als auch sehr viel längere Episoden im Rahmen schwerer Infektionen sind möglich.

Die Phase des Nierenversagens dauert etwa 7–21 Tage.

Die **Verbesserung der Nierenfunktion** zeigt sich schließlich an einer **Zunahme der täglichen Urinproduktion** (v. a. bei oligurischen Patienten). Auch bei protrahiert schlechter GFR und erhöhtem Serumkreatinin kann die tägliche Urinmenge jedoch zunehmen, wenn die tubuläre Reabsorption von Flüssigkeit gestört ist, da das Mark ausgewaschen wurde und die osmotischen Gradienten ins Interstitium (S. 847) verringert sind.

Die **Verbesserung der Nierenfunktion** zeigt sich an einer **Zunahme der täglichen Urinproduktion**.

Passager verminderte osmotische Gradienten können auch dazu führen, dass es bei sehr rascher Zunahme der GFR **zunächst zu einer Polyurie** von mehr als 6 l/24 h kommt, bevor die Niere wieder fähig wird, ausreichend Flüssigkeit zurückzugewinnen. In vielen Fällen erholt sich die Niere wieder, die Serumkreatininwerte normalisieren sich oder fallen auf vorbestehende Werte ab.

Passager verminderte osmotische Gradienten können **zunächst zu einer Polyurie** führen. In vielen Fällen erholt sich die Niere wieder.

Klinische **Hauptprobleme** umfassen **Überwässerung**, **Elektrolytentgleisungen** (Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie) sowie **Zeichen der Urämie**. Eine weitere schwere Komplikation sind **Infektionen** (meist von Lunge, Harnblase oder Abdomen), die immer wieder zum Tod führen. Zusätzlich vermindert ansteigender Harnstoff die Abwehrkräfte des Körpers, besonders wenn Harnstoff über 200 mg/dl ansteigt.

Klinische **Hauptprobleme** sind **Überwässerung**, **Elektrolytentgleisungen, Zeichen der Urämie** und schwere **Infektionen** (Lunge, Harnblase oder Abdomen).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei **akuten Verschlüssen der ableitenden Harnwege** ist **Schmerz** das Leitsymptom. Heftigkeit und Lokalisation sind diagnostisch wegweisend (Tab. **I-5.5**). **Langsam zunehmende Obstruktionen** führen **meist nicht zu Schmerzen.**

Bei **akuten Verschlüssen der ableitenden Harnwege** ist **Schmerz** das Leitsymptom. Die Heftigkeit des Schmerzes gibt Hinweise auf das Ausmaß des Verschlusses, die Lokalisation auf den betroffenen Abschnitt des ableitenden Harnsystems (Tab. **I-5.5**). Schmerzen entstehen durch eine rasche Dehnung von Blase, Ureteren oder Nierenkapsel. Das Ausmaß der Dilatation des ableitenden Harnwegssystems ist von geringer Bedeutung. Daher führen **langsam zunehmende Obstruktionen** auch **meist zu keinerlei Schmerzsymptomen.**

I-5.5 Symptome und klinische Zeichen einer obstruktiven Uropathie

Ort der Obstruktion	typische Symptome, klinische Zeichen
Nierenbecken und Ureter	**akut:** Flankenschmerzen, die zur Leiste ziehen können, Nierenkoliken bei Ureterobstruktionen, manchmal Makrohämaturie, paralytischer Ileus **chronisch:** häufig asymptomatisch, außer bei Infektionen, fortschreitendem Nierenversagen; gelegentlich Polyurie und Nykturie bei partiellen und/oder beidseitigen Obstruktionen; manchmal Makrohämaturie
Blasenausgang und Urethra	**akut:** suprapubische Schmerzen, die zu Hoden oder Labien ausstrahlen, Anurie oder verminderte Stärke des Harnstrahles, vergrößert palpable Blase, vergrößerte Prostata **chronisch:** häufiger Harndrang, „Nachträufeln", verminderte Stärke des Harnstrahles, Nykturie, Inkontinenz; möglicherweise vergrößerte tastbare Blase, Prostata oder Beckentumor anderer Genese

5.4 Diagnostisches Vorgehen

5.4.1 Abgrenzung zwischen prärenalem und renalem ANV

Die Unterscheidung zwischen **prärenalem Perfusionsversagen** und **akuter Tubulusnekrose** ist wichtig, da Ersteres gut therapierbar ist.

Besonders wichtig ist die Unterscheidung zwischen einem **prärenalen Perfusionsversagen** und der **akuten Tubulusnekrose**, da das perfusionsbedingte prärenale ANV gut therapierbar ist. Die Differenzialdiganostik prärenales versus renales ANV ist immer ein Zusammenspiel aus mehreren Untersuchungen, da beide Formen häufig überlappende Untersuchungsergebnisse zeigen.

Anamnese

Auslöser (z. B. Vollnarkose, Kontrastmittel oder Antibiotika) und zeitlicher Verlauf müssen eruiert werden.

Bei der Anamnese sollte neben eindrücklichen hypotonen Phasen und Schockepisoden auch an weniger offensichtliche Ereignisse wie Blutdruckabfälle während chirurgischer Eingriffe (Anästhesieprotokolle) gedacht werden.

Klinischer und therapeutischer Verlauf

Urinausscheidung:
- < 500 ml/d trotz Flüssigkeitsgabe: renales ANV
- > 500 ml/d unter Flüssigkeitsgabe: prärenales ANV (Cave: Herzinsuffizienz)

Urinausscheidung:
- Oligurie (Urin < 500 ml/d) trotz Flüssigkeitsgabe: renales ANV
- nicht oligurischer Verlauf (Urin > 500 ml/d) unter Flüssigkeitsgabe: prärenaler Perfusionsschaden (Anmerkung: Bei Herzinsuffizienz wird Flüssigkeitsgabe das prärenale Nierenversagen verschlimmern. Es müssen stattdessen Diuretika verabreicht werden. Dadurch wird der Frank-Starling-Mechanismus verbessert, die Pumpfunktion des Herzens verbessert sich und die Niere wird wieder besser perfundiert.)

Therapeutischer Verlauf: Erholt sich die Nierenfunktion innerhalb von 24–72 h durch Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens, ist dies ein klarer Hinweis auf eine prärenal bedingte Perfusionsstörung.

Therapeutischer Verlauf: Auch aus dem therapeutischen Verlauf können Hinweise auf die Art der renalen Schädigung gewonnen werden: Erholt sich die Nierenfunktion innerhalb von 24–72 Stunden auf Ausgangskreatininwerte, wenn es gelingt, das effektive zirkulierende Flüssigkeitsvolumen zu erhöhen (z. B. Besserung einer Herzinsuffizienz), kann dies als klarer diagnostischer Hinweis auf eine prärenal bedingte Perfusionsstörung angesehen werden. Bessert sich das Nierenversagen unter diesen Umständen nicht oder nur sehr langsam, muss von einer akuten Tubulusnekrose ausgegangen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Labor

Ohne Laboruntersuchungen sind weitere diagnostische Hinweise oft nicht zu gewinnen (Tab. **I-5.6**). Diese zusätzlichen Befunde sind dann am hilfreichsten, wenn die Patienten oligurisch ≤ 500 ml ausscheiden. Patienten mit nicht oligurischem ANV haben wahrscheinlich einen geringeren Tubulusschaden, weshalb eine nicht unbeträchtliche Überlappung mit Befunden, wie sie auch bei prärenalen Perfusionsschäden zu finden sind, auftreten kann. Eine einzelne Untersuchung kann daher nicht weiterhelfen.

▶ Merke. Laboruntersuchungen sind dann am aussagekräftigsten, wenn die Patienten oligurisch ≤ 500 ml ausscheiden.

Kreatinin und Harnstoff: Das **Serumkreatinin steigt** während **tubulärer Nekrose** (vor allem bei Oligurie) **stetig** mit bis zu 0,5 mg/dl am Tag und mehr an, **bei prärenalem Nierenversagen** ist die tägliche Serumkreatininzunahme **geringer**. Fällt die GFR, erhöhen sich Kreatinin und Harnstoff im Serum. Dabei ändert sich das normale Verhältnis von Harnstoff zu Kreatinin von ca. 25:1 nicht.
Bei **prärenalen Problemen** nimmt ein weiterer Vorgang Einfluss auf die Serumharnstoffspiegel: Das reduzierte effektive zirkulierende Flüssigkeitsvolumen führt zu einem Anstieg der Natrium- und Wasserrückresorption im proximalen Tubulus. Dadurch erhöht sich gleichzeitig die passive Harnstoffwiederaufnahme, die Spiegel des Serumharnstoffs steigen relativ deutlich rascher als die des Serumkreatinins an. In der Folge verschiebt sich der **Harnstoff/Kreatinin-Quotient auf Werte größer 40 : 1**. Ausnahmen sind Umstände, die zu einem erhöhten Serumharnstoff führen (z. B. gastrointestinale Blutungen, verstärkter Gewebeuntergang oder eine Kortikoidtherapie). Ein **normaler oder nur wenig veränderter Harnstoff/Kreatinin-Quotient** (ca. 25 : 1) stützt im Allgemeinen die Diagnose **„akute Tubulusnekrose"**.

Urinsediment (Abb. I-5.4): Bei **akuter Tubulusnekrose** finden sich in 70 % der Fälle typische braune granulierte Zylinder, zusätzlich Epithelzellen und Epithelzylinder.
Das Sediment bei **Perfusionsstörungen** der Niere ist weitgehend unauffällig: Hyaline Zylinder, die im Mikroskop gelegentlich zu sehen sind, haben keinen Krankheitswert.
Manchmal geht eine protrahierte prärenale Perfusionsstörung in eine akute Tubulusnekrose über. Dies kann sich im Urin zeigen: In ein bisher blandes Sediment mischen sich auf einmal braune Zylinder.
Nach Einnahme **nephrotoxischer Medikamente** kann mithilfe des Urinsediments (Abb. **I-5.4**) auch zwischen **akuter Tubulusnekrose** (v. a. Aminoglykoside) und **interstitieller Nephritis** (Penicilline oder salizylathaltige Medikamente) unterschieden werden. Bei interstitieller Nephritis finden sich im Urinsediment typischerweise Leukozytenzylinder, Leukozyten (häufig eosinophil) und gelegentlich dysmorphe Erythrozyten.

I-5.4 Urinsediment bei akutem Nierenversagen



Befund eines Urinsedimentes (100-fache Vergrößerung, Phasenkontrast) bei einem akuten Nierenversagen. Es finden sich granulierte Zylinder mit typisch bräunlicher Verfärbung (sog. „muddy brown casts"). Nebenbefundlich finden sich Erythrozyten, die nicht typisch für die akute Tubulusnekrose sind, sondern in diesem Fall von der Anlage eines Blasenkatheters herrühren.

Labor

Bei Patienten mit nicht oligurischem ANV und geringem Tubulusschaden ist eine Überlappung mit Befunden zu erwarten, wie sie auch bei prärenalem ANV auftreten können (s. Tab. **I-5.6**).

▶ Merke.

Kreatinin und Harnstoff: Das **Serumkreatinin steigt** bei **tubulärer Nekrose** mit ca. 0,5 mg/dl/d an, **bei prärenalem Nierenversagen** ist die Zunahme **geringer**. Bei Abfall der GFR steigt auch Harnstoff im Serum.

Bei **prärenalen Problemen** kommt es zum Anstieg der Natrium- und Wasserrückresorption im proximalen Tubulus, der Harnstoff steigt rascher als das Serumkreatinin und verschiebt den **Harnstoff/Kreatinin-Quotienten auf Werte größer 40 : 1**.
Ein **normaler oder nur wenig veränderter Quotient** (ca. 25 : 1) spricht für eine **akute Tubulusnekrose**.

Urinsediment (Abb. I-5.4): Bei **akuter Tubulusnekrose** finden sich meist braune granulierte Zylinder und Epithelzellen.
Bei **Perfusionsstörungen** ist das Sediment unauffällig.

Sedimentveränderungen können auf den Übergang einer prärenalen Störung in eine Tubulusnekrose hinweisen.

Nach Einnahme **nephrotoxischer Medikamente** kann mittels Urinsediment zwischen **akuter Tubulusnekrose** und **interstitieller Nephritis** mit Leukozytenzylindern unterschieden werden.

I-5.4

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Urinosmolalität: Sie schwankt **bei Gesunden zwischen 50 und 1200 mosmol/kg**. Bei Hypovolämie wird die ADH-Ausschüttung stimuliert, der Urin wird konzentriert. **Bei akuter Tubulusnekrose** liegt die Urinosmolalität **< 350 mosmol/kg**, s. auch distaler Tubulus (S. 852). Eine **Urinosmolalität > 500 mosmol/kg** tritt bei **prärenalem Nierenversagen** auf.

Urinosmolalität: Auch dieser Parameter kann helfen, zwischen prärenalen Perfusionsstörungen und akuter Tubulusnekrose zu unterscheiden. Die Werte der Urinosmolalität schwanken **bei Gesunden** in einem weiten Bereich **zwischen 50 und 1200 mosmol/kg**. Eine Hypovolämie oder Minderung des effektiven zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens bringen eine starke Stimulation der ADH-Ausschüttung mit sich. Die Konsequenz ist ein stark konzentrierter Urin. Im Gegensatz dazu liegt die Urinosmolalität **bei akuter Tubulusnekrose < 350 mosmol/kg**, da medulläre Schäden an den aufsteigenden Schenkeln der Henle-Schleifen (Gegenstrommechanismus gestört) und Sammelrohren (ADH-Wirksamkeit gemindert) auftreten, s. auch distaler Tubulus (S. 852). Eine **Urinosmolalität, die > 500 mosmol/kg** liegt, ist ein starker Hinweis auf **prärenales Nierenversagen.**

Natriumausscheidung: Die Urin-Natrium-Konzentration ist von der Wasser- sowie der tubulären Natriumrückresorption abhängig. Bei Tubulusnekrose sinkt die Konzentration durch Verdünnung des Urins. Bei prärenalem Nierenversagen kann Natrium im Harn > 20 mmol/l ansteigen. Daher misst man die fraktionelle Natriumausscheidung (s. u.).

Natriumausscheidung: Die Schwierigkeit, Urinnatrium im klinischen Alltag als diagnostische Größe zur Unterscheidung von Perfusionsstörungen der Niere und akuter Tubulusnekrose verwenden zu können, liegt darin, dass die Natriumkonzentration im Urin sowohl von der Wasser- als auch der tubulären Natriumrückresorption abhängig ist. Falls bei akuter Tubulusnekrose wenig Flüssigkeit resorbiert wird, fällt die Urin-Natrium-Konzentration durch die dann unumgängliche Verdünnung des Urins. Holt die Niere bei prärenalem Nierenversagen verstärkt Wasser aus den Tubuli zurück, kann trotz hoher Natriumretention der Natriumspiegel im Harn über 20 mmol/l ansteigen. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde ein weiterer Parameter in die Diagnostik eingeführt: die fraktionelle Natriumausscheidung (s. u.).

▶ Merke.

▶ Merke. Nur **klar erhöhte** Urinnatriumwerte **> 40 mmol/l (akute Tubulusnekrose)** und **stark erniedrigte** Urinnatriumwerte **< 20 mmol/l (prärenales Nierenversagen)** sind hilfreich.

Fraktionelle Natriumausscheidung (FENa): Das Urinnatrium wird zum glomerulär filtrierten Natrium prozentual ins Verhältnis gesetzt:

Fraktionelle Natriumausscheidung (FENa): Die erläuterten Schwierigkeiten durch den renalen Wassertransport lassen sich über die Bestimmung der fraktionellen Natriumausscheidung umgehen, die ein direktes Maß der renalen Natriumexkretion ergibt. Dazu wird die Menge des Urinnatriums zum glomerulär filtrierten Natrium prozentual ins Verhältnis gesetzt:

$$FE_{Na} = \frac{\text{Urinnatrium } (U_{Na}) \times \text{Urinvolumen } (U_V)}{\text{Plasmanatrium } (P_{Na}) \times \text{GFR}} = \frac{(U_{Na}) \times (U_V)}{(P_{Na}) \times \frac{(U_{Krea}) \times (U_V)}{(P_{Krea})}} \times 100$$

$$= \frac{(U_{Na}) \times (P_{Krea})}{(P_{Na}) \times (U_{Krea})} \times 100$$

Mit dieser **sicheren Methode** kann ein **prärenales Nierenversagen von einer akuten Tubulusnekrose unterschieden** werden. Ein Wert **< 1 %** spricht für **prärenales Nierenversagen**, **> 2 %** für **akute Tubulusnekrose**. Die Formel ist bei Diuretikaeinnahme nur eingeschränkt anwendbar.

Diese Formel ist eine **sichere Methode**, um ein **prärenales Nierenversagen von einer akuten Tubulusnekrose zu unterscheiden**. Ein Wert **< 1 %** (d. h. > 99 % des gefilterten Natriums wurden rückresorbiert) spricht für ein **prärenales Nierenversagen**, ein Wert **> 2 %** weist auf eine **akute Tubulusnekrose** hin.
Die Aussagekraft dieser Formel verliert sich allerdings, wenn sich die tubuläre Natriumrückresorption als gestört oder verändert erweist (z. B. bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz und längerer Diuretikabehandlung.

I-5.6 Diagnostische Hilfen zur Unterscheidung von prärenalen Perfusionsstörungen und akuter Tubulusnekrose

Parameter	spricht für prärenal	spricht für Tubulusnekrose
Harnstoff/Kreatinin	> 40 : 1	25 : 1
Anstieg des Serumkreatinins	sehr variables Ausmaß mit passageren Abfällen bei manchen Patienten	progressiver Anstieg von > 0,5 mg/dl/d, besonders bei oligurischen Patienten
Urinsediment	im Allgemeinen normal; hyaline Zylinder können auftreten, sind aber kein pathologischer Befund	viele granuläre Zylinder mit tubulären Epithelzellen und Epithelzellzylinder
U_{Osm}	> 500 mosmol/kg KG	< 350 mosmol/kg KG
U_{NA}	< 20 mmol/l	> 40 mmol/l
FE_{NA}	< 1 %	> 2 %
FE_{Hnst}	< 35 %	> 35 %

Fraktionelle Harnstoffausscheidung (FEHnst): Die fraktionelle Harnstoffausscheidung wird analog zur fraktionellen Natriumausscheidung berechnet. Sie ist auch bei Diuretikaeinahme einsetzbar.

Fraktionelle Harnstoffausscheidung (FEHnst): Da viele der o. g. Parameter nur eingeschränkt verwendbar sind, wenn die Patienten zuvor Diuretika einnahmen, wird seit Langem nach einer diagnostischen Methode gesucht, die weniger in ihrer Aussagekraft eingeschränkt wird. Es stellte sich heraus, dass die Quotienten aus Plasma-Kreatinin-Konzentration

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Konzentration zu Urin-Harnstoff-Konzentration durch Diuretika gegensätzlich beeinflusst werden. Daher kann die fraktionelle Harnstoffausscheidung, die analog zur fraktionellen Natriumausscheidung berechnet wird, die diagnostische Unterscheidung zwischen prärenalem Nierenversagen und akuter Tubulusnekrose auch nach Diuretikaeinahme möglich machen.

5.4.2 Diagnostik bei postrenalem ANV

5.4.2 Diagnostik bei postrenalem ANV

▶ Merke. Wichtig ist die **frühe Diagnose** einer obstruktiven Nephropathie, da ein längerer postrenaler Harnstau die Niere irreversibel schädigen kann (bei vorbestehender Niereninsuffizienz können auch kurzfristige Obstruktionen zu Nierenfunktionseinschränkungen führen, die sich erst nach längerer Zeit zurückbilden).

▶ Merke.

Anamnese: Neben direkten Zeichen einer Harnwegsobstruktion sollte nach Hinweisen auf Ursachen gesucht werden, die eine Behinderung des Urinflusses erklären können.

- Gibt es Symptome eines malignen Grundleidens?
- Wurden bereits chirurgische Eingriffe im Becken oder am Urogenitaltrakt vorgenommen?
- Wurden schon einmal Nierensteine behandelt?
- Leidet der Patient an Diabetes mellitus oder Analgetikanephropathie (Hinweis auf Papillennekrose)?
- Gibt es Hinweise auf eine retroperitoneale Fibrose oder eine entzündliche Darmerkrankung, die über Fistel- oder Abszessbildung den Abfluss in den Ureteren behindern könnte?

Anamnese: Es wird nach Zeichen einer Harnwegsobstruktion und nach Hinweisen auf Ursachen gesucht, z. B. malignes Grundleiden, chirurgische Eingriffe, Nierensteine, Diabetes mellitus, Analgetikanephropathie, retroperitoneale Fibrose, entzündliche Darmerkrankung etc.

Bei Patienten mit häufigen oder persistierenden Harnwegsinfekten, die zusätzliche Symptome wie in Tab. **I-5.5** zusammengestellt zeigen, sollte eine Obstruktion der ableitenden Harnwege ausgeschlossen werden. An eine postrenale Nierenfunktionsstörung mit Verlegung der ableitenden Harnwege sollte schließlich immer gedacht werden, wenn Patienten an bösartigen Erkrankungen leiden. Eine rektal-digitale Austastung muss nicht zuletzt bei Harnwegsverlegung immer durchgeführt werden, um rasch Hinweise auf tumoröse Veränderungen zu finden.

Häufige Harnwegsinfekte mit zusätzlichen Symptomen (s. Tab. **I-5.5**) weisen auf eine Obstruktion hin. Bei bösartigen Erkrankungen kann eine postrenale Verlegung auftreten. Die rektal-digitale Austastung muss immer durchgeführt werden.

Typische **klinische Symptome** zeigt Tab. **I-5.5**.

Klinische Symptome zeigt Tab. **I-5.5**.

Labor: Laborbefunde sind eher unspezifisch. Entzündungszeichen fallen bei Infektionserkrankungen erhöht aus. Akute und chronische Niereninsuffizienz verraten sich über pathologische Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, eGFR, Harnstoff). Auf chronisches Nierenversagen weisen – wie üblich – eine normochrome, normozytäre Anämie, ein gestörter Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel, ein isosthenurischer Urin sowie entprechende Veränderungen in der Nierensonografie (nicht selten massiver Aufstau des Nierenbeckenkelchsystems, aber auch verkleinerte Nieren, echodichtes oder rarefiziertes Parenchym).

Labor: Eher unspezifisch. Entzündungszeichen sind bei Infektionserkrankungen erhöht. ANV und CNV zeigen pathologische Nierenfunktionsparameter. CNV geht mit Anämie, gestörtem Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel und isosthenurischem Urin einher.

▶ Merke. Bei chronischen Obstruktionen der ableitenden Harnwege fällt allerdings häufig nur eine Niereninsuffizienz auf. Die tägliche Urinausscheidung kann bei chronischen, partiellen Obstruktionen der ableitenden Harnwege unverändert bleiben, da die tubuläre Wasser- und Natriumrückresorption in der Niere langsam vermindert wird, sodass sich selbst bei fortschreitender Niereninsuffizienz das Urinvolumen nicht ändert.

▶ Merke.

Urinstatus und -sediment sind zur Abgrenzung eines renalen Nierenversagens hilfreich, wenn sich dysmorphe Erythrozyten oder ausgeprägte Proteinurie finden lassen, die eher auf eine glomeruläre Erkrankung als auf eine postrenale Obstruktion hinweisen.

Urinstatus und -sediment sind zur Diagnostik eines renalen Nierenversagens hilfreich.

In Tab. **I-5.7** ist ein sequenzielles Vorgehen aufgeführt, um die Ursache einer Obstruktion der ableitenden Harnwege abzuklären. Ein Blasenkatheter sollte immer gelegt werden, wenn der Verdacht besteht, dass eine Blasenentleerungsstörung vorliegt, da diese Maßnahme nicht nur therapeutisch wirkt, sondern auch diagnostisch Auskunft über den Ort der Obstruktion gibt. Hauptursachen in diesem Zusammenhang sind Prostatahypertrophien und neurogene Blasenentleerungsstörungen bei diabetischen Patienten. Sollte die Katheteranlage zu ausgedehnter Diurese führen, sollte dies den Arzt nicht dazu verleiten, eine Blasenentleerungsstörung als alleinige Ursache einer Niereninsuffizienz anzusehen. Vorbestehende Nierenfunktionseinschränkungen müssen anamnestisch geklärt werden.

In Tab. **I-5.7** ist ein sequenzielles Vorgehen aufgeführt, um die Ursache einer Obstruktion der ableitenden Harnwege abzuklären. Bei V. a. Blasenentleerungsstörung sollte immer ein Blasenkatheter gelegt werden. Hauptursachen sind Prostatahypertrophien und neurogene Störungen bei Diabetikern. Vorbestehende Nierenfunktionseinschränkungen müssen anamnestisch geklärt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-5.7 Sequenzielles Vorgehen bei obstruktiver Nephropathie

Basisdiagnostik	■ Blasenkatheterisierung (falls Hinweise auf Prostatahypertrophie) ■ Sonografie der Blase.
weiterführende Diagnostik	■ **CT** der Blase falls – unbefriedigende Bildgebung durch Sonografie – sonografischer Nachweis einer Obstruktion ohne klaren Hinweis auf die Ursache.
	■ **i. v. Pyelografie,** falls – Zysten sonografisch oder auch im CT nachweisbar – Ausguss-Steine – Lokalisation der Obstruktion schwierig.
	■ **retrograde oder anterograde Pyelografie** falls – Harnaufstau mit den bisher genannten Methoden nicht nachweisbar, aber starker klinischer Verdacht besteht – kein anderer Grund eines Nierenversagens vorliegt.

Bei Obstruktionen im Bereich der Ureteren lassen sich i. d. R. sonografisch Zeichen eines Harnstaus der Niere nachweisen.

Sollte die Anlage eines Blasenkatheters erfolglos sein, aber dennoch ein postrenales Nierenversagen differenzialdiagnostisch weiterhin vermutet werden, muss die Obstruktion im Bereich der Ureteren angesiedelt sein. Im Allgemeinen lassen sich unter diesen Umständen sonografisch Zeichen eines Harnstaus an der Niere nachweisen. Nur in der Frühphase einer Obstruktion oder bei geringer Druckerhöhung im ableitenden Harntrakt kann ausnahmsweise ein falsch normaler Befund erhoben werden. Dies ist auch denkbar bei retroperitonealen Tumoren.

5.5 Therapie

5.5 Therapie

Neben symptomatischen Therapiemaßnahmen hat sich das therapeutische Prozedere nach dem Auslöser des ANV zu richten.

5.5.1 Symptomatische Therapiemaßnahmen

5.5.1 Symptomatische Therapiemaßnahmen

Wesentlich ist ein **ausreichender Hydratationszustand**. Diuretika führen zwar zu einer erhöhten renalen Ausscheidung, verbessern allerdings nicht die Nierenfunktion. Sie dienen in erster Linie der Therapie oder Prophylaxe eines Lungenödems. Bei Patienten mit einem **ANV auf dem Boden einer Herzinsuffizienz** dürfen Diuretika dann eingesetzt werden, wenn keine Exsikkose bei Diuretikaüberdosierung, sondern ein Pumpversagen bei ausgeprägter Hypervolämie vorliegt. Andererseits darf auch nicht gedankenlos Flüssigkeit gegeben werden, da dadurch das Pumpversagen verschlimmert werden könnte. Herzinsuffiziente Patienten bedürfen daher immer einer besonderen differenzialdiagnostischen Aufmerksamkeit.

Wesentlich ist ein **ausreichender Hydratationszustand**. Diuretika verbessern nicht die Nierenfunktion. Herzinsuffiziente Patienten bedürfen einer besonderen differenzialdiagnostischen Aufmerksamkeit.

Bei schwerer **fortgesetzter Nierenfunktionseinschränkung** (GFR < 10 ml/min), die mehrere Tage anhält, geprägt von Oligurie oder Anurie mit Hyperkaliämien, ist eine Hämodialyse oder Hämofiltration oft unausweichlich. Absolute Indikationen zur sofortigen Dialyse werden im Kapitel 11 „Nierenersatzverfahren“ besprochen.

Bei schwerer **Nierenfunktionseinschränkung** (GFR < 10 ml/min) über mehrere Tage ist die Hämodialyse oft unausweichlich.

Besondere Beachtung verdient der **Serum-Kalium-Spiegel**. Eine verminderte Kaliumausscheidung, besonders bei Oligurie, sowie möglicherweise vermehrter Gewebeuntergang bei schwerer Erkrankung kann zu Hyperkaliämie führen. **Hyperkaliämien** führen zu Arrhythmien, **können akut lebensbedrohlich** sein, sodass eine engmaschige Beobachtung der Serum-Kalium-Spiegel zwingend ist. Hyperkaliämien werden konservativ mit **forcierter Diurese** (sofern die Nierenfunktion noch auf Diuretikagabe mit erhöhter Harnproduktion antworten kann), Gabe von Insulin und 40 % Glukose über zentralnervöse Katheter (Insulin stimuliert die zelluläre Natrium-Kalium-ATPase) sowie oraler oder rektaler Gabe von Natrium-Kalium-Austauschern behandelt.

Eine verminderte Kaliumausscheidung kann zu **Hyperkaliämie** mit **akut lebensbedrohlichen** Arrhythmien führen. Therapeutisch werden **forcierte Diurese**, Insulin mit 40 % Glukose und Natrium-Kalium-Austauscher eingesetzt.

Liegt eine milde metabolische Azidose (S. 460) vor (mit normaler Anionenlücke), so ist die Substituion mit Bikarbonat ausreichend, bei schwerer metabolischer Azidose (ggf. mit vergrößerter Anionenlücke) ist eine Hämodialyse indiziert, v. a. dann, wenn der Patient durch die kompensatorische Hyperventilation kompromittiert ist.

Bei einer milden metabolischen Azidose (S. 460) ist Bikarbonatgabe ausreichend, bei einer schweren ist die Hämodialyse indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Spezielle Therapie (nach Auslöser)

ANV durch Volumenmangel: Hier steht therapeutisch die Normalisierung des effektiven, zirkulierenden intravasalen Flüssigkeitsvolumens im Vordergrund, damit werden Perfusionsprobleme und damit die Niereninsuffizienz rasch normalisiert. Manchmal lässt sich dadurch verhindern, dass sich ein prärenales Nierenversagen zu einer akuten Tubulusnekrose fortentwickelt.

Spezielle Therapie (nach Auslöser)

ANV durch Volumenmangel: Die Normalisierung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens steht im Vordergrund.

► **Merke.** Wenn trotz Volumensubstitution keine ausreichende Diurese einsetzt, liegt vermutlich ein renaler Strukturschaden vor. In diesem Fall sollte die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt werden, um eine konservativ nicht beherrschbare Hypervolämie zu vermeiden.

► **Merke.**

In weniger schweren Fällen sollte auf eine rasche Volumensubstitution verzichtet werden, da ältere Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden, mit zentraler Stauung bis hin zum Lungenödem reagieren können.
Die Osmolarität der Lösungen, die zur Volumenrepletion gegeben werden, muss sich an der Konzentration des Serumnatriums orientieren. Bei ausgeprägter Hypernatriämie sollte Halbelektrolytlösung verwendet werden. Verbesserung des Hautturgors, eine Zunahme der Urinausscheidung sowie fallende Kreatinin- und Harnstoffwerte verraten, ob die Flüssigkeitsrepletion adäquat ist.

In leichteren Fällen wird auf rasche Volumensubstitution verzichtet, um das Herz nicht zu überlasten.

Die Osmolarität der Lösungen orientiert sich an der Konzentration des Serumnatriums.

ANV bei kardialem Pumpversagen: Sollte es bei schwerer Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt zu einem akuten Nierenversagen kommen, liegt die Ursache der verminderten Nierenperfusion nicht an einem tatsächlichen Volumenmangel, sondern an der verminderten Pumpleistung des Herzens. Eine Volumengabe kann die Situation verschärfen, da eine Herzinsuffizienz meist ohnehin von Hypervolämie geprägt ist, an deren Ende eine so starke Abnahme der Herzauswurfleistung steht, dass es zum ANV kommt. In solchen Fällen müssen **Diuretika** gegeben und alle Maßnahmen ergriffen werden, die Herzleistung wieder zu bessern und zu stabilisieren. Strikte **Beschränkung der Flüssigkeitseinfuhr** auf weniger als 1 Liter pro Tag ist immer hilfreich. Häufig tolerieren die Patienten das jedoch nicht, da sie an quälendem Durst leiden: Die veränderten Vorhofdrücke stimulieren über afferente Nervenbahnen eine pathologisch gesteigerte ADH-Auschüttung.
Sollten konservative Maßnahmen nicht zum Ziel führen oder kommt es immer wieder zu erneutem Abfall der Herzleistung mit schwerer Hypervolämie und Nierenversagen, müssen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz chronisch **dialysiert** werden. Dies gilt auch für Patienten mit ANV nach Herzinfarkt. Die Prognose eines kardiogenen Schockes mit schwerem ANV bei akuter Tubulusnekrose ist aber immer sehr schlecht.

ANV bei kardialem Pumpversagen: Die Behandlung erfolgt durch Verabreichung von **Diuretika**, Maßnahmen zur Verbesserung und Stabilisierung der Herzleistung und strikte **Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr**. Bei Versagen der konservativen Maßnahmen müssen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz chronisch **dialysiert** werden.

Absetzen potenziell nephrotoxischer Medikamente: Dies gilt besonders für ACE-Hemmer, AT 1-Inhibitoren, nichtsteroidale Antiphlogistika und Aminoglykoside.

Absetzen potenziell nephrotoxischer Medikamente: v. a. ACE- und AT 1-Hemmer, NSAR und Aminoglykoside.

► **Merke.** Die Dosierungen aller renal ausgeschiedenen Medikamente müssen an die Nierenfunktion angepasst werden.

► **Merke.**

Revaskularisierung einer Nierenarterienstenose: Siehe NAST (S. 300).

Hepatorenales Syndrom: s. hepatorenales Syndrom (S. 649).

ANV durch postrenale Obstruktion: Bei **Anurie** aufgrund einer postrenalen Obstruktion muss sofort reagiert werden. Bei alten Patienten mit Blasenhochstand, die womöglich aus dem Pflegeheim eingewiesen wurden, da sie „seit Stunden kein Wasser mehr lassen konnten“, sollte umgehend einen **Blasenkatheter** gelegt werden.
Harnwegsinfektionen sind blind anzubehandeln und später antibiogrammgerecht zu therapieren.
Bei Vorliegen einer **Prostatahypertrophie** muss das weitere Prozedere mit den Urologen besprochen werden.
Totale Obstuktionen beider Ureteren sind meist auf ausgedehnte Tumoren des Retroperitoneums zurückzuführen, bedürfen sofortiger Vorstellung in der Urologie, da Entlastung des Harnstaus aufwendigere Maßnahmen erfordert (s. Lehrbücher der Urologie).

Revaskularisierung einer Nierenarterienstenose: Siehe NAST (S. 300).
Hepatorenales Syndrom: s. hepatorenales Syndrom (S. 649).
ANV durch postrenale Obstruktion: Bei **Anurie** aufgrund einer postrenalen Obstruktion muss sofort ein **Blasenkatheter** gelegt werden.
Harnwegsinfektionen werden initial blind und später antibiogrammgerecht therapiert.
Bei **Prostatahypertrophie** wird ein Urologe hinzugezogen.
Totale Obstuktionen beider Ureteren bedürfen sofortiger Vorstellung in der Urologie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Therapie der Obstruktionen (s. Tab. **I-5.4**) sollten im Einzelfall interdisziplinär besprochen werden.

Für den Nephrologen kann die schwierige Frage auftreten, ob noch dialysiert werden soll, falls die Obstruktion die Niere so schwer geschädigt hat, dass auch nach einer Entlastung die Niere ihre Funktion nicht sofort wieder entsprechend aufnehmen kann. Alle anderen Arten der Obstruktionen, wie sie in Tab. **I-5.4** aufgeführt sind, sollten im Einzelfall interdisziplinär besprochen werden, um die beste therapeutische Lösung eines individuellen Problems zu finden.

► Merke.

► Merke. Störungen der Nierenfunktion können noch lange andauern, selbst wenn der Urin wieder ungehindert fließt, nachdem eine Obstruktion erfolgreich beseitigt wurde. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz und chronische Tubulusschäden verhindern immer wieder eine umgehende Erholung.

5.5.2 Prophylaxe

5.5.2 Prophylaxe

► Merke.

► Merke. Wichtigste therapeutische Maßnahme bleibt, Patienten zu erkennen, die ein **erhöhtes Risiko** für eine **prärenale Situation** oder eine **akute Tubulusnekrose** aufweisen. Für diese Patienten muss alles getan werden, ein adäquates Füllungsvolumen der Gefäße, ein ausreichendes Herzzeitvolumen und eine gute renale Perfusion aufrechtzuerhalten. Jede Gewebehypoxie muss vermieden, jede Anämie rasch behandelt, nephrotoxische Medikamente und Substanzen sollten vermieden werden.
Patienten mit **Herzinsuffizienz**, die zu Dekompensation neigen, sollten angewiesen werden, sich täglich zu wiegen. Durch diese einfache Maßnahme können Patienten eine drohende Dekompensation frühzeitig bemerken. Dies gibt dem niedergelassenen Arzt die Chance, Gegenmaßnahmen zu ergreifen, bevor sich die Herzinsuffizienz so stark verschlechtert, dass eine schwere Überwässerung mit ANV eine Krankenhauseinweisung erfordert.

Infusionen mit **isotoner NaCl-Lösung vor und nach Kontrastmitteluntersuchungen** wirken nephroprotektiv.

So zeigen Infusionen mit 1000 ml **isotoner NaCl-Lösung** über 6 Stunden **vor und nach Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmitteln** eine gesicherte präventive Wirkung. Ggf. Gabe von Acetylcystein (für Acetylcystein werden immer wieder nephroprotektive Effekte postuliert, ohne dass der letzte Beweis erbracht wäre).

Eine Präzipitation der **Farbstoffpigmente bei Rhabdomyolyse oder Hämolyse** wird durch **Harnalkalisierung** und **Diurese** gemindert.

Eine Präzipitation der **Farbstoffpigmente bei Rhabdomyolyse oder Hämolyse** im Tubulus kann durch **Harnalkalisierung** und eine ausreichende Diurese gemindert werden.

Der prognostische Effekt einer **frühzeitigen Dialyse** bei intensivpflichtigen Patienten mit ANV ist noch nicht nachgewiesen.

Ob bei intensivpflichtigen Patienten mit ANV eine **frühzeitige Dialyse** den Krankheitsverlauf mildern oder verkürzen kann, wird in letzter Zeit wieder stärker untersucht (noch nicht geklärt).

► Merke.

► Merke. Sobald es zu einer akuten Tubulusnekrose gekommen ist, bleiben nur supportive Maßnahmen, um zu verhindern, dass das ANV sich weiter verschlimmert. Gesicherte therapeutische Ansätze, um die Krankheit spezifisch zu behandeln, fehlen bisher.

5.6 Prognose

5.6 Prognose

Die **Letalität des ANV** ist mit 40–60 % **sehr hoch**.

Die **Letalität des ANV**, insbesondere bei akuter Tubulusnekrose, ist seit 4 Jahrzehnten mit 40–60 % **sehr hoch**, da sie bei schweren Erkrankungen und nach aufwendigen medizinischen Eingriffen mit renaler Minderperfusion in einer ständig älter werdenden Bevölkerung auftritt. Dabei stellt das ANV einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität dar, ohne dass der Grund hierfür klar verstanden wäre.

► Merke.

► Merke. Unabhängig davon, wie schwer sich das ANV entwickelt, erholt sich die Nierenfunktion oft weitgehend, wenn der Patient die Akutphase seiner Erkrankung überlebt und nicht schon zuvor an einem chronischen Nierenversagen litt.

In manchen Fällen bleibt ein CNV bestehen.

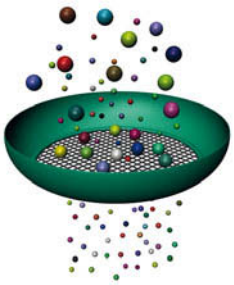
In manchen Fällen bleibt ein chronisches Nierenversagen bestehen, das hin und wieder auch eine chronische Hämodialyse erfordert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6 Glomerulopathien

6.1 Grundlagen 901
6.2 Glomerulopathien mit überwiegend nephrotischem Syndrom 901
6.3 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem Syndrom 912
6.4 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem und nephrotischem Syndrom 916
6.5 Chronische Glomerulonephritis 924



© Dmitrij M. / Fotolia.com

6.1 Grundlagen

Kapitel zu Glomerulopathien/Glomerulonephritiden haben immer etwas Abschreckendes, weil die unterschiedlichen Erkrankungen als so schlecht „greifbar" gelten. Die hier gewählte klinisch relevante Einteilung kann hoffentlich dazu beitragen, dass diese Erkrankungen ihren „Schrecken" verlieren. Diese Einteilung orientiert sich an der eingeführten Klassifikation (S. 878) in „nephritisch" und „nephrotisch" (s. auch Tab. **I-6.1**).

- **Glomerulopathien mit überwiegend nephrotischem Syndrom:** diabetische Nephropathie, membranöse Glomerulonephritis, Minimal-Change-Glomerulopathie, fokalsegmentale Glomerulosklerose (FSGS), Amyloidose und Leichtkettenablagerung.
- **Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem Syndrom:** IgA-Glomerulonephritis, benigne Hämaturie, Alport-Syndrom.
- **Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem und nephrotischem Syndrom:** postinfektiöse Glomerulonephritis, membranoproliferative Glomerulonephritis, Lupusnephritis, rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN).
- **chronische Glomerulonephritis.**

6.1 Grundlagen

Für die Klassifikation in „nephritisch" (S. 880) und „nephrotisch" (S. 878) s. auch Tab. **I-6.1**.

Man unterscheidet 4 Formen der **Glomerulopathien:**

- **mit nephrotischem Syndrom** (z. B. diabetische Nephropathie)
- **mit nephritischem Syndrom** (z. B. IgA-Glomerulonephritis)
- **mit nephritischem und nephrotischem Syndrom** (z. B. postinfektiöse Glomerulonephritis)
- **chronische Glomerulonephritis.**

I-6.1 Klassifikation der wichtigsten glomerulären Erkrankungen

nephrotisches Syndrom	nephritisches Syndrom	nephrotisches und nephritisches Syndrom
▪ benigne Nephrosklerose ▪ Diabetes mellitus ▪ membranöse Nephropathie ▪ Minimal-Change-Glomerulopathie ▪ Amyloidose ▪ Präeklampsie.	▪ benigne Hämaturie ▪ IgA-Nephropathie ▪ SLE (fokale und mesangial betonte Verlaufsformen) ▪ Purpura Schoenlein-Henoch und andere Vaskulitiden ▪ milde Formen der diffusen Erkrankungen ▪ erbliche Nephritiden.	▪ Krankheiten mit Komplementerniedrigung: – postinfektiöse Glomerulonephritis – schwer verlaufender SLE – membranoproliferative Glomerulonephritis – gemischte Kryoglobulinämien ▪ rapid progressive Glomerulonephritiden ▪ Vaskulitiden.

6.2 Glomerulopathien mit überwiegend nephrotischem Syndrom

Allgemein gültige Prinzipien zu Diagnostik und Therapie: Bei den im Folgenden aufgeführten Erkrankungsbildern ist es generell so, dass die Proteinurie mehr oder weniger stark ausgeprägt sein kann, aber nur beim Zusammentreffen mehrerer Kriterien vom nephrotischen Syndrom (S. 878) gesprochen wird. Ab einer Proteinurie von 3 g/d spricht man formal von einer „nephrotischen Proteinurie". Bei sehr schwerer Proteinurie kann es auch zu Aszites kommen.

Erhärtet sich in der Urineiweißanalyse der V. a. auf eine große, unselektive Proteinurie und sind gleichzeitig die Lipoproteine erhöht, sollte durch eine **24-h-Urinsammlung** die Diagnose eines nephrotischen Syndroms gesichert werden. Das **Serumkreatinin** ist häufig normal (→ eGFR nur geringfügig eingeschränkt).

► Merke. Grundsätzlich ist der Beweis einer spezifischen Diagnose bei der gesamten Erkrankungsgruppe der Glomerulopathien nur über die Biopsie möglich (Überlappungen sind möglich).

6.2 Glomerulopathien mit überwiegend nephrotischem Syndrom

Allgemein gültige Prinzipien zu Diagnostik und Therapie: Das nephrotische Syndrom (S. 878) wird über mehrere Kriterien definiert. Ab einem Wert von 3 g/d liegt eine „nephrotische Proteinurie" vor.

Bei V. a. auf unselektive Proteinurie mit erhöhten Lipoproteinen, sollte eine **24-h-Urinsammlung** erfolgen. Das **Serumkreatinin** ist oft normal.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Für alle nephrotischen Erkrankungen können therapeutisch grundsätzlich ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker sowie ggf. Statine und Diuretika empfohlen werden.

6.2.1 Diabetische Nephropathie

6.2.1 Diabetische Nephropathie

► Definition.

► Definition. Unter diabetischer Nephropathie verstehen wir schwere pathologische Veränderungen der Glomeruli nach langem Diabetesverlauf, die von ausgeprägten vaskulären, tubulären und interstitiellen Schäden begleitet werden.

Eine diabetische Nephropathie findet sich bei Diabetes Typ 1 und Typ 2.

Eine diabetische Nephropathie findet sich bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Die natürliche Entwicklung einer Nephropathie ließ sich für Diabetes mellitus Typ 1 erheblich besser erforschen, da der Beginn der Krankheit im Gegensatz zu Diabetes Typ 2 genau bestimmt werden kann.

► Merke.

► Merke. Eine diabetische Nephropathie bei Typ-1-Diabetes kann typischerweise 10–15 Jahre nach Erstdiagnose der Grunderkrankung beobachtet werden. Wenn nach 20–25 Jahren Erkrankungsdauer noch keine Proteinurie aufgetreten ist, besteht nur noch ein verschwindend geringes Risiko für eine diabetische Nephropathie.

Epidemiologie: Man geht davon aus, dass Diabetiker in **35 % (Typ 1)** bzw. **25 % (Typ 2)** eine diabetische Nephropathie entwickeln.

Epidemiologie: In Europa wird die **Prävalenz** der progressiven Niereninsuffizienz für Diabetes mellitus Typ 2 etwas geringer angenommen als für den Typ 1. Momentan kann man davon ausgehen, dass **35 % der Typ-1-Diabetiker** und **25 % der Typ-2-Diabetiker** eine diabetische Nephropathie entwickeln. Höher ist der Anteil unter den Patienten, bei denen es trotz therapeutischer Maßnahmen nicht frühzeitig gelingt, eine Mikroalbuminurie zu senken.

Ätiopathogenese: Die Genese der diabetischen Nephropathie ist multifaktoriell.

Albuminurie und Proteinurie entstehen durch **Gefäßschäden**. Diese treten im ganzen Körper auf (S. 699).

50 % aller Typ-1-Diabetiker weisen zu Beginn eine **erhöhte GFR** auf. Die **intraglomeruläre Druckerhöhung** begünstigt eine diabetische Nephropathie mit **glomerulärer Hypertrophie** und Nierenvergrößerung. Die Hyperfiltration bei Typ 2 ist geringer ausgeprägt.

Ätiopathogenese: An der Entwicklung einer Nephropathie bei Diabetes mellitus sind verschiedene Faktoren beteiligt.

Albuminurie und Proteinurie als wesentliche Kennzeichen der diabetischen Nephropathie entstehen, wenn es zu **Gefäßschäden** kommt. Diese Veränderungen betreffen aber nicht nur die Nieren-, sondern alle Gefäße des Organismus (S. 699).

50 % aller Patienten, die an Diabetes Typ 1 leiden, weisen in den ersten 5 Jahren der Erkrankung eine bis zu 50 % **erhöhte glomeruläre Filtrationsrate** (GFR) auf. Diese Patienten mit **intraglomerulärer Druckerhöhung** werden eher eine diabetische Nephropathie entwickeln. Schon früh kommt es dabei zu **glomerulärer Hypertrophie** und Nierenvergrößerung. Die Hyperfiltration bei Diabetes Typ 2 ist bei entsprechenden Patienten zumeist geringer ausgeprägt, da die Betroffenen älter sind und somit schon oft an arteriosklerotischen Veränderungen leiden.

Glomeruäre Hypertrophie und Hyperfiltration hängen von **vermehrter RAAS-Aktivität** ab. AT II (S. 854) erhöht den intraglomerulären Druck und induziert entzündliche Prozesse in den Glomeruli.

Sowohl Hypertrophie als auch Hyperfiltration der Glomeruli (nicht nur bei Diabetes mellitus) hängen mit hoher Wahrscheinlichkeit von **vermehrter Aktivität des RAAS** ab. Angiotensin II kann sowohl die intraglomeruläre Druckerhöhung beeinflussen, als auch entzündliche und fibrotische Prozesse in den hypertrophierenden Glomeruli induzieren. Die potenzielle Bedeutung intraglomerulärer Druckerhöhungen für die Pathogenese der diabetischen Nephropathie mag teilweise erklären, warum ein erhöhter Blutdruck ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu sein scheint (S. 854).

Vermutlich führt **Hyperglykämie** direkt zu Veränderungen des Mesangiums.

Es wird vermutet, dass die **Hyperglykämie** direkt zu pathologischen Veränderungen des glomerulären Mesangiums führen kann. Zudem dürften sich Mesangiumzellen vergrößern, da sie direkt Glukose aufnehmen.

Risikofaktoren:

Risikofaktoren: Einige Risikofaktoren wurden mittlerweile identifiziert, die mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Nephropathieentwicklung bei diabetischen Patienten begünstigen:

- **Schlecht eingestellter Blutdruck** verschlimmert Nephropathien bei Diabetes mellitus noch stärker als eine **schlechte Blutzuckerkontrolle**.
- Auch **Rauchen** und **Genetik** scheinen einen Einfluss zu haben.

- **Schlecht eingestellter Blutdruck** verschlimmert Nephropathien bei Diabetes mellitus unabhängig von der Genese. Obgleich zu Recht vermutet werden kann, dass eine **schlechte Blutzuckerkontrolle** diabetische Nephropathien ungünstig beeinflusst, erwies sich der Einfluss erhöhten Blutdrucks in kontrollierten klinischen Studien als bedeutender.
- Auch **Rauchen** verschlechtert die diabetische Nephropathie.
- Weiterhin werden **genetische Einflüsse** vermutet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Die genannten Faktoren nehmen zwar Einfluss auf das Risiko, bei Diabetes mellitus eine Nephropathie zu entwickeln, allerdings erlauben sie bisher nicht, das individuelle Risiko eines Patienten abzuschätzen.

► Merke.

Weitere Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus: Hin und wieder treten andere glomeruläre Nierenerkrankungen zur diabetischen Nephropathie hinzu. Beschrieben wurden zumeist membranöse Nephropathien und Minimal-Change-Glomerulopathie (S. 701).

Weitere Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus: s. diabetische Nephropathie (S. 701).

Nephro- und Retinopathie bei Diabetes mellitus: Patienten, die an Nephropathie bei Diabetes Typ 1 leiden, weisen immer Zeichen diabetischer Mikroangiopathien wie Retinopathie und Neuropathie auf. Bei Diabetes mellitus Typ 2 ist dieser Zusammenhang weniger eindeutig.

Nephro- und Retinopathie bei Diabetes mellitus: Patienten mit Nephropathie bei Diabetes Typ 1 haben immer auch Mikroangiopathien (Retino- und Neuropathie).

Klinik: Die **Albuminurie** und **Proteinurie** erweisen sich als früheste Hinweise der renalen Schädigung, lange bevor andere klinische Zeichen einer diabetischen Nephropathie offensichtlich werden. Treten bei Diabetes mellitus Symptome wie **Ödeme** und **schäumender Urin** als Ausdruck schwerer Proteinurien auf, muss angenommen werden, dass die Nephropathie schon fortgeschritten ist. Zu weiteren möglichen Symptomen siehe bei nephrotischem Syndrom (S. 878).

Klinik: Albuminurie und **Proteinurie** sind frühe Zeichen der diabetischen Nephropathie. **Ödeme** und **schäumender Urin** weisen auf eine fortgeschrittene Nephropathie hin. Zu weiteren Symptomen (S. 878).

Diagnostik: Eine besondere Bedeutung kommt der regelmäßigen Bestimmung des **Albumins im Urin** bei Diabetikern zu, v. a. da andere strukturelle und funktionelle Veränderungen der Nieren (s. u.) häufig anfänglich übersehen werden.

Diagnostik: Bei Diabetikern sollte regelmäßig **Albumin im Urin** bestimmt werden.

► Merke. Die **Frühdiagnose einer Proteinurie** hat sich in allen Studien der letzten Jahre als außerordentlich wichtig herausstellt – nicht nur für die renale, sondern auch für die generelle kardiovaskuläre Prognose. Daher sollte bei allen Patienten mit Diabetes mellitus (v. a. bei Typ 2, dessen Beginn nicht genau bestimmbar bleibt) in regelmäßigen Abständen nach einer Mikroalbuminurie gesucht werden.

► Merke.

Anhand der Albuminausscheidung im Urin und der Kreatinin-Clearance lässt sich der Schweregrad der diabetischen Nephropathie bestimmen (Stadieneinteilung s. Tab. **G-1.8**). Eine geringfügig erhöhte Albuminausscheidung (S. 701) beweist bereits eine Nierenschädigung – auch wenn die GFR noch normal ist (s. Tab. **G-1.8**)!
Eine Mikroalbuminurie ist Zeichen einer Mikroangiopathie, die auch Ursache einer Retinopathie sein kann, daher sollte sich bei Nachweis einer Mikroalbuminurie immer eine **augenärztliche Untersuchung** anschließen (auch um hypertensive Schäden am Augenhintergrund zu beurteilen).
In der **Sonografie** lassen sich eher **vergrößerte Nieren** nachweisen, wohingegen sich die Nieren im Rahmen anderer Erkrankungen mit vergleichbarer Funktionseinbuße eher als bereits geschrumpft erweisen. Ein Patient mit Diabetes mellitus mit arterieller Hypertonie und Niereninsuffizienz Grad 2–4 leidet wahrscheinlich nicht an einer diabetischen Nephropathie, wenn die Nieren sonografisch verkleinert ausgemessen werden. In diesem Fall ist eine hypertensive Nephrosklerose nahe liegender.

Der Grad der Nephropathie wird über Albumin i. U. bestimmt (s. Tab. **G-1.8**). Eine Albuminurie (S. 701) beweist eine Nierenschädigung.

Bei Mikroalbuminurie sollte eine **augenärztliche Untersuchung** erfolgen.

Sonografisch zeigen sich im Gegensatz zu anderen Nierenerkrankungen mit vergleichbarer Funktionseinbuße eher **vergrößerte Nieren**.

Histologie: Erste Veränderungen im Gewebeschnitt lassen sich bei vielen Patienten schon nachweisen, bevor es zur Mikroalbuminurie kommt.
Drei **pathologische Hauptschäden** an den Glomeruli lassen sich beobachten:
1. Expansion des Mesangiums
2. Verdickung der glomerulären Basalmembran
3. glomeruläre Sklerose.

Die glomeruläre Sklerose– oft mit nodulärem Erscheinungsbild (**Nephropathie Kimmelstiel-Wilson**,Abb. **I-6.1**) – ist mitverantwortlich dafür, dass die Größe der Nieren bei diabetischer Nephropathie zunächst trotz Funktionsverlust zunimmt (s. o.). Eine noduläre Glomerulosklerose kommt auch bei anderen Erkrankungen wie Amyloidose (S. 909) vor.

Histologie: Es zeigen sich:
1. Expansion des Mesangiums
2. Verdickung der glomerulären Basalmembran
3. glomeruläre Sklerose.

Die oft noduläre glomeruläre Sklerose (**Nephropathie Kimmelstiel-Wilson)** führt zur Größenzunahme der Nieren und kommt auch bei anderen Erkrankungen wie Amyloidose (S. 909) vor.

Therapie: Sobald Zeichen einer diabetischen Nephropathie diagnostiziert worden sind, muss unabhängig vom vorliegenden Stadium mit einer **Blutdrucksenkung** begonnen werden (Ziel bei Diabetes mellitus Typ 2: 130–139/80–85 mmHg). Dazu sollten Hemmstoffe von Angiotensin II wie ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker verwendet werden, sie reichen aber oft nicht aus, den Blutdruck angemessen zu

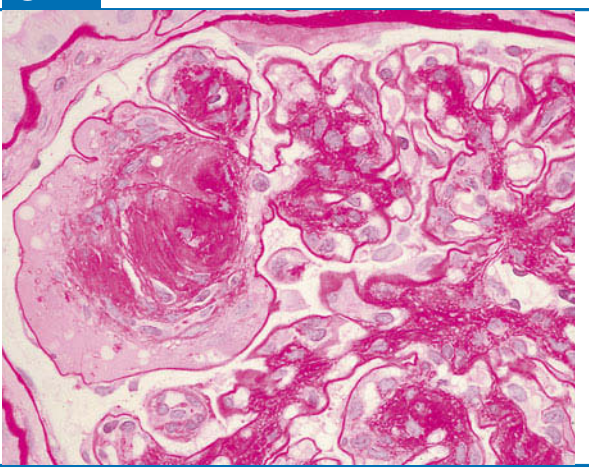
Therapie: Stadienunabhängig muss mit einer **aggressiven Blutdrucksenkung** mit ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptoren-Blockern begonnen und regelmäßig die Proteinurie kontrolliert werden (S. 701).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-6.1

I-6.1 Diabetische Nephropathie



Diffuse und noduläre Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) bei einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (PAS-Färbung).

(aus: Kuhlmann U., Walb D., Böhler J., Luft F. C.: Nephrologie, Thieme; 2015)

senken. Unter der antihypertensiven Therapie sollte das Ausmaß der Proteinurie regelmäßig kontrolliert werden (S. 701). Auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten minimiert werden.

Verlauf und Prognose: 2–8 % der Typ-1-Diabetiker erleiden trotz Therapie eine terminale Niereninsuffizienz.

Verlauf und Prognose: Im Mittel kann man heute davon ausgehen dass etwa 2–8 % der Typ-1-Diabetiker – unter optimaler Therapie – eine terminale Niereninsuffizienz erleiden. Beim Typ-2-Diabetiker finden sich diesbezüglich sehr unterschiedliche Angaben.

Das kardiovaskuläre Risiko ist von der initialen Proteinuriesenkung abhängig.

Nicht nur die Progression der renalen Schädigung, sondern auch das weitere kardiovaskuläre Risiko ist abhängig vom Ausmaß der initialen Proteinuriesenkung: Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei Diabetes mellitus schon ohne Proteinurie erhöht, mit Proteinurie aber um ein Vielfaches.

6.2.2 Membranöse Glomerulonephritis

6.2.2 Membranöse Glomerulonephritis

► Synonym.

► Synonym. membranöse Nephropathie

► Merke.

► Merke. Die membranöse Glomerulonephritis (GN) gilt als die häufigste primäre Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter, wenn nicht eine andere auslösende Erkrankung wie z. B. der Diabetes mellitus vorliegt (30–50 % der Fälle).

Ätiopathogenese: Nur in ⅓ der Fälle können auslösende Ursachen zugeordnet werden (Tab. **I-6.2**). Am häufigsten ist eine sekundäre membranöse GN bei Tumoren.

Ätiopathogenese: In ⅔ der Fälle lässt sich keine Ursache für die Erkrankung finden **(idiopathisch)**, während ⅓ auslösenden Ursachen zugeordnet werden kann (Tab. **I-6.2**). Am häufigsten findet sich eine sekundäre membranöse GN bei Tumoren (Ausnahme: Lymphome, die eher mit einer Minimal-Change-Glomerulopathie einhergehen). Die Erkrankung kann auch bei Nierentransplantierten im neuen Organ auftreten sowie eine diabetische Nephropathie komplizieren.

Genetisch spielt das Auftreten von HLA-DR3/B8 und -B18 eine Rolle.

Genetisch scheint die membranöse GN mit erhöhtem Auftreten in der Frequenz von HLA-DR3/B8-, HLA-DR3/B18-Haplotypen einherzugehen.

Charakteristisch sind **subepitheliale Ablagerungen** an Glomeruluskapillaren, die zur **Störung der podozytären Schrankenfunktion** mit nephrotischem Syndrom führen. Es handelt sich um **Antigen-Antikörper**-Reaktionen in den Glomeruluskapillaren.

Charakteristische pathologische Veränderungen bei membranöser GN sind **subepitheliale Ablagerungen** an den Glomeruluskapillaren, die zu einer **Störung der podozytären Schrankenfunktion** mit schwerer Proteinurie mit nephrotischem Syndrom führen. Diesen Immunablagerungen liegen **Antigen-Antikörper-Reaktionen** zugrunde, die durch zwei verschiedene Mechanismen entstehen können: Zirkulierende **IgG-Antikörper** wandern durch die glomeruläre Basalmembran, um schließlich mit **endogenen** Antigenen zu reagieren, die an oder nahe der Podozytenfortsätze exprimiert werden. Weiterhin reagieren IgG-Antikörper wohl mit zirkulierenden **kationischen** Antigenen oder Antigenen mit **niedrigem Molekulargewicht**, denen es gelungen ist, über die negativ geladene, anionische Barriere der glomerulären Basalmembran die Glomeruluskapillare zu verlassen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-6.2 Ätiologie der membranösen Glomerulonephritis

endogenes Antigen	exogenes Antigen	auslösender Faktor unbekannt
▪ DNA (Lupus erythematodes) ▪ Tumoren ▪ Thyreoglobulin (Morbus Basedow, Hashimoto) ▪ chronische Transplantatrejektion	▪ Infektionen (HIV, Hepatitis B und C, Lues, Echinokokken) ▪ Medikamente und chemische Schadstoffe (Captopril, Gold, Penicillamin, Quecksilber).	▪ idiopathische membranöse Gomerulonephritis ▪ Aufpfropfung anderer Glomerulopathien ▪ rheumatoide Arthritis ▪ Sarkoidose (selten).

Klinik: Hauptsymptom sind ausgeprägte Ödeme. Bis zu 80 % der Patienten leiden an einem nephrotischen Syndrom (S. 878). Ein Drittel der Patienten erkrankt an arterieller Hypertonie, die fast immer symptomlos verläuft. Bei sekundärer membranöser GN wird das klinische Bild zusätzlich durch die Grunderkrankung geprägt.

Klinik: Hauptsymptome sind Ödeme; 80 % der Patienten leiden an einem nephrotischen Syndrom (S. 878). Ein Drittel der Patienten erkrankt an arterieller Hypertonie.

Diagnostik: Anamnestisch wissen die Patienten meist nur von zunehmenden Ödemen zu berichten. Wichtige Hinweise kann die Frage nach den o. g. ursächlichen bzw. begleitenden Erkrankungen erbringen. Im **Urinstatus und -sediment** finden sich Hinweise auf eine schwere Proteinurie. Ggf. finden sich dysmorphe Erythrozyten und Akanthozyten; Erythrozytenzylinder sind normalerweise nicht zu sehen. Nur bei SLE ist das Serumkomplement erniedrigt.
Die endgültige Diagnose einer membranösen GN ist nur über eine **Nierenbiopsie** möglich. Bei sekundären Formen im Rahmen von Tumorleiden ist die Neoplasie meist vorbekannt. Nur knapp 2 % aller Patienten mit nephrotischem Syndrom bei membranöser GN leiden an einer okkulten malignen Erkrankung. Daher ist eine ausgedehnte Tumorsuche nur bei entsprechenden Verdachtsmomenten (Gewichtsverlust, unklarer Anämie, positivem Hämokkult) indiziert.

Diagnostik: Anamnestisch werden Begleiterkrankungen eruiert. **Urinstatus und -sediment** zeigen eine Proteinurie und evtl. dysmorphe Erythrozyten und Akanthozyten, aber keine Erythrozytenzylinder.

Die endgültige Diagnose ist nur über die **Nierenbiopsie** möglich. Bei sekundären Formen im Rahmen von Tumorleiden ist die Neoplasie meist vorbekannt.

Histologie: Lichtmikroskopisch findet sich eine gleichmäßige Verdickung der glomerulären Basalmembran. Über bestimmte Färbungen (Fuchsin, Immunfluoreszenz gegen IgG in den Ablagerungen), aber auch elektronenmikroskopisch lassen sich **subepitheliale Deposits** sichtbar machen (Abb. **I-6.2**).

Histologie: Bestimmte Färbungen und elektronenmikroskopische Aufnahmen machen **subepitheliale Deposits** der verdickten GBM sichtbar (Abb. **I-6.2**).

I-6.2 Membranöse Glomerulonephritis



An den glomerulären Kapillaren sind elektronenmikroskopisch perlschnurartig abgelagerte, teilweise von Basalmembranmatrix umgebene, elektronendichte subepitheliale Deposits nachweisbar.

(aus: Kuhlmann U., Walb D., Böhler J., Luft F. C.: Nephrologie, Thieme; 2015)

Therapie, Verlauf und Prognose: Bei den **sekundären Formen** steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.
Die symptomatische Therapie mit einem **ACE-Hemmer** oder mit **AT_1-Rezeptor-Inhibitoren** ist in allen Risikoklassen (Tab. **I-6.3**) so gut wie immer unverzichtbar; oft müssen auch Statine und Diuretika gegeben werden. Bei schweren Verlaufsformen muss eine Antikoagulation erwogen werden. Es sollte versucht werden, die Proteinurie soweit wie möglich zu senken und erhöhte Blutdruckwerte auf unter 130/80 mmHg einzustellen.
Da die Erkrankung eine **hohe Spontanremissionsrate** aufweist, sollten nur Patienten mit höherem Risiko immunsuppressiv behandelt werden.
Weitere Therapieschritte bei **idiopathischer** membranöser Glomerulopathie sind abhängig vom Risiko des Patienten, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln (Tab. **I-6.3**).

Therapie, Verlauf und Prognose: Bei **sekundären Formen** wird zuächst die Grunderkrankung behandelt.
ACE-Hemmer oder **AT_1-Rezeptor-Inhibitoren** sind meist in allen Risikoklassen indiziert; oft müssen auch Statine und Diuretika gegeben werden. Bei schweren Verläufen wird ggf. antikoaguliert.
Aufgrund der **hohen Spontanremissionsrate** sollten nur Patienten mit höherem Risiko (Tab. **I-6.3**) immunsuppressiv behandelt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Weitere Therapieschritte bei **idiopathischen** Formen hängen vom Risikoprofil des Patienten ab (mittleres bis hohes Risiko, Tab. **I-6.3**).

- **Niedriges Risiko:** Diese Patienten sollten nur mit nicht immunologisch wirksamen Medikamenten behandelt werden. Eine regelmäßige Kontrolle des Krankheitsverlaufs durch den Nephrologen ist unabdingbar.
- **Mittleres Risiko:** Erst wenn unter Gabe von Hemmstoffen des Angiotensins II nach 6 Monaten keine Reduktion der Proteinurie auf unter 4 g/d erreicht werden kann, sollte über eine immunmodulierende Therapie nachgedacht werden.
- **Hohes Risiko:** Die Therpieempfehlungen für diese Patientengruppe unterscheiden sich nicht grundsätzlich von Kranken mit mittlerem Risiko. Allerdings sollte die Behandlung in Abhängigkeit von den Risikokriterien früher begonnen werden.

Bei der **immunmodulierenden** Therapie kommen Chlorambucil oder Cyclophosphamid (alternativ Calcineurininhibitoren) in Kombination mit Prednison zum Einsatz.

Bei der **immunmodulierenden** Therapie kommen Chlorambucil (0,2 mg/kg/d) oder Cyclophosphamid (2,0 mg/kg/d) in Kombination mit Prednison (0,5 mg/kg/d) für 6 Monate zum Einsatz. Später entwickelte Therapievorschläge beinhalten Calcineurininhibitoren (Ciclosporin oder Tacrolimus) in Kombination mit Prednison für mindestens 6 Monate.

I-6.3 Risikoklassen der membranösen Glomerulonephritis

niedriges Risiko	Die **Proteinurie** liegt immer **unter 4 g/d**. Über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Diagnosestellung bleibt die Nierenfunktion normal. Geringes Risiko von unter **8 %**, in den nächsten 5 Jahren eine chronische Niereninsuffizienz (CNE 3 oder schwerer) zu entwickeln.
mittleres Risiko	Eine **Proteinurie** von **4–8 g/d** persistiert über eine Periode von 6 Monaten. In dieser Zeit bleibt die Nierenfunktion normal oder verschlechtert sich nur leicht. Das Risiko, in den nächsten 5 Jahren eine chronische Niereninsuffizienz (CNE 3 oder schwerer) zu entwickeln, steigt auf **50 %**.
hohes Risiko	**Proteinurie** von **mehr als 8 g/d**, die über 3 Monate keinerlei Besserungstendenz zeigt. In dieser Zeit erweist sich die Nierenfunktion bereits als eingeschränkt, verschlechtert sich im schlimmsten Falle mehr und mehr. **75 %** dieser Patienten entwickeln in den nächsten 5 Jahren eine chronische Niereninsuffizienz (CNE 3 oder schwerer).

Eine unbehandelte membranöse GN führt nach 5–10 Jahren bei 25 % der Patienten zu Dialysepflichtigkeit. Bei sekundären membranösen Glomerulonephritiden bestimmt die Grundkrankheit die Gesamtprognose.

Eine unbehandelte membranöse GN führt nach 5–10 Jahren bei 25 % der Patienten zu Dialysepflichtigkeit, bei weiteren 25 % ist die Krankheit in Remission (kann aber wieder aufflammen), die übrigen Patienten leiden an unterschiedlich stark ausgeprägter Proteinurie mit und ohne nephrotischem Syndrom. Das Ausmaß der interstitiellen Fibrose korreliert mit der Prognose, wie bei anderen glomerulären Erkrankungen auch. Bei sekundären membranösen Glomerulonephritiden bestimmt die Grundkrankheit die Gesamtprognose.

6.2.3 Minimal-Change-Glomerulopathie

6.2.3 Minimal-Change-Glomerulopathie

▶ Merke.

▶ Merke. Diese Erkrankung wird als Hauptursache des nephrotischen Syndroms bei Kindern angesehen. Unter Erwachsenen aller Altergruppen lässt sich bei 10 % der Patienten mit nephrotischem Syndrom diese Erkrankung diagnostizieren.

Ätiopathogenese: Meist ist die Minimal-Change-Glomerulopathie **idiopathisch**, sekundär tritt sie bei **Hodgkin-Lymphomen**, interstitieller Nephritis durch **NSAID** und **Lithium-** oder **Gold**-Einnahme auf.

Ätiopathogenese: Meist ist die Minimal-Change-Glomerulopathie **idiopathisch**, jedoch findet sie sich auch sekundär, besonders bei **Hodgkin-Lymphomen**. Beide Erkrankungen treten dann meist innerhalb weniger Monate auf. Erfolgreiche Behandlung des Lymphoms bessert auch die Glomerulopathie. **NSAID** rufen meist eine interstitielle Nephritis hervor, die aber manchmal mit einer Minimal-Change-Glomerulopathie zusammen vorkommt. Tritt die Erkrankung unter Therapie mit **Lithium** oder **Gold** auf, ist sie nach Absetzen der Medikamente reversibel.

Besonders bei Asiaten wurden bei Minimal-Change-Erkrankten vereinzelt mesangiale Ablagerungen von IgA sowie hin und wieder auch minimale mesangiale Proliferation beobachtet.

Es kommt zur großen Proteinurie. Möglicherweise führen Zytokine aus **T-Lymphozyten** zur Podozytenschädigung. Auch eine Beteiligung von B-Zellen wird angenommen.

Es kommt zu einer Schädigung der Podozyten (klinisch: große Proteinurie). Der die Podozyten schädigende Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Theorie ist, dass ein **Defekt der T-Lymphozyten** zur Freisetzung von Zytokinen, besonders Interleukin-13 (IL-13), sowie vielleicht auch eines sog. glomerulären Permeabilitätsfaktors führt. In der Folge verschmelzen die Prodozytenfüßchen und es entsteht eine schwere Proteinurie. Auch eine Beteiligung von B-Zellen wird angenommen.

Die Minimal-Change-Glomerulopathie zählt zusammen mit der FSGS zu den **Podozytopathien**.

Da die prominenteste Schädigung dieser Nierenerkrankung an den Podozyten zu finden ist, wird die Minimal-Change-Glomerulopathie zu den **Podozytopathien** gezählt, deren zweiter Hauptvertreter – die fokal-segmentale Glomerulopathie (FSGS) – weiter unten besprochen wird.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Hauptsymptom sind (wie bei der membranösen GN) ausgeprägte Ödeme, die akut auftreten. Bei sehr schwerer Proteinurie können periorbitale Ödeme (verminderter onkotischer Druck) und Aszites hinzukommen. Bei ⅓ der erwachsenen Patienten findet sich eine arterielle Hypertonie.

Klinik: Hauptsymptom sind ausgeprägte, akut auftretende Ödeme (auch periorbital und Aszites). Eine arterielle Hypertonie kann auftreten.

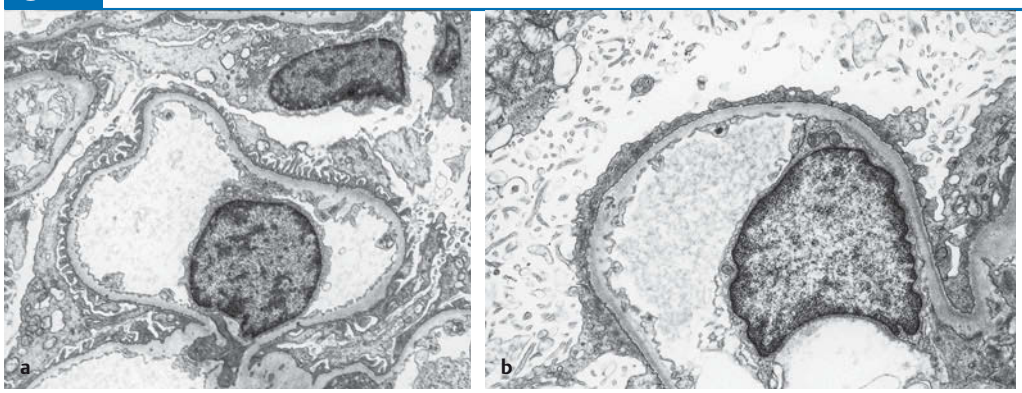
Diagnostik: Anamnestisch sind Hinweise auf mögliche ursächliche Faktoren zu erfragen (häufig nach Virusinfektion der oberen Atemwege). Im **Urinsediment** finden sich meistens keine Zellen, manchmal hyaline Zylinder (unspezifischer Befund, der sich bei allen GN mit nephrotischem Syndrom findet). Relativ spezifisch für die Minimal-Change-Glomerulopathie ist aber der Nachweis einer hoch selektiven glomerulären Proteinurie (Albumin). Die Diagnose kann nur durch die **Nierenbiopsie** (S. 874) gesichert werden.

Diagnostik: Anamnestisch sind Ursachen wie Atemwegsinfektionen zu erfragen. Im **Urinsediment** finden sich meist keine Zellen. Relativ spezifisch ist der Nachweis einer selektiven Albuminurie. Diagnosesichernd ist die **Nierenbiopsie** (S. 874).

Histologie: Lichtmikroskopisch lassen sich keine spezifischen Veränderungen nachweisen. Nur elektronenmikroskopisch ist die Verschmelzung der Podozytenfortsätze nachweisbar (Abb. **I-6.3**).

Histologie: Elektronenmikroskopisch ist die Verschmelzung der Podozytenfortsätze nachweisbar (Abb. **I-6.3**).

I-6.3 Minimal-Change-Glomerulopathie



Elektronenmikroskopisches Bild histologischer Glomeruluspräparate.
- **a Normalbefund** epithelialer Podozyten: Die separierten Fußfortsätze sind eindeutig zu erkennen.
- **b Minimal-Change-Glomerulopathie:** Pathognomonisch sind die verschmolzenen Fortsätze der Podozyten.

(aus: Kuhlmann U., Walb D., Böhler J., Luft F. C.: Nephrologie, Thieme; 2015)

Differenzialdiagnose: Da auch die fokal-segmentale Glomerulosklerose mit Verschmelzung von Podozytenfortsätzen und großer Proteinurie einhergeht, ist auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dieser Erkrankung besonders zu achten, was manchmal erst durch wiederholte Biopsie gelingt, s. FSGS (S. 907).

Differenzialdiagnostisch ist auf die Abgrenzung zur fokal-segmentalen Glomerulosklerose (S. 907) zu achten.

Therapie: Therapie der ersten Wahl sind **Glukokortikoide** (Prednison 1 mg/kg/d über 8 Wochen, dann langsame Dosisreduktion). Diese Behandlung führt in etwa 90 % zu einer kompletten Remission der Proteinurie. Die Rückfallrate ist bei Erwachsenen sehr hoch (> 50 %). Bei Patienten mit häufigem Rückfall oder bei denen, die unter Steroidtherapie zu Rückfällen neigen, kann eine Kombinationstherapie mit **Ciclosporin** oder **Cyclophosphamid** erwogen werden. Auch ist bei diesen Patienten die Gabe eines ACE-Hemmers oder AT_1-Rezeptoren-Blockers immer indiziert, ggf. in Kombination mit einem Statin und Diuretikum.

Therapie: Therapie der 1. Wahl sind **Glukokortikoide**, (in ca. 90 % komplette Remission). Die Rückfallrate ist bei Erwachsenen sehr hoch. Dann kann eine **Ciclosporin-** oder **Cyclophosphamid**therapie erwogen werden. ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker sind in diesen Fällen immer indiziert.

Prognose: Die Minimal-Change-Glomerulopathie führt im Allgemeinen nicht zur chronischen Niereninsuffizienz mit terminalem Nierenversagen. Bei Erwachsenen besteht die Tendenz zu einer spontanen Remission innerhalb von 4 Jahren. Sollte eine weitere Nierenfunktionsverschlechterung auftreten, muss manchmal erneut biopsiert werden.

Prognose: I. d. R. kommt es nicht zur CNE mit terminalem Nierenversagen. Bei Erwachsenen besteht die Tendenz zur Spontanremission innerhalb von 4 Jahren.

6.2.4 Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Epidemiologie: Die FSGS ist die dritthäufigste glomeruläre Erkrankung, die sich klinisch über ein nephrotisches Syndrom bemerkbar macht. Die meisten Fälle treten vor dem 50. Lebensjahr auf.

Ätiopathogenese: Die FSGS kann sowohl **primär (idiopathisch)** als auch **sekundär** auftreten.
Sekundäre Formen der FSGS werden heute meist als Folge glomerulärer Hypertrophie und Hyperfiltration interpretiert. Daher kann diese Glomerulopathie letztlich bei jeder der vielen Erkrankungen entstehen, die mit Verlust an Nephronen und re-

6.2.4 Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Epidemiologie: Die FSGS ist die dritthäufigste glomeruläre Erkrankung mit nephrotischem Syndrom. Sie tritt meist vor dem 50. Lj. auf.

Ätiopathogenese: Sie kann sowohl **primär (idiopathisch)** als auch **sekundär** auftreten. **Sekundäre** Formen können sich bei Erkrankungen entwickeln, die mit Verlust an Nephronen und renaler Vasodilatation einhergehen. Weiterhin kommen **Toxine**, **geneti-**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

sche Veränderungn und **Infektionen** als Ursache infrage. Auch im Rahmen von **Lymphomen** und **chronischer Transplantatabstoßung** kann sich eine FSGS entwickeln, selten bei **Adipositas**.

naler Vasodilatation einhergehen, also auch infolge glomerulärer Vernarbungen, die von ganz anderen Nierenerkrankungen ausgelöst wurden (IgA-Nephritis, Lupus erythematodes, Vaskulitiden).
Weiterhin führen verschieden **Toxine** (Heroin, Interferon, Ciclosporine, Pamidronat), **genetische** Veränderungen (über 6 verschiedene Genorte) und **Infektionen** (insbesondere HIV) zu einer FSGS. Bei 10–15 % aller **Aids**-Patienten entwickelt sich ein nephrotisches Syndrom mit FSGS, wobei diese Daten auf afroamerkanischen Patientenkollektiven beruhen und wahrscheinlich nicht ohne Weiteres auf Kaukasier (Europäer) zu übertragen sind. (Allerdings entwicklen sich bei Kaukasiern häufiger sekundäre Amyloidosen in diesem Zusammenhang, die ebenfalls ein nephrotisches Syndrom nach sich ziehen können.) Die FSGS kann mit **Lymphomen** assoziiert sein. Bei **chronischer Transplantatabstoßung** entwickeln sich Gefäßschäden in der transplantierten Niere, die mit regionalen Durchblutungsstörungen einhergehen und eine FSGS auslösen können. Eine seltene Begleiterkrankung scheint die FSGS bei schwerer **Adipositas** zu sein, die zu einer Zunahme der GFR führt, sodass hier wahrscheinlich hämodynamisch verursachte Schädigungen der Glomeruli eine Rolle spielen. Manchmal entwickelt sich eine FSGS als Folge schwerer Präeklampsien. Auch Anabolikamissbrauch wird mit dieser Glomerulopathie in Verbindung gebracht.

Da die initiale Schädigung die Podozyten betrifft, zählt die FSGS zusammen mit der Minimal-Change-Glomerulopathie zu den **Podozyopathien**.

Da die initiale Schädigung wiederum die Podozyten betrifft, wird die FSGS zusammen mit der Minimal-Change-Glomerulopathie unter dem Oberbegriff **Podozyopathien** zusammengefasst, um diese Erkrankungen von anderen Nephritiden abzugrenzen. Allerdings kommt es bei FSGS zu weit schwereren zusätzlichen Schäden, die bereits lichtmikroskopisch darstellbar sind (s. u. Pathologie).

Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt. Bei der **primären** FSGS wird die Rolle des Proteins suPAR diskutiert. Bei der **sekundären** FSGS sind u. a. ein erhöhter intraglomerulärer Druck, zirkulierende Zytokine, Angiotensin II oder Toxine bedeutsam.

Die Pathogenese der primären und sekundären Formen ist nicht vollständig geklärt.
Bei **primärer** FSGS wird angenommen, dass ein zirkulierender Faktor die Erkrankung auslöst. Dabei wird insbesondere die pathogenetische Rolle des „soluble urokinase-type plasminogen activator receptor" (suPAR) diskutiert. Dieses Protein findet sich in niedrigen Konzentrationen auch physiologischerweise im humanen Plasma und spielt eine Rolle für die Migration von Neutrophilen oder bei der Stammzellmobilisation. Höhere Konzentrationen von suPAR sollen nach dieser Hypothese zu einer Aktivierung von podozytärem β3-Integrin führen, das die epithelialen Fußfortsätze der Glomeruli schädigt.
Bei den **sekundären** Formen der FSGS wird eine weit größere Zahl verschiedenster Elemente als pathogenetisch bedeutsam erachtet, z. B. direkte Effekte eines erhöhten intraglomerulären Drucks, zirkulierende Zytokine (insbesondere TGF-β), Angiotensin II, Infiltration von Makrophagen sowie andere proinflammatorische Faktoren und unmittelbare Schäden über oben genannte Toxine.

Klinik: Die Patienten können Ödeme entwickeln, sind sonst jedoch klinisch eher unauffällig.

Klinik: Je nach Ausprägung der Proteinurie zeigen die Patienten Ödeme, sind sonst jedoch klinisch eher unauffällig, sofern nicht Symptome einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung oder einer assoziierten Erkrankung (Aids, Lymphom) hinzukommen.

Diagnostik: In der **Anamnese** wird nach vorausgegangenen Atemwegsinfekten und Schwangerschaft gefragt.

Diagnostik: In der **Anamnese** lassen sich immer wieder vorausgehende Erkrankungen der oberen Luftwege eruieren. Die FSGS kann erstmalig in der Schwangerschaft auftreten oder sich während einer Schwangerschaft verschlimmern. Bei Patienten, die an einer bioptisch gesichterten Minimal-Change-Glomerulopathie leiden, kann eine spät einsetzende Kortisonresistenz als Hinweis auf eine FSGS gewertet werden.

Die **Urindiagnostik** zeigt eine Proteinurie. Hämaturie, **Nierenfunktionseinschränkung** und **arterielle Hypertonie** sind sehr oft zu finden. Den Nachweis bringt die **Nierenbiopsie** (S. 874).

Die **Urindiagnostik** zeigt eine Proteinurie, die meist im nephrotischen Bereich liegt, manchmal aber auch geringer ausfallen kann. Eine Hämaturie, die hin und wieder auch makroskopisch imponiert, sowie eine geringe bis mittelschwere **Nierenfunktionseinschränkung** und **arterielle Hypertonie** sind bei mehr als der Hälfte der Patienten zu finden. Auch diese Glomerulonephritis lässt sich nur über eine **Nierenbiopsie** (S. 874) sichern.

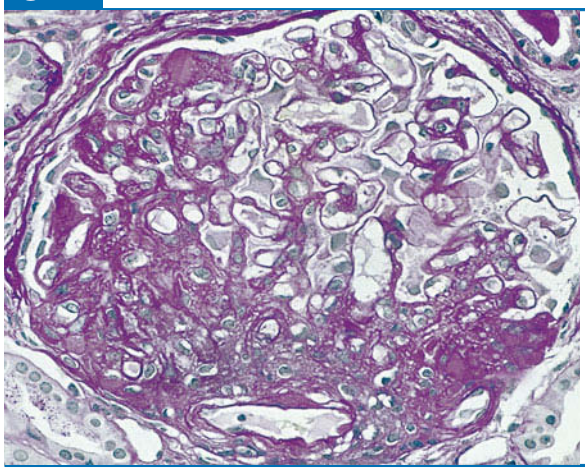
Histologie: Fokal zeigt sich eine **mesangiale Sklerosierung**. Die Glomeruluskapillaren können **segmental** angegriffen sein (Abb. **I-6.4**). Elektronenmikroskopisch sind die **Podozytenfortsätze diffus fusioniert**.

Histologie: Lichtmikroskopisch zeigt sich in einigen, aber nicht allen Glomeruli (→ **„fokal"**) eine **mesangiale Sklerosierung** mit kollabierenden Schlingen der Glomeruluskapillare. Es können nur manche Anteile der Glomeruluskapillare angegriffen (→ **„segmental"**, Abb. **I-6.4**) oder der gesamte Glomerulus betroffen sein. Wie bei der Minimal-Change-Glomerulopathie sind elektronenmikroskopisch **Fusionen der Podozytenfortsätze** an allen Glomeruli zu sehen (FSGS ist daher von Anfang an eine **diffuse** Nierenerkrankung, auch wenn Sklerosierungen lichtmikroskopisch nur bestimmte Glomeruli betre

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-6.4 Fokal-segmentale Glomerulosklerose



PAS-Färbung eines Glomerulus mit fokaler Sklerose (fibrotische Sklerosierung eines Schlingensegmentes).

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

I-6.4

▶ Merke. Da zu Beginn der Erkrankung nur wenige Glomeruli segmentale Sklerosen zeigen, die zumeist juxtamedullär und nicht kortikal liegen, kann es sein, dass zu diesem Zeitpunkt in der Biopsie noch keine Sklerosierungen zu sehen sind und die Diagnose einer Minimal-Change-Glomerulopathie gestellt wird, obwohl schon eine FSGS vorliegt.

▶ Merke.

Therapie: Bei **primärer** FSGS steht eine **immunsuppressive** Therapie mit Glukokortikoiden an erster Stelle (Prednison 1 mg/kg/d). Bei Kortikoidunverträglichkeit werden Ciclosporin, manchmal Tacrolimus oder Mycophenolat, seltener auch zytotoxische Substanzen wie Cyclophosphamid verschrieben. Als Besonderheit ist die **Plasmapheresebehandlung** bei Patienten zu erwähnen, die eine Rezidiv-FSGS im Nierentransplantat erleiden.
Bei den **sekundären** Formen steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Eine immunsuppressive Therapie erwies sich im Allgemeinen als weitgehend wirkungslos.
Weiterhin sollten ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker verschrieben werden. Auch Statine und Diuretika können angezeigt sein.

Therapie: Bei primärer FSGS ist eine **immunsuppressive** Therapie mit Glukokortikoiden die erste Wahl. Die **Plasmapheresebehandlung** wird bei Patienten eingesetzt, die eine Rezidiv-FSGS im Nierentransplantat erleiden. Bei **sekundärer** FSGS wird die Grunderkrankung therapiert.
Weiterhin sind ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker und ggf. Statine und Diuretika indiziert.

Prognose: Bei den meisten Patienten kommt es nach sehr variablen Zeitspannen von 1–20 Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz. Der Verlauf erweist sich als besonders ungünstig bei Patienten mit einer nicht nephrotischen (!) Proteinurie sowie einer anfänglich bestehenden Minimal-Change-Glomerulopathie, die zunächst auf Kortikoide reagierte.

Prognose: Nach 1–20 Jahren kommt es meist zur terminalen Niereninsuffizienz.

6.2.5 Amyloidose und Leichtkettenablagerung

6.2.5 Amyloidose und Leichtkettenablagerung

▶ Definition. Die **Amyloidose** ist durch **systemische oder lokalisierte Ablagerung fibrillärer Proteine** mit typischer β-Faltblattstruktur (Amyloidfibrillen) in der Bindegewebegrundsubstanz gekennzeichnet. Die **Light Chain Deposition Disease (LCDD)** hat eine ähnliche Pathogenese wie die primäre Amyloidose, jedoch degenerieren die abnormalen Proteine *nicht* zu Amyloidfibrillen mit β-Faltblattstruktur, sondern es finden sich Leichtkettenbruchstücke. Diese und andere nicht amyloidotische fibrilläre Glomerulopathien sollen im Rahmen dieses Buches aufgrund ihrer relativen Seltenheit nur gestreift werden.

▶ Definition.

Patienten, die an primärer oder sekundärer Amyloidose leiden, zeigen zu 90 % eine Nierenbeteiligung. Die Nierenbeteiligung bei LCDD liegt bei 100 %, extrarenale Ablagerungen finden sich meist erst in der Autopsie in perivaskulären Zonen betroffener Organe.

Eine Amyloidose geht fast immer mit Nierenbeteiligung einher.

Epidemiologie, Ätiopathogenese: Die Inzidenz der **systemischen Amyloidosen** beträgt etwa 1/100 000/Jahr und betrifft vorwiegend Patienten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die **LCDD** und andere nicht amyloidotische fibrilläre Gomerulopathien sind ausgesprochen selten.

Epidemiologie, Ätiopathogenese: Die Inzidenz der **systemischen Amyloidosen** beträgt 1/100 000/Jahr mit einem Altersgipfel zwischen 60 und 70 Jahren. Die **LCDD** ist sehr selten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die **sekundäre Amyloidose** tritt bei chronischen Entzündungen, Bronchiektasen, familiärem Mittelmeerfieber und einigen Neoplasien auf.

Bei chronischen Entzündungen induzieren Makrophagen die Bildung eines Akute-Phase-Proteins (**SAA**) in der Leber.

Bei terminaler Niereninsuffizienz kann es zur Amyloidbildung im ganzen Organismus kommen (**β_2-Mikroglobulin-Amyloidose**). Es resultieren Arthralgien und Karpaltunnelsyndrom.

Neben Amyloid aus Leichtketten **(AL-Amyloidose)** und SAA **(AA-Amyloidose)** kann auch verändertes Transthyretin/Präalbumin zu Amyloidablagerung führen **(AF-Amyloidose)**. Das Bild dieser autosomal-dominant vererbten Polyneuropathie kann vom nephrotischen Syndrom begleitet sein (Tab. **I-6.4**).

Beim Plasmozytom ist häufiger eine Verstopfung der Nierentubuli zu sehen als bei der Amyloidose, die eher zur renalen Fibrillenablagerung führt: Leichtkettenbruchstücke bilden in den Nierentubuli nicht so leicht obstruierende Konglomerate wie filtrierte vollständige Leichtketten beim Plasmozytom.

Die **sekundäre Amyloidose** entwickelt sich als Folge chronischer Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, bei einigen neoplastischen Erkrankungen (v. a. Nierenzellkarzinome und Morbus Hodgkin), Morbus Crohn, Osteomyelitis, Bronchiektasen, Tuberkulose und familiärem Mittelmeerfieber (weitere s. Tab. **I-6.4**).

Bei chronischen Entzündungskrankheiten setzen aktivierte Makrophagen eine Substanz frei, die in der Leber zur Bildung eines Akute-Phase-Proteins (**SAA** = Serum-Amyloid-A-Protein) führt. Zirkulierende Makrophagen nehmen SAA auf, um es in kleinere Bestandteile (**SA**-Protein) zu zerlegen.

Bei terminal niereninsuffizienten Dialysepatienten kann es durch die Akkumulation von β_2-Mikroglobulin zur Bildung von Amyloidfibrillen in praktisch allen Organen und Geweben kommen (**β_2-Mikroglobulin-Amyloidose**, $A\beta_2M$). Klinisch im Vordergrund stehen Ablagerungen in Synovia und Knochen, es kommt zu Athralgien und Karpaltunnelsyndromen.

Neben Amyloid aus Leichtkettenmaterial **(AL-Amyloidose)** und dem Entzündungseiweiß SAA **(AA-Amyloidose)** kann auch verändertes Transthyretin/Präalbumin seine Tertiärstruktur verlieren und zu Amyloidablagerung führen. Bei verändertem TTR/Präalbumin **(ATTR-Amyloidose)** sehen wir das Bild einer autosomal-dominant vererbten Polyneuropathie, die in ¼ d. F. während des späteren Verlaufes der Erkrankung auch von einem nephrotischen Syndrom begleitet sein kann (Tab. **I-6.4**).

Insgesamt sind inzwischen mind. 25 unterschiedliche Precursor-Proteine, die Amyloid bilden können, beschrieben, deren detaillierte Abhandlung aber den Rahmen dieses Buches sprengen würde (Beispiele siehe Tab. **I-6.4**).

I-6.4 Tabellarische Übersicht über die relevanten Amyloidosen

Amyloidtyp	Vorläuferprotein	Ursachen/Grunderkrankung	betroffene Organe
generalisierte Amyloidosen (Auswahl)			
AA	Serumamyloid A (in der Leber gebildetes Akute-Phase-Protein)	▪ chronische Entzündungen: z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, chronische Osteomyelitis, ankylosierende Spondylitis, Tuberkulose, familiäres Mittelmeerfieber, viszerale Leishmaniose, Sarkoidose ▪ Morbus Hodgkin, paraneoplastisch	Niere, Leber, Milz, Darm
AL	Immunglobulin-Leichtketten	▪ multiples Myelom, monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, Immunozytom, sekundäre monoklonale Gammopathien (z. B. bei CLL) ▪ idiopathisch	Zunge, Herz, Niere („Plasmozytomniere"), Milz, Gefäße
ATTR	Transthyretin	▪ genetisch bedingt (häufigste genetische Form) ▪ idiopathisch im hohen Alter	periphere Nerven, Gastrointestinaltrakt, Auge, Herz
$A\beta_2M$	β_2-Mikroglobulin	Langzeithämodialyse	Sehnenscheiden, Ligamente, Synovia, Gefäße, Knochenmark
lokalisierte Amyloidosen			
AIAPP	Inselamyloidpolypeptid	Diabetes mellitus	Langerhans-Inseln des Pankreas
Aβ	Amyloid-β-Vorläuferprotein	▪ Alzheimer-Demenz ▪ zerebrale Amyloidangiopathie	ZNS bzw. Media der kleinen Gefäße
AANF	atrionatriuretisches Peptid	Vorhofflimmern	Herzvorhof

Tipp: Prägen Sie sich insbesondere die AA-Amyloidose, die AL-Amyloidose und die hereditäre ATTR-Amyloidose ein.

Klinik: Meist treten unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und ggf. Zeichen der Niereninsuffizienz auf. Sind andere Organe betroffen, kann das klinische Bild entsprechend variieren. Bei sekundärer Amyloidose bestehen die Symptome des Grundleidens.

Klinik: Patienten mit Amyloidose stellen sich meist mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust sowie bei Nierenbeteiligung mit Zeichen der Niereninsuffizienz mit oder ohne nephrotisches Syndrom vor. Sind andere Organe betroffen (Herz, Gastrointestinaltrakt, periphere Nerven, ZNS, muskuloskeletaler Befall, Lunge, Haut), kann das klinische Bild entsprechend variieren. Bei der LCDD steht die renale Beteilung im Vordergrund. Zusätzlich können Zeichen einer systemischen Beteiligung bestehen (s. u.) und bei sekundärer Amyloidose Symptome des betreffenden chronischen Grundleidens.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Bei V. a. Amyloidose muss anamnestisch sowie im Rahmen der körperlichen Untersuchung nach Hinweisen auf extrarenale Manifestationen einer Amyloidose gesucht werden (z. B. Herzinsuffizienz, Karpaltunnelsyndrom, periphere Neuropathie, Hepato- und Splenomegalie, Makroglossie).
Erhöhte Kreatininwerte und eine pathologische eGFR finden sich bei 50 % der Patienten mit Amyloidose; bei LCDD liegt der Prozentsatz noch höher. Im **Urinsediment** finden sich typischerweise vereinzelt Zellen und granulierte Zylinder. Die Proteinurie liegt häufig im nephrotischen Bereich.
Geringerer Proteinverlust schließt eine Amyloidose nicht aus, sondern weist nur darauf hin, dass sich die Amyloidablagerungen mehr in Gefäßen oder Tubuli und weniger den Glomeruli finden. Ausgeprägte tubuläre Amyloidablagerungen können zu schweren tubulären Funktionsstörungen führen, die sich im Labor durch Azidosen und Hyperkaliämien zeigen.
Sowohl bei primärer Amyloidose als auch bei LCDD lassen sich im Serum und Urin bei > 85 % der Betroffenen **Paraproteine** nachweisen. Eine maligne Transformation des Plasmazellklons, der für die Bildung des Paraproteins verantwortlich ist, wurde für 20 % der Patienten mit primärer Amyloidose und > 50 % der Fälle mit LCDD beschrieben, sodass auch diagnostische Hinweise auf ein Plasmozytom (S. 1257) nicht übersehen werden dürfen. **Immunfixationen** aus Serum und Urin müssen durchgeführt, gegebenenfalls eine **Knochenmarksbiopsie** erwogen werden.

Diagnostik: Bei V. a. Amyloidose muss nach Hinweisen auf extrarenale Manifestationen gesucht werden (z. B. Herzinsuffizienz, Karpaltunnelsyndrom, periphere Neuropathie, Hepatomegalie).
In 50 % sind Kreatinin und eGFR verändert. Im **Urinsediment** finden sich Zellen und granulierte Zylinder. Die Proteinurie liegt oft im nephrotischen Bereich.
Ausgeprägte tubuläre Amyloidablagerungen können zu Azidose und Hyperkaliämie führen.

In Serum und Urin lassen sich meist **Paraproteine** nachweisen. Manchmal liegt eine maligne Transformation eines Plasmazellklons (S. 1257) zugrunde. Es werden **Immunfixationen** aus Serum und Urin und ggf. eine **Knochenmarksbiopsie** durchgeführt.

▶ **Merke.** Finden sich Albuminurie und Hypoalbuminämie bei Plasmozytom, sind dies Zeichen, dass sich neben dem Myelom eine Amyloidose oder LCDD entwickelt hat.

▶ **Merke.**

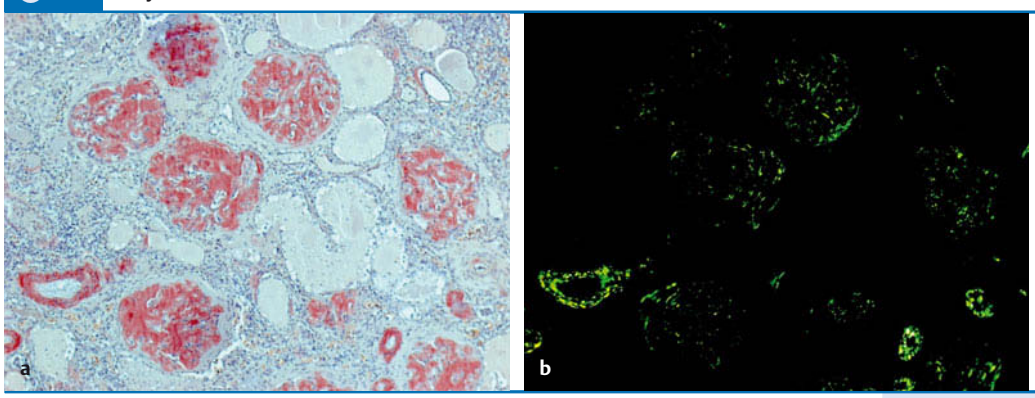
Eine Amyloidose lässt sich nur eindeutig diagnostizieren, wenn es gelingt, Amyloidfibrillen im betroffenen Gewebe nachzuweisen. Zum Einsatz kommen meist **Biopsien aus abdominalem Unterhautfettgwebe** (80–90 % positive Befunde), **Rektum** (50–80 % positive Befunde) oder **Haut** (50–80 % positive Befunde). Die definitive renale Diagnose ist nur über eine **Nierenbiopsie** möglich.

Zum Nachweis von Amyloidfibrillen kommen **Biopsien aus abdominalem Unterhautfettgewebe**, **Rektum** oder **Haut** infrage. Die definitive Diagnose ist nur über **Nierenbiopsie** möglich.

Histologie: Lichtmikroskopisch findet sich bei Amyloidose und Leichtkettenablagerung **amorphes hyalines Material** im Mesangium, aber auch in den glomerulären Kapillarschlingen, im Bereich der glomerulären Basalmembran sowie in den renalen Arteriolen und kleinen Arterien. **Amyloid** leuchtet nach **Färbung mit Kongorot** im polarisierten Licht apfelgrün auf (Abb. **I-6.5**). Monoklonale Leichtketten lassen sich über **Immunfluoreszenz** und Elektronenmikroskopie darstellen, um eine Leichtkettenablagerung vom Amyloid zu unterscheiden.

Histologie: Bei Amyloidose und Leichtkettenablagerung zeigt sich **amorphes hyalines Material** v. a. im Mesangium. **Amyloid** leuchtet nach **Färbung mit Kongorot** im polarisierten Licht apfelgrün (Abb. **I-6.5**). Leichtketten werden über **Immunfluoreszenz** und Elektronenmikroskopie dargestellt.

I-6.5 Amyloidose



a Glomeruli mit typischen hyalinen Ablagerungen (Kongorot-Färbung).
b Apfelgrün aufleuchtende Amyloidablagerung im polarisierten Licht (Kongorot-Färbung).

(mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Amann, Nephropathologisches Institut, Erlangen)

Therapie: Die therapeutischen Möglichkeiten bei der **primären Amyloidose** sind sehr begrenzt. Am vielversprechendsten erscheint momentan die **hämatopoetische Stammzelltransplantation**. Kommt diese nicht in Betracht, wird Melphalan mit Steroiden, Interferon, Thalidomid und Cyclophosphamid in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt. Entscheidend ist die Schwere der Organmanifestationen bei Therapiebeginn.

Therapie: Die Therpiemöglichkeiten bei **primärer Amyloidose** sind begrenzt. Kommt die **hämatopoetische Stammzelltransplantation** nicht in Betracht, wird Melphalan mit Steroiden, IFN, Thalidomid und Cyclophosphamid eingesetzt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Entscheidend für die **sekundäre (AA-)Amyloidose** ist die Behandlung der Grunderkrankung. Bei familiärem Mittelmeerfieber wird Cholchizin sowie der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra eingesetzt. Bei β_2-Mikroglobulin-Amyloidose sind nur Dialyse oder Transplantation wirkungsvoll.

Verlauf und Prognose: Am schlechtesten ist die Prognose bei Plasmozytom. Die mittlere Überlebenszeit bei primärer Amyloidose beträgt 12–15 Monate. Todesursachen sind Herz- und Nierenversagen sowie Infektionen.

6.3 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem Syndrom

Zu diesen Erkrankungen zählen **fokale GN** mit **lichtmikroskopisch** erkennbaren Nierenveränderungen bei **wenig ausgeprägter Symptomatik**.

Fokale GN führen zu **Hämaturie** und manchmal zu milder Proteinurie. Zu Ödemen oder starker Proteinurie kommt es im Allgemeinen nicht.

Zur **Abgrenzung** gegenüber anderen Ursachen für Hämaturie (Steine, Tumoren und Prostataerkrankungen) hilft die Frage nach braunem Urin und der Nachweis dysmorpher Erythrozyten.

Fokale GN finden sich bei **IgA-Nephritis, benigner Hämaturie** und **Alport-Syndrom**. Auch die Purpura Schoenlein-Henoch (S. 1398) tritt mit renalen IgA-Ablagerungen auf.

6.3.1 IgA-Glomerulonephritis

▶ Synonym.

Epidemiologie: Die IgA-Nephritis ist die häufigste glomeruläre Nierenerkrankung.

Ätiopathogenese: IgA-Nephritiden sind gelegentlich mit anderen Erkrankungen assoziiert (Tab. **I-6.5**). Gehäuft findet sich HLA-DR4.

Der Ursprung des sich ablagernden **immunkomplex** bildenden IgA ist nicht bekannt.

Entscheidend für die **sekundäre (AA-)Amyloidose** ist die erfolgreiche Behandlung der Grunderkrankung. Liegt ein familiäres Mittelmeerfieber zugrunde, dann ist Cholchizin eine wichtige Therapiesäule, allerdings nur vor Auftreten einer höhergradigen Niereninsuffizienz. In Einzelfällen wird über erfolgreiche Anti-Zytokin-Therapien berichtet (Anakinra, Infliximab, Etanercept). Zur Vemeidung oder Progressionsverlangsamung einer β_2-Mikroglobulin-Amyloidose ist einzig eine effektive Nierenersatztherapie mit adäquater Dialysedosis oder die erfolgreiche Nierentransplantation wirkungsvoll.

Verlauf und Prognose: Das Überleben der Patienten hängt von der Art der Amyloidose ab. Am schlechtesten ist nach wie vor die Prognose bei gleichzeitig bestehendem Plasmozytom.
Patienten, die an primärer Amyloidose leiden, weisen mittlere Überlebenszeiten von 12–15 Monaten auf. Haupttodesursachen sind Herz- und Nierenversagen sowie Infektionen oder das Fortschreiten eines Plasmozytoms.

6.3 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem Syndrom

Zu dieser Gruppe von Erkrankungen zählen v. a. **fokale Glomerulonephritiden**. Der Begriff „fokal" bezieht sich dabei auf die geringfügigen **lichtmikroskopisch** erkennbaren Veränderungen im Nierenbiopsat. Sie gehen mit einer **meist wenig ausgeprägten Symptomatik** einher und unterscheiden sich somit im klinischen Alltag von anderen Glomerulopathien.
Fokale GN zeigen sich typischerweise durch eine **Hämaturie**, die auch als Makrohämaturie in Erscheinung treten kann. Proteinurie kann vorkommen, erweist sich im Allgemeinen aber als mild. Befunde wie Ödeme oder ausgeprägte glomeruläre Proteinurie, die charakteristisch für ein nephrotisches Syndrom oder eine diffuse GN sind (hier zusätzlich signifikanter Bluthochdruck und Niereninsuffizienz), finden sich bei diesen fokalen Erkrankungen der Niere im Allgemeinen nicht.
Zur **Abgrenzung** gegenüber anderen renalen Erkrankungen, die mit Hämaturie in unterschiedlicher Ausprägung einhergehen können (Steine, Tumoren und Erkrankungen der Prostata), hilft als Hinweis auf glomeruläre Erkrankungen die Frage nach braun gefärbtem Urin, der Nachweis von dysmorphen Erythrozyten, vielleicht Erythrozytenzylindern und Proteinurie.
Fokale GN finden sich bei der **IgA-Nephritis, benigner Hämaturie** und dem **Alport-Syndrom**. Auch die Purpura Schoenlein-Henoch (S. 1398) als Form der allergischen Vaskulitis tritt mit renalen IgA-Ablagerungen wie bei IgA-Nephritis auf.
Manchmal zeigt sich auch beim SLE und bei postinfektiösen GN das Bild einer fokalen Nephritis, jedoch befallen diese Erkrankungen die Nieren i. d. R. sehr viel schwerer.

6.3.1 IgA-Glomerulonephritis

▶ Synonym. IgA-Nephropathie, Morbus Berger, mesangioproliferative GN vom Typ IgA

Epidemiologie: Die IgA-Nephritis ist die häufigste glomeruläre Nierenerkrankung überhaupt. Sie kann in jedem Alter auftreten, zumeist betrifft sie aber Patienten zwischen dem 10. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Auch wenn IgA-Nephritiden meist idiopathisch auftreten, sind sie gelegentlich assoziiert mit anderen Erkrankungen (Tab. **I-6.5**). Diese Pathomechanismen wurden bisher nicht restlos geklärt. Familiäre Häufungen fanden sich mit erhöhter Frequenz von HLA-DR4. Genetische Faktoren könnten den IgA-Metabolismus beeinflussen.
Bisher ist nicht eindeutig geklärt, woher das IgA stammt, das **Immunkomplexe** bildet, die sich in der Niere – vor allem im Mesangium (s. u.) – sowie in Hautkapillaren ablagern und das im Plasma erhöht ist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-6.5 Ätiologie der IgA-Glomerulonephritis

- idiopathisch (gelegentlich familiäres Auftreten)
- Leberzirrhose
- Lungenerkrankungen, disseminierte Tuberkulose
- Enteropathie bei Glutenunverträglichkeit, Dermatitis herpetiformis
- seronegative Arthritiden
- Mycosis fungoides.

I-6.5

Das abgelagerte IgA besteht zumeist aus polymerem IgA der Unterklasse IgA1. Es wird eine veränderte Synthese und ein fehlgesteuerter Metabolismus von IgA-Molekülen angenommen, als deren Ergebnis IgA-Immunkomplexe entstehen, die sich besonders im Mesangium ablagern. Es ist weder bekannt, warum diese IgA-Immunkomplexe besonders im Mesangium kumulieren, noch weshalb es zu einer proliferativ entzündlichen Reaktion des Mesangiums auf diese IgA-Immunkomplexe kommen kann. Es gibt lediglich Vermutungen, dass Nahrungsantigene und/oder Infektionen vielleicht das mukosaassoziierte Immunsystem derart beeinflussen, dass pathologische IgA-Immunkomplexe entstehen.
Sekundäre Formen der IgA-Nephropathie treten häufiger zusammen mit einer Leberzirrhose auf, wenn IgA nicht mehr ausreichend durch die Kupffer-Sternzellen der Leber eliminiert werden kann. Allerdings weisen viele Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung renale IgA-Ablagerungen auf, ohne dass es zu einer Nierenerkrankung käme. Die spezifischen Faktoren, die IgA renal pathogen werden lassen, sind unbekannt.

Die IgA-Immunkomplexe entstehen wahrscheinlich infolge einer veränderten Synthese und eines fehlgesteuerter Metabolismus von IgA-Molekülen.
Sekundäre Formen der IgA-Nephropathie treten häufiger zusammen mit einer Leberzirrhose auf.

Klinik: Symptom einer IgA-Nephritis kann eine **Makrohämaturie** sein. Oft fallen aber auch nur zufällig bei einer Routineuntersuchung des Urins Mikrohämaturie und Proteinurie auf. **Geringe oder fehlende klinische Beeinträchtigung** der betroffenen Patienten kann als typisch angesehen werden.
In seltenen Fällen verläuft eine IgA-Nephritis von vorneherein als schwere renale Erkrankung mit hohem Blutdruck, massiver Proteinurie und hohen Kreatininwerten, die auf eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz hinweisen. Die frühe Entwicklung eines nephrotischen Syndroms wurde für 5–10 % der Fälle beschrieben.

Klinik: Symptom einer IgA-Nephritis kann eine **Makrohämaturie** oder zufällig entdeckte Mikrohämaturie und Proteinurie sein. Die **klinische Beeinträchtigung** ist gering oder fehlt. Nur selten treten bei IgA-Nephritis hoher Blutdruck, Proteinurie und Niereninsuffizienz auf.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnestisch sollte nach wiederholt aufgetretener Makrohämaturie, ggf. vorausgegangenen Infekten der oberen Atemwege oder (seltener) einer Gastroenteritis gefragt werden. Makrohämaturien bei IgA-Nephropathien treten 1–3 Tage nach der Infektion auf. Längere zeitliche Abstände (7 Tage) sprechen eher für eine postinfektiöse GN.
IgA-Nephritis sollte als Verdachtsdiagnose gestellt werden, wenn Patienten mit Makro- oder Mikrohämaturie sowie Proteinurie auffallen. Häufig sind die Kreatininwerte im Plasma sowie der arterielle Blutdruck unauffällig. Erhöhte **Plasma-IgA-Spiegel** sind bei bis zu 50 % der Patienten nachweisbar. Weiterhin lassen sich zirkulierende Immunkomplexe, die IgA enthalten, beobachten. Ihre Konzentration korreliert in etwa mit der Krankheitsaktivität.
Normale Komplementspiegel von C 3 und C 4, fehlende diagnostische Hinweise auf eine Streptokokkeninfektion im Vorfeld oder eine unauffällige Familienanamnese lassen andere renale Erkrankungen mit gleichen Symptomen (z. B. membranoproliferative, postinfektiöse GN) unwahrscheinlicher werden. Fehlen Purpura, Abdominalschmerzen und Gelenkbeschwerden, kann auch eine Purpura Schoenlein-Henoch, bei der sich die renalen histologischen Befunde nicht von einer idiopathischen IgA-Nephritis unterscheiden, weitgehend ausgeschlossen werden.
Eine IgA-Nephritis lässt sich aber klinisch nicht immer ohne Weiteres von einer **benignen Hämaturie** unterscheiden, wenn sich nur eine glomeruläre Hämaturie mit Proteinurie von < 1 g/d feststellen lässt. Da die Prognose beider Erkrankungen im Allgemeinen günstig ist, muss die definitive Diagnose nur **bioptisch** gesichert werden bei Zeichen einer fortschreitenden Nierenerkrankung, hohen oder steigenden Kreatininwerten, schweren Proteinurien oder bei hohen Blutdruckwerten.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnestisch sollte nach Makrohämaturie, Atemwegs- und GIT-Infekten gefragt werden.

Häufig sind Kreatinin und Blutdruck unauffällig. Erhöhtes **Plasma-IgA** und zirkulierende Immunkomplexe können beobachtet werden.

Normales C 3 und C 4, fehlende Hinweise auf eine Streptokokkeninfektion und unauffällige Familienanamnese sprechen gegen andere renale Erkrankungen. Bei Purpura Schoenlein-Henoch sind Purpura, Abdominal- und Gelenkschmerzen zu erwarten.

Eine IgA-Nephritis lässt sich klinisch bei milder Proteinurie nicht klar von der **benignen Hämaturie** unterscheiden. Bei V. a. fortschreitende Nierenerkrankung wird die Diagnose **bioptisch** gesichert werden.

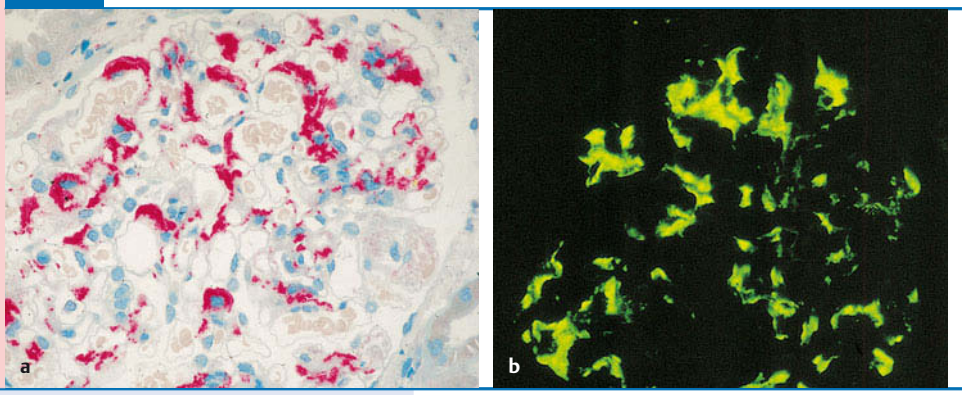
Histologie: Die definitive Diagnose wird über **Immunfluoreszenzfärbungen** gestellt. Typisch sind **IgA- und C 3-Ablagerungen** überwiegend **im Mesangium**. Im Gegensatz zu den meist vereinzelten (fokalen) Veränderungen in der Lichtmikroskopie, sind die Ablagerungen mithilfe der Immunfluoreszenz in allen Glomeruli sichtbar

Histologie: In der **Immunfluoreszenz** fallen **IgA- und C 3-Ablagerungen im Mesangium** aller Glomeruli auf (Abb. **I-6.6**). IgA-Ablagerungen sind nur bei IgA-Nephritis und Purpura

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-6.6 IgA-Nephritis



a **Lichtmikroskopisch** sichtbare IgA-Ablagerungen im glomerulären Mesangium (Immunhistologie, APAAP-Methode). (aus: Kuhlmann U., Walb D., Böhler J., Luft F. C.: Nephrologie, Thieme; 2015)

b Intensive mesangiale IgA-Ablagerungen in der **Immunfluoreszenz**. (aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

(Abb. **I-6.6**). IgA-Ablagerungen sind nur bei der IgA-Nephritis und der histologisch nicht davon zu unterscheidenden Purpura Schoenlein-Henoch so prominent.

Therapie: Die **optimale Blutdruckeinstellung** mit ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptoren-Blockern ist wichtig. Ggf. werden Statine gegeben. Bei rascher Nierenfunktionsverschlechterung kann eine **immunsuppressive Therapie** mit Steroiden notwendig werden. Bei RPGN-Verlauf (S. 923) werden Steroide und Cyclophosphamid kombiniert.

Therapie: Die Patienten werden mit ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptoren-Blockern behandelt, da eine **optimale Blutdruckeinstellung** außerordentlich wichtig ist. Die Gabe von Statinen sollte erwogen werden. Bei rascher Nierenfunktionsverschlechterung und persisitierender Proteinurie trotz optimierter Blutdruckeinstellung unter maximaler Angiotensin-II-Blockade kann die Indikation zu einer **immunsuppressiven Therapie** gestellt werden. Leider gibt es keine Studien, die so aussagekräftig wären, dass sich aus ihnen eindeutige Empfehlungen für eine optimale Therapie der IgA-Nephropathie ableiten ließen. Zumeist spielen Steroide die wichtigste Rolle, wobei z. T. eine sog. Prednison-Stoßtherapie (1 g/d für 3 d alle 2 Monate) mit einer kontinuierlichen Therapie (0,5 mg/kg) über 6 Monate kombiniert wird. Patienten mit einem RPGN-Verlauf (S. 923) der IgA-Nephritis sollten eine Kombinationstherapie mit Steroiden und Cyclophosphamid als monatliche Stoßtherapie über 3–6 Monate erhalten.

Verlauf und Prognose: IgA-Nephritiden verlaufen **häufig gutartig. Prognostisch ungünstig** sind die frühe Entwicklung eines nephrotischen Syndroms, hoher Blutdruck, hohes Kreatinin und schwere Proteinurien. RPGN-Verläufe (S. 923) sind selten.

Verlauf und Prognose: IgA-Nephritiden verlaufen **häufig gutartig**, auch wenn wiederkehrende Episoden einer Makrohämaturie oder eine persistierende Mikrohämaturie über Jahre auftreten können. Allerdings finden sich auch schwere Verläufe. **Prognostisch ungünstig** sind die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms im frühen Krankheitsverlauf, hohe Blutdruckwerte, zu Beginn hohes oder steigendes Kreatinin sowie schwere Proteinurien (> 1 g/d). Selten finden sich perakute Verläufe mit rascher Nierenfunktionsverschlechterung, s. RPGN (S. 923).
Ca. 10 % der Patienten werden nach 10 Jahren und 20 % nach 20 Jahren dialysepflichtig. Weitere 20–30 % aller Patienten leiden nach 20 Jahren an einer Nierenfunktionseinschränkung, sodass diese Patienten ebenfalls gefährdet sind für terminales Nierenversagen.

6.3.2 Benigne Hämaturie

Ätiopathogenese: Benigne Hämaturien treten meist sporadisch auf. Häufig sind virale Infektionen vorausgegangen.

6.3.2 Benigne Hämaturie

Ätiopathogenese: Benigne Hämaturien treten zumeist sporadisch auf. Virale Infektionen gehen sehr häufig den Phasen mit Hämaturie voraus, dennoch kann bisher nicht erklärt werden, warum diese Infektionen dann bei manchen Patienten zu vermehrter Ausscheidung von Erythrozyten führen.

Klinik und Diagnostik: Es kommt zu **Makro-** oder **Mikrohämaturie**. Blutdruck, Kreatinin, eGFR und Komplement sind normal. Die Eiweißausscheidung liegt < 1 g/d.

Isolierte Hämaturie rechtfertigt keine Nierenbiopsie.

Therapie, Verlauf und Prognose: Regelmäßig sollten nephrologische Untersuchungen und Nierenwertkontrollen durchgeführt werden. Die Langzeitprognose ist exzellent.

Klinik und Diagnostik: Die Symptomatik ähnelt derjenigen bei IgA-Nephritis: Entweder kommt es zu wiederholten Episoden von **Makrohämaturie** (nach Infektionen der oberen Atemwege sowie manchmal auch nach schwerer körperlicher Belastung) oder zur asymptomatischen **Mikrohämaturie.** Blutdruck, Plasmakreatinin und eGFR sowie Plasmakomplementwerte liegen im Normbereich. Die Eiweißausscheidung liegt < 1 g/d. Isolierte Hämaturie ohne weitere klinische Zeichen einer Niereninsuffizienz sowie fehlende Progredienz rechtfertigen im Allgemeinen keine Nierenbiopsie.

Therapie, Verlauf und Prognose: Patienten mit benigner Hämaturie sollten in regelmäßigen Abständen nephrologisch untersucht und ihre Nierenfunktionswerte kontrolliert werden. Bei exzellenter Langzeitprognose werden weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen aber nur in Einzelfällen mit Nierenfunktionsverschlechterung nötig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.3.3 Alport-Syndrom

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Das Alport-Syndrom ist eine seltene, erbliche, progredient verlaufende Nephropathie, deren Prävalenz nicht genau bekannt ist (Prävalenz bei terminal niereninsuffizienten Erwachsenen ca. 0,2 %). Es betrifft in 80 % Männer.

Die krankhaften Veränderungen, die neben der Niere auch Ohr und Auge betreffen, treten auf, da in diesen Organen pathologische Basalmembranen gebildet werden. Bisher sind 50 verschiedene Mutationen bekannt, die zu Defekten der α-Kette des Typ-IV-Kollagens in den betreffenden Basalmembranen führen.

Je nach Ort der Mutation sind an betroffenen Familien **verschiedene Erbgänge** nachgewiesen worden:

- in ca. 80 % d. F. X-chromosomal-dominanter Erbgang
- in ca. 10 % d. F. autosomal-rezessiver Erbgang
- in ca. 10 % d. F. muss von einer Neumutation ausgegangen werden.

Sehr selten liegt dem Alport-Syndrom ein autosomal-dominanter Erbgang zugrunde.

Die Häufigkeit des X-chromosomal-dominanten Erbgangs erklärt, dass Frauen einen meist weitaus milderen Verlauf des Alport-Syndroms zeigen.

Ungeklärt bleibt damit immer noch die Frage, warum es bei veränderter Basalmembran schließlich zu Nephrosklerose mit terminaler Niereninsuffizienz kommen kann. Als eine wahrscheinliche Möglichkeit wird diskutiert, dass Defekte des Typ-IV-Kollagens glomeruläre Basalmembranen empfänglicher für hämodynamische Schäden werden lassen, die immer von entzündlichen Prozessen begleitet werden, die betroffenen Glomeruli gehen schließlich zugrunde. Die verbliebenen funktionstüchtigen Glomeruli müssen zusätzlich zur Schädigung ihrer Basalmembran einer nun einsetzenden Hyperperfusion standhalten. Die Sklerosierung der zunächst noch arbeitenden Glomeruli beschleunigt sich dadurch immer mehr, ständig fallen weitere Glomeruli aus, bis es schließlich zu terminalem Nierenversagen mit Urämie kommt.

Klinik und Diagnostik: Die ersten Veränderungen an der **Niere** unterscheiden sich nicht von denen anderer fokaler Nephritiden: rekurrente Makrohämaturie oder lange unentdeckte Mikrohämaturie mit milder Proteinurie. Blutdruck, Plasmakreatinin, eGFR und Serumkomplementspiegel erweisen sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufig als normal.

Neben der erblichen Nephritis, die gelegentlich auch isoliert auftreten kann, finden sich als Zeichen der extrarenalen Beteiligung **Schwerhörigkeit** und an den **Augen** ein Lenticonus anterior, Katarakte sowie gelegentlich weißliche perimakuläre Läsionen der Retina.

> ► Merke. Die Kombination von Hämaturie und Schwerhörigkeit sollte insbesondere bei männlichen Patienten den V. a. ein Alport-Syndrom lenken.

Die verschiedenen Organmanifestationen müssen aber nicht gleichzeitig auftreten. Hörschädigungen können, wie auch eine Mikrohämaturie, bereits in der Kindheit bestehen, werden aber häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert. Zur Indikation einer Nierenbiopsie (S. 874).

Histologie: Lichtmikroskopisch finden sich nur fokale mesangiale Hyperzellularität und mesangiale Matrixvermehrung. Besteht die Erkrankung länger, entwickeln sich eine glomeruläre Sklerose und tubuläre Atrophie. Elektronenmikroskopisch erscheint die Basalmembran in Längsrichtung aufgesplittert. Zwischen den aufgesplitterten Anteilen finden sich hellere Areale: → **netzartig aufgesplittertes Aussehen der Basalmembran** (Abb. **I-6.7**).

Therapie: Eine kausale Therapie des Alport-Syndroms gibt es nicht. Allerdings hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass **Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems** wie ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptoren-Blocker die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens hinauszögern können, da sie die intraglomerulären Drücke senken und begleitende Entzündungsprozesse sowie Sklerosierungsvorgänge mildern.

Kommt es zu einem terminalen Nierenversagen, besteht außer der Hämodialyse die Möglichkeit einer **Nierentransplantation**: In der transplantierten Niere kann die Erkrankung nicht wieder auftreten, da deren glomeruläre Basalmembran keine Auffälligkeiten aufweist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.3.3 Alport-Syndrom

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Das Alport-Syndrom ist eine seltene, erbliche Nephropathie (Prävalenz bei terminal niereninsuffizienten Erwachsenen ca. 0,2 %). Es betrifft in 80 % Männer.

Die Veränderungen von Niere, Ohr und Auge sind auf Defekte des Typ-IV-Kollagens in Basalmembranen zurückzuführen.

Verschiedene Erbgänge wurden nachgewiesen:

- X-chromosomal-dominant (80 %)
- autosomal-rezessiv (10 %)
- Neumutation (10 %).

Aufgrund des X-chromosomal-dominanten Erbgangs ist der Verlauf bei Frauen milder.

Ungeklärt bleibt, warum es bei veränderter Basalmembran schließlich zu Nephrosklerose mit terminaler Niereninsuffizienz kommt.

Klinik und Diagnostik: Die ersten Veränderungen an der Niere sind unspezifisch (Makro- oder Mikrohämaturie mit milder Proteinurie). Blutdruck und Blutwerte sind zu Beginn häufig normal.

Extrarenal finden sich **Schwerhörigkeit** und an den **Augen** Lenticonus anterior und Katarakt.

► Merke.

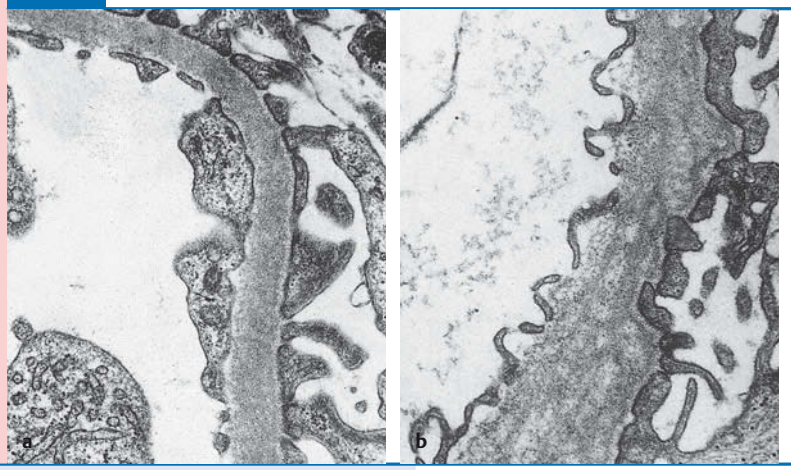
Die verschiedenen Organmanifestationen müssen nicht gleichzeitig auftreten. Zur Indikation einer Nierenbiopsie (S. 874).

Histologie: Neben fokaler mesangialer Hyperzellularität und Matrixvermehrung entwickeln sich später eine glomeruläre Sklerose und tubuläre Atrophie. Elektronenmikroskopisch: **netzartig aufgesplittertes Aussehen der Basalmembran** (Abb. **I-6.7**).

Therapie: Eine kausale Therapie des Alport-Syndroms gibt es nicht. **Hemmstoffe des RAAS** können die Entwicklung eines Nierenversagens hinauszögern.

Bei terminalem Nierenversagen kommen Dialyse oder **Transplantation** zum Einsatz.

I-6.7 Alport-Syndrom



Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Basalmembranen glomerulärer Kapillaren:

a **Normalbefund** mit homogen erscheinender Basalmembran.

b Netzartig aufgesplittete Basalmembran einer **Alport-Niere**.

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

Verlauf und Prognose: Der Verlauf kann bisher nicht nachhaltig beeinflusst werden.

Meistens entwickeln sich ein nephrotisches Syndrom bis zur **terminalen Niereninsuffizienz**, Bluthochdruck und Schwerhörigkeit.

6.4 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem und nephrotischem Syndrom

Diffuse Verlaufsformen der GN zeigen Zeichen des nephrotischen (S. 878) und nephritischen Syndroms (S. 880).

Meist sind die Komplementspiegel erniedrigt. Histologisch sieht man schwere Veränderungen. Vaskulitiden und schwere interstitielle Nephritiden können ähnliche Symptome zeigen.

6.4.1 Postinfektiöse Glomerulonephritis

Infolge bestimmter Infektionen kann eine diffuse Glomerulonephritis auftreten. Wichtigste Erreger sind **β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A** (S. 916).

Poststreptokokken-Glomerulonephritis

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Möglicherweise lösen nur bestimmte A-Streptokokken-Typen eine GN aus.

Die Pathogenese ist nicht genau verstanden. Renale Antigenablagerungen oder kreuzreagierende Antikörper könnten eine Rolle spielen.

Verlauf und Prognose: Der Verlauf kann bisher nicht nachhaltig beeinflusst werden. Männliche Patienten sind häufiger, früher und schwerer von der Erkrankung betroffen als Frauen:
Bei den meisten Betroffenen entwickelt sich ein nephrotisches Syndrom mit arterieller Hypertonie sowie progredienter Schwerhörigkeit, die häufig zu völliger Ertaubung führt. Bei Männern kommt es so gut wie immer zur **terminalen Niereninsuffizienz**. Betroffene Frauen sind meistens älter als 45 Jahre, bevor sich eine Urämie entwickelt.

6.4 Glomerulopathien mit überwiegend nephritischem und nephrotischem Syndrom

Diffuse Verlaufsformen der Glomerulonephritiden zeigen Zeichen des nephrotischen Syndroms (S. 878), z. B. Ödeme mit manchmal schwerer Proteinurie, und des nephritischen Syndroms (S. 880), z. B. Hypertonie und nephritisches Sediment mit Akanthozyten und Erythrozytenzylindern.
Die meisten glomerulären Erkrankungen dieser Gruppe gehen mit erniedrigten Komplementspiegeln einher. Histologisch sieht man bei diesen Erkrankungen schon lichtmikroskopisch schwere Veränderungen wie ausgeprägte Zellproliferationen in allen Glomeruli. Nicht glomeruläre Erkrankungen der Niere, die ähnliche klinische Symptome zeigen, sind Vaskulitiden und manchmal schwere Verläufe einer interstitiellen Nephritis.

6.4.1 Postinfektiöse Glomerulonephritis

Nach einer Latenzperiode kann als Folgeerkrankung bestimmter Infektionen eine diffuse Glomerulonephritis auftreten. Wichtigste Erreger sind in diesem Zusammenhang **β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A** (S. 916), manchmal auch Streptococcus pneumoniae. Im Rahmen bakterieller Endokarditiden, infizierter ventrikuloatrialer Shunts und viszeraler Abszesse treten gelegentlich ebenfalls Glomerulonephritiden auf.

Poststreptokokken-Glomerulonephritis

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Von den in diesem Zusammenhang relevanten β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A lösen möglicherweise nur bestimmte Typen eine postinfektiöse GN aus (z. B. Typ 12 im Rahmen von Pharyngitiden und Typ 49 bei Pyodermie).
Die genauen Mechanismen, über die es zur glomerulären Erkrankung kommt, sind nicht genau verstanden. Einerseits könnten direkte renale Ablagerungen von Streptokokkenantigen eine Rolle spielen. Andererseits ließ sich zeigen, dass Antikörper gegen Streptokokkenantigen mit Bestandteilen der glomerulären Basalmembran kreuzreagieren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► **Merke.** Postinfektiöse Glomerulonephritiden sind nicht durch den jeweiligen Erreger direkt, sondern durch nachfolgende Immunreaktionen bedingt.

► **Merke.**

Klinik: Typischerweise finden sich eine akute Makrohämaturie („colafarbener Urin"), Oligurie, periorbitale und Unterschenkelödeme. Selten beklagen die Patienten Flankenschmerzen, wenn es bei schneller Nierenschwellung zu Kapselspannung kommt. Eine arterielle Hypertonie mit Herzinsuffizienz, die sich primär über ausgeprägte Salz- und Wasserretention bei niedriger GFR entwickelt, kann den Verlauf der Erkrankung verschlimmern. Hochdruckkrisen führen manchmal zu Enzephalopathie mit Lethargie und Verwirrtheitszuständen.

Klinik: Typisch sind Makrohämaturie, Oligurie, periorbitale und Unterschenkelödeme. Manchmal werden Flankenschmerzen beklagt. Hochdruckkrisen durch Salz- und Wasserretention bei niedriger GFR können zu Enzephalopathie führen.

Diagnostik: In der **Anamnese** sollte nach Hinweisen auf eine vorangehende Streptokkeninfektion gefragt werden, wobei zwischen dem Beginn der akuten Infektion und den ersten Zeichen einer Nierenerkrankung typischerweise eine Latenzzeit von 10 Tagen (nach Pharyngitis) bis 20 Tagen (nach Pyodermie) liegt. Eine wesentlich kürzere Latenzphase (ca. 5 Tage) spricht eher für eine IgA-Nephritis oder die Exazerbation einer chronischen Niereninsuffizienz über eine Entzündung mit Streptokokken oder anderen Erregern.

Diagnostik: In der **Anamnese** sollte nach Infektionen gefragt werden, wobei zwischen Infektion und Nierenerkrankung eine Latenzzeit von 10–20 Tagen liegt. Eine wesentlich kürzere Latenzphase spricht eher für eine IgA-Nephritis.

Labordiagnostisch weisen die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen erhöhten Serumkreatininwert, erniedrigte eGFR und erhöhte Harnstoffspiegel auf. Weiterhin ist als Folge einer heftigen Stimulation des Komplementsystems im Serum **C 3 erniedrigt**. Schließlich lassen sich erhöhte Titer von Rheumafaktoren und Kryoglobulinen nachweisen.

Labordiagnostisch sind bei Erstdiagnose Kreatinin und Harnstoff meist erhöht und die eGFR erniedrigt. Das **C 3** im Serum ist **erniedrigt**, Rheumafaktoren und Kryoglobuline sind nachweisbar.

Die Diagnose einer Streptokokkeninfektion sollte erhärtet werden, indem neben den Antistreptolysintitern (**ASO**), die sich als oft weniger spezifisch erwiesen, auch **Anti-DNAase-B-Titer** bestimmt werden. Abstriche (z. B. vom Rachen) bleiben häufig ergebnislos, nicht zuletzt, da die meisten Patienten zuvor schon mit Antibiotika behandelt wurden.

Zur Diagnose einer Streptokokkeninfektion sollten Antistreptolysin (**ASO**) und **Anti-DNAase-B** bestimmt werden.

Im **Urin** findet sich ein **nephritisches Sediment** mit **Proteinurie**, die so ausgeprägt sein kann, dass es zu einem nephrotischen Syndrom kommt. Weiterhin zeigt sich häufig eine Pyurie, die nicht nur auf einen begleitenden Harnwegsinfekt hinweisen kann, sondern vielmehr auf die erhebliche Infiltration der Glomeruli mit neutrophilen Zellen zurückzuführen sein dürfte.

Im **Urin** findet sich ein **nephritisches Sediment** mit **Proteinurie** und häufig auch Pyurie.

Auch wenn eine Nierenpunktion bei „klassischer" postinfektiöser GN nicht immer für zwingend indiziert gehalten wird, lässt sich darüber die definitive Diagnose stellen.

Zur Diagnosesicherung kann eine Punktion durchgeführt werden.

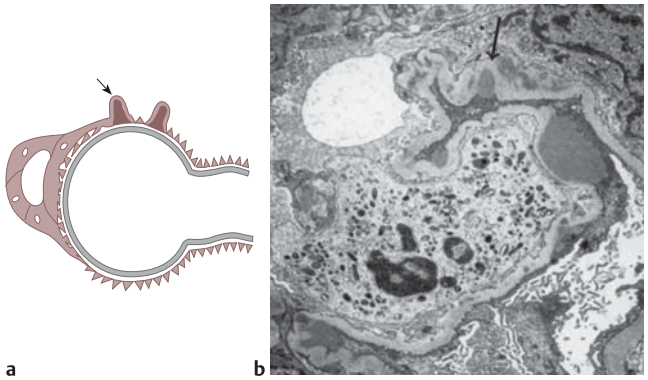
Histologie: In der Lichtmikroskopie sieht man diffuse Proliferationen von Endothel- und Mesangialzellen mit eingewanderten Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, die zur Einengung oder manchmal zum völligen Verschluss der Glomeruluskapillaren führen. In der Elektronenmikroskopie zeigen sich charakteristische **subepitheliale Ablagerungen** in den Kapillarschlingen (Abb. **I-6.8**).

Histologie: Man sieht diffuse Zellproliferationen und Makrophagen, die die Glomeruluskapillaren verlegen. Elektronenmikroskopisch zeigen sich **subepitheliale Ablagerungen** (Abb. **I-6.8**).

Therapie: Die Behandlung dieser Glomerulonephritis besteht aus **supportiven Maßnahmen**. Neben Bettruhe sowie salz- und eiweißarmer Ernährung sollten **Schleifendiuretika** gegeben werden, da Volumenbelastung als Hauptgrund für Ödeme und

Therapie: Neben **supportiven Maßnahmen** werden **Schleifendiuretika** gegeben. Die Hämodialyse ist nur bei schwerer Funktionseinschränkung notwendig.

I-6.8 Poststreptokokken-Glomerulonephritis



a Schematische Darstellung der pathologischen Befunde bei Poststreptokokken-GN: subepitheliale Ablagerungen, die zur Bildung kleiner „Höcker" führen (Pfeil).
b Elektronenmikroskopische Darstellung der subepithelialen „höckerigen" Ablagerungen (Pfeile). (aus: Kuhlmann U., Walb D., Böhler J., Luft F. C.: Nephrologie, Thieme; 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Eine **Antibiose** ist indiziert, kann jedoch postinfektiöse Glomerulonephritiden nicht verhindern. **Spezifische Maßnahmen gibt es nicht**.

Bluthochdruck angesehen wird. Die Hämodialyse wird nur manchmal bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung notwendig.
Eine angemessene (streptokokkenwirksame) **Antibiose** über 10–14 Tage ist indiziert, um die ursächliche Entzündung zu behandeln und auszuheilen. Allerdings kann eine antibiotische Behandlung nicht verhindern, dass sich postinfektiöse Glomerulonephritiden bei Patienten mit entsprechender Disposition entwickeln. **Spezifische Maßnahmen**, um die renale Erkrankung zu behandeln, **gibt es nicht**. Weder Kortikoide noch Immunsuppressiva oder Antikoagulanzien erwiesen sich als hilfreich.

Verlauf und Prognose: Die Nierenfunktion erholt sich im Allgemeinen nach 2–6 Wochen.

Verlauf und Prognose: Die Nierenfunktion bei postinfektiösem Geschehen beginnt sich bereits nach 2 Wochen wieder zu erholen, die Komplementspiegel zeigen im Allgemeinen nach 6 Wochen wieder Normalwerte.

▶ Merke.

▶ Merke. Wichtig sind engmaschige Gewichts- und Laborkontrollen (Kreatininbestimmung mind. 2-mal pro Woche). Bei Anstieg des Kreatinins muss eine RPGN durch Nierenbiopsie ausgeschlossen werden.

Erwachsene entwickeln häufiger als Kinder ausgeprägte Niereninsuffizienzen und nephrotisches Syndrom. Nach postinfektiöser GN sollten regelmäßige Kontrollen zur Erfassung von Bluthochdruck, Ödemen, Proteinurie und hohen Kreatininwerten erfolgen.

Anders als bei Kindern kann diese Erkrankung bei Erwachsenen nicht als nur benigne angesehen werden, nicht zuletzt, da Erwachsene viel häufiger an schweren Verläufen mit ausgeprägter Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom leiden. Selbst Patienten, deren Nierenfunktion sich vollständig erholt, können Jahre später noch Hypertonie und schwere Proteinurien mit fortschreitender Niereninsuffizienz entwickeln. Daher sollten nach postinfektiöser GN regelmäßige Kontrollen durch den Hausarzt erfolgen, um bei Entwicklung von Bluthochdruck, Ödemen, Proteinurie oder steigenden Serumkreatininwerten einem Nephrologen vorgestellt zu werden.

Postinfektiöse GN bei bakterieller Endokarditis und infiziertem ventrikuloatrialem Shunt

Ätiopathogenese: Haupterreger sind Staph. aureus und Strep. viridans bei Endokarditis und Staph. epidermidis bei infiziertem Shunt.

Postinfektiöse GN bei bakterieller Endokarditis und infiziertem ventrikuloatrialem Shunt

Ätiopathogenese: Unter diesen speziellen Bedingungen sind meist Staphylococcus aureus und Streptococcus viridans bei akuter und subakuter Endokarditis und Staphylococcus epidermidis bei infiziertem Shunt für die Nierenerkrankung verantwortlich.
Die primäre Schädigung der Glomeruli geht von zirkulierenden Immunkomplexen aus.

Die glomeruläre Schädigung geht von zirkulierenden Immunkomplexen aus.

Klinik: Meist treten Endokarditissymptome auf (Schwäche, Fieber, Herzgeräusche, Hepatosplenomegalie). Renale Befunde und pathologisches Bild ähneln der klassischen Poststreptokokken-GN.

Klinik und Diagnostik: Die meisten Patienten stellen sich mit Symptomen und Befunden vor, die typisch für Endokarditis (oder Shunt-Infektion) sind, wie Schwäche, Fieber, neu aufgetretene Herzgeräusche und Hepatosplenomegalie. Die renalen Befunde ähneln denen bei Poststreptokokken-GN, allerdings finden sich – ohne dass es dafür eine gute Erklärung gäbe – seltener Ödeme und arterielle Hypertonie. Das pathologische Bild unterscheidet sich nicht von dem bei der klassischen Poststreptokokken-GN.

Therapie und Prognose: Wichtig sind Antibiotikagabe und chirurgische Entfernung infizierter Shunts. Die Prognose ist schlechter als bei Poststreptokokken-GN.

Therapie und Prognose: Am wichtigsten in der Therapie erwiesen sich eine ausreichende Antibiotikatherapie und eine chirurgische Entfernung infizierter ventrikuloatrialer Shunts. Insgesamt muss die Prognose deutlich schlechter als bei der Poststreptokokken-GN angesehen werden.

6.4.2 Membranoproliferative Glomerulonephritis

6.4.2 Membranoproliferative Glomerulonephritis

▶ Synonym.

▶ Synonym. mesangiokapilläre Glomerulonephritis

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Die seltene Erkrankung tritt im 8.–30. Lj. auf. Assoziierte Erkrankungen zeigt Tab. **I-6.6**.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Diese seltene renale Erkrankung tritt zumeist zwischen dem 8. und 30. Lebensjahr auf. Es lässt sich im Allgemeinen keine Ursache finden, allerdings zeigen manche Erkrankungen eine Assoziation mit dieser Nierenerkrankung (Tab. **I-6.6**).
Die Pathogenese des Leidens ist nach wie vor sehr schlecht verstanden. In der überwiegenden Zahl der Fälle dürften Ablagerungen von **Immunkomplexen** für die Krankheit verantwortlich sein.

Die Pathogenese ist schlecht verstanden. Ablagerungen von **Immunkomplexen** spielen eine Rolle.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-6.6 Ätiologie einer membranoproliferativen Glomerulonephritis

- idiopathisch (gelegentlich familiäres Auftreten)
- gemischte Kryoglobulinämie
- Hepatitis B, C
- viszerale Abszesse.
- Pharyngitis
- Heroin-Missbrauch
- malignes Melanom
- chronische Transplantatabstoßung.

Klinik: Patienten mit membranoproliferativer GN weisen eine breite Mischung von Symptomen des nephrotischen und nephritischen Syndroms auf, deren Ausprägung abhängig davon ausfällt, wie sehr die Glomeruli geschädigt wurden. Idiopathische membranöse Glomerulonephritiden beeinträchtigen das Allgemeinbefinden der Patienten allerdings oft nur wenig.
Meist fallen die Patienten in folgenden Zusammenhängen auf:

- Entwicklung von ausgeprägten Ödemen im Rahmen eines nephrotischen Syndroms (S. 878)
- Makrohämaturie, Mikrohämaturie, Ödeme treten oftmals mit erhöhten Blutdruckwerten auf oder es kommt immer wieder zu Makrohämaturien, nachdem die Patienten eine Pharyngitis durchgemacht hatten (ähnlich wie bei IgA-Nephritis oder benigner Hämaturie).
- Bestehen keine weiteren Symptome, findet sich zufällig eine Mikrohämaturie.

Diagnostik: Anamnestisch sind Hinweise auf Infektionen in der Vorgeschichte von großer Bedeutung. In manchen Fällen wurden bereits die in Tab. **I-6.6** genannten Erkrankungen vordiagnostiziert.
Labordiagnostisch sind erhöhte Kreatininwerte, eingeschränkte eGFR und angestiegene Harnstoffwerte Folgen der Niereninsuffizienz, aber unspezifische Parameter. Eine **Hypokomplementämie** muss hinzukommen. Die Diagnose wird über eine Nierenbiopsie gesichert.

Histologie: In über 80 % der Fälle ist lichtmikroskopisch eine diffuse mesangiale Zellvermehrung mit Zunahme der mesangialen Matrix sichtbar. Charakteristischerweise findet sich bei dieser Erkrankung mesangiales Zytoplasma, das sich zwischen Basalmembran und Endothelzellen schiebt. Das führt dazu, dass sich in diesen Bereichen neues membranartiges Material ablagert. Die **Kapillarwände** erscheinen dadurch **doppelkonturiert** (Abb. **I-6.9a**).
Elektronenmikroskopisch können über das Ablagerungsmuster der Immunkomplexe insgesamt 3 Typen unterschieden werden (Tab. **I-6.7**, Abb. **I-6.9**), bei denen auch das Komplementsystem unterschiedlich aktiviert wird.

I-6.6

Klinik: Symptome des nephrotischen und nephritischen Syndroms treten kombiniert auf.
Die Patienten entwickeln:

- ausgeprägte Ödeme (S. 878),
- Hämaturie, Ödeme und Bluthochdruck,
- Pharyngitiden.

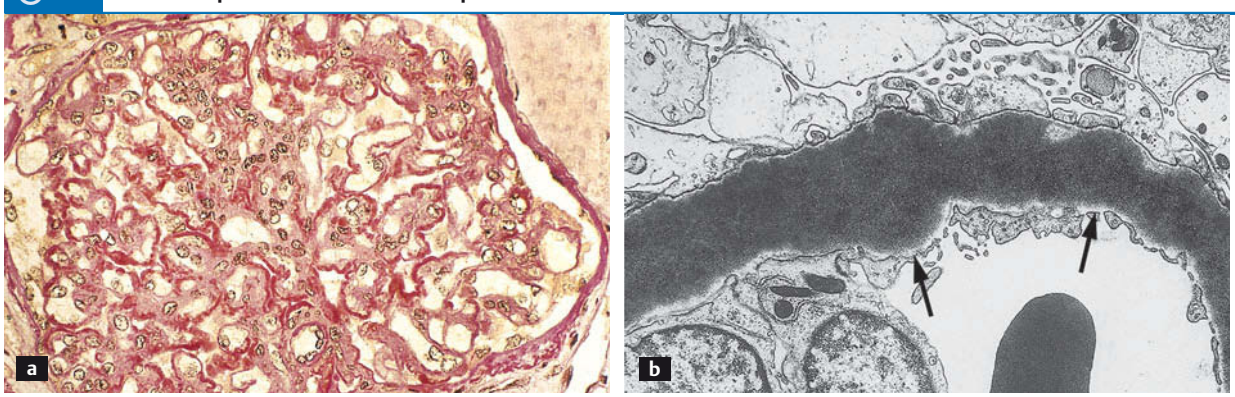
Diagnostik: Anamnestisch werden Infektionen und die in Tab. **I-6.6** genannten Erkrankungen eruiert.

Im **Labor** fallen hohes Kreatinin und Harnstoff, eine niedrige eGFR und **Hypokomplementämie** auf. Diagnosesichernd ist die Nierenbiopsie.

Histologie: Neben mesangialer Zell- und Matrixvermehrung findet sich Zytoplasma zwischen Basalmembran und Endothelzellen. Die **Kapillarwände** erscheinen **doppelkonturiert** (Abb. **I-6.9a**).

Elektronenmikroskopisch werden 3 Typen unterschieden (Tab. **I-6.7**, Abb. **I-6.9**).

I-6.9 Membranoproliferative Glomerulonephritis



a **Lichtmikroskopisch** sind die Kapillarwände unregelmäßig plump verdichtet und zeigen die typische Doppelkonturierung. Sie entsteht, wenn sich Mesangialzellen zwischen Basalmembran und Endothel schieben, was zu Neuablagerung von basalmembranartigem Material in diesen Bereichen führt (Elastica-van-Gieson-Färbung).
b In der Lamina densa der Basalmembran sind beim Typ II **elektronenmikroskopisch** elektronendichte Ablagerungen nachweisbar (Pfeile).

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-6.7 Formen einer membranoproliferativen Glomerulonephritis

Typ	Lokalisation der Immunkomplexe in der Elektronenmikroskopie	Aktivierung des Komplementsystems
I (häufigste Form)	mesangial und subendothelial	normale Kaskade
II (Kinder)	mesangial und dichte intramembranöse Ablagerungen („dense deposit disease“)	direkte Aktivierung von C 3 über C 3-Nephritis-Faktor*
III	mesangial, subendothelial und subepithelial	direkte Aktivierung von C 3 über C 3-Nephritis-Faktor*

* Zirkulierender IgG-Antikörper, der an C 3bBb bindet und somit dessen enzymatische Deaktivierung mit der Folge eines ungehinderten C 3-Abbaus verhindert.

Therapie: Abgesehen von ACE-Hemmern, AT_1-Rezeptoren-Blockern, Statinen und Diuretika werden Glukokortikoide zur **Immunsuppression** und Azetylsalizylsäure mit Dipyridamol zur **Thrombozytenaggregationshemmung** eingesetzt.

Therapie: Lässt sich eine auslösende Grunderkrankung diagnostizieren, so steht deren erfolgreiche Therapie ganz im Vordergrund, um eine Remission der Glomerulonephritis zu erreichen. Ansonsten stehen neben der unspezifischen Behandlung mit ACE-Hemmern, AT_1-Rezeptoren-Blockern, Statinen und Diuretika zwei wesentliche Therapieprinzipien zur Verfügung:

- **Immunsuppression:** Hier haben Glukokortikoide den höchsten Stellenwert, zu anderen zytotoxischen Therapien (Cyclophosphamid, Mycophenolat, Rituximab) gibt es wenig Erfahrungen.
- **Thrombozytenaggregationshemmung:** Die Kombination von Azetylsalizylsäure mit Dipyridamol kann zumindest den kurzfristigen Verlauf positiv beeinflussen.

Verlauf und Prognose: Meist schreitet die Niereninsuffizienz fort. Nach 10 Jahren sind 50 % der Patienten dialysepflichtig.

Verlauf und Prognose: Die meisten Patienten mit membranoproliferativer Nierenerkrankung müssen mit einer fortschreitenden Niereninsuffizienz rechnen. Da sich zudem die Therapie dieser Erkrankung nach wie vor als schwierig erweist, ist nach 10 Jahren etwa die Hälfte der betroffenen Patienten dialysepflichtig.

6.4.3 Lupusnephritis

6.4.3 Lupusnephritis

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Bei **75 % der Patienten mit SLE** (S. 1375) äußert sich eine Lupusnephritis zumeist im ersten Jahr der Erkrankung. Glomeruläre und tubuläre Schäden treten auf.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes = SLE (S. 1375) finden sich außerordentlich häufig Nierenerkrankungen. Klinische Anzeichen einer Lupusnephritis wie Nierenfunktionsveränderungen und krankhafte Urinbefunde (Proteinurie, dysmorphe Erythrozyten) lassen sich bei **75 % der Patienten mit SLE** nachweisen. Eine Lupusnephritis tritt meistens im ersten Jahr der Erkrankung auf, obgleich auch mehrere Jahre vergehen können, bis Veränderungen an der Niere auftreten. Manchmal erweist sich auch nur die Niere als betroffen. Glomeruläre Schäden können von tubulären Veränderungen begleitet sein.

Es kommt auch zu Übergängen zwischen den verschiedenen Formen der Lupusnephritis (Tab. **I-6.8**).

Bei bis zu 40 % der Patienten kommt es zu Übergängen zwischen den insgesamt 6 verschiedenen Formen der Lupusnephritis (Tab. **I-6.8**). Gutartige mesangiale Formen können in schwere diffus proliferative GN übergehen, die sich unter Therapie wieder zu mesangialen oder membranösen Erkrankungen rückbilden können.

Das **Komplementsystem** wird aktiviert, **DNA-anti-DNA-Komplexe** lagern sich in den Glomeruli ab und es bilden sich **kapilläre Thromben**.
Medikamente wie β-Rezeptoren-Blocker, Hydralazin und Methyldopa können eine Lupusnephritis induzieren.

Neben einer **Aktivierung des Komplementsystems** kommt es zur **Ablagerung von DNA-anti-DNA-Komplexen** in den Glomeruli. Sie stellt eine wichtige Primärveränderung dar, die zur Entwicklung der renalen Erkrankung führt. Membranöse Nephropathien entstehen, wenn relativ kleine Immunkomplexe, deren Entstehung unklar ist, die Basalmembran der Glomeruluskapillare durchdringen, um subepithelial abgelagert zu werden. Neben Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung tragen auch **kapilläre Thrombusbildungen** zur Nierenschädigung bei Lupusnephritis bei.
Manche **Medikamente** können die Entwicklung einer Lupusnephritis induzieren. Dazu gehören β-Rezeptoren-Blocker, Hydralazin, Methyldopa, Penicillamin, Procainamide und Quinidin.

Klinik und Diagnostik: Das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung korreliert mit der histologischen Schädigung (s. u.):

- geringe Proteinurie bei **mesangialer Lupusnephritis**
- zusätzlich in ⅓ ein nephrotisches Syndrom bei **fokal-proliferativen Formen**

Klinik und Diagnostik: Die Manifestation einer Lupusnephritis hängt von der Art der lupusspezifischen Nierenerkrankung ab, da das Ausmaß der pathologischen Urinbefunde und der Grad der Nierenfunktionseinschränkung meist mit der Schwere der histologischen Schädigung (s. u.) korrelieren:
Geringe Proteinurie mit und ohne dysmorphe Erythrozyten oder Eythrozytenzylinder im Urinsediment sprechen für mildere **mesangiale Lupusnephritis**.
Auf diese Befunde kann sich auch das Bild bei **fokal-proliferativen Formen** beschränken, allerdings kommen bei einem Drittel ein nephrotisches Syndrom, arterielle Hypertonie und eine leichte Niereninsuffizienz hinzu.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei **membranöser Lupusnephritis** findet sich eine Proteinurie, die so ausgeprägt sein kann, dass ein nephrotisches Syndrom mit schweren Ödemen auftritt.
Bei **diffuser Lupusnephritis** können Befunde wie bei der fokalen Form zu finden sein, aber auch schwerste Verläufe mit Zeichen eines nephritischen und nephrotischen Syndroms, Hochdruckkrisen und akutem Nierenversagen auftreten.
Weiterhin wird das klinische Bild von anderen Symptomen der Grunderkrankung bestimmt, die von der jeweiligen Organmanifestation abhängen (S. 1377).
Zeichen leichter und schwerer Niereninsuffizienz sowie alle Merkmale des nephritischen und nephrotischen Syndroms können in jeder Zusammenstellung als **unspezifische Hinweise** auf die enorm variablen Schädigungsmuster bei Lupusnephritis hinweisen.
Manchmal zeigen sich bei Patienten mit SLE **Hyperkaliämien**, die für den Grad der vorliegenden Niereninsuffizienz mit ungewöhnlich hohen Werten auffallen. Dies wird als Folge einer gestörten Sekretion von Kalium im distalen Tubulus angesehen.
Spezifisch sind erhöhte ANA-Titer, erniedrigte Komplementfaktoren C 3 und C 4 sowie erhöhte Titer von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA, die eine Diagnose „Lupusnephritis" auch in den seltenen Fällen ohne extrarenale Manifestation zulassen.
Zur Sicherung der Diagnose sollte bei Verdacht auf Lupusnephritis eine **Nierenbiopsie** durchgeführt werden. Da es Übergänge zwischen den verschiedenen Formen der Lupusnephritis gibt, kann es nötig und gerechtfertigt sein, die Nieren mehrfach zu punktieren, wenn klinisch Veränderungen der renalen Beteiligung auffallen.

Histologie: Die verschiedenen Klassen der Lupusnephritis führen zu sehr unterschiedlichen histologischen Befunden. Ihre morphologischen Charakteristika sind in Tab. **I-6.8** kurz zusammengefasst.

- ausgeprägte Proteinurie bei **membranöser Lupusnephritis**
- z. T. schwerste Verläufe mit nephritisch-nephrotischem Syndrom, Hochdruckkrisen und ANV bei **diffuser Lupusnephritis.**

Das Bild wird auch von der Grunderkrankung bestimmt (S. 1377).

Niereninsuffizienz, nephritisches und nephrotisches Syndrom sind **unspezifische Hinweise** auf die variable Lupusnephritis.

Manchmal zeigen sich **Hyperkaliämien** als Folge einer gestörten tubulären Kaliumsekretion.

Spezifisch für die Lupusnephritis sind erhöhte ANA und ds-DNA-AK sowie erniedrigtes C 3/C 4.

Zur Diagnosesicherung wird eine **Nierenbiopsie** durchgeführt.

Histologie: s. Tab. **I-6.8**.

I-6.8 Histologie der Lupusnephritis

Klasse I	**Lupusnephritis mit mesangialen Minimalveränderungen**	Nomalbefund in der Lichtmikroskopie; mesangiale Immunablagerungen in der Immunfluoreszenz
Klasse II	**mesangiale proliferative Lupusnephritis**	Bereits in der Lichtmikroskopie zeigt sich eine mesangiale Zellvermehrung.
Klasse III	**fokale Lupusnephritis**	< 50 % der Glomeruli weisen bereits in der Lichtmikroskopie neben mesangialen auch endo- und extrakapilläre Veränderungen der glomerulären Gefäße auf.
Klasse IV	**diffuse Lupusnephritis**	> 50 % der Glomeruli weisen Veränderungen wie bei der fokalen Lupusnephritis auf.
Klasse V	**membranöse Lupusnephritis**	Ist per se nicht so ohne Weiteres von membranösen Glomerulonephritiden anderer Genese zu unterscheiden; kann mit jeder anderen proliferativen Form der Lupusnephritis zusammen auftreten.
Klasse VI	**fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis**	> 90 % der Glomeruli sind sklerosiert.

Therapie: Bei allen Formen der Lupusnephritis werden eine aggressive antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptoren-Blockern sowie eine aggressive Lipidsenkung mit Statinen empfohlen. Das weitere Therapieregime ist je nach Zuordnung zu einer bestimmten Klasse unterschiedlich und wandelt sich auch immer wieder, wenn neuere Immunsuppressiva bessere Behandlungserfolge versprechen. Außerdem muss die Toxizität einer Therapie stets gegen ihren Nutzen abgewogen werden.
Für die **Klassen I und II** kann von einer guten renalen Prognose ausgegangen werden, sodass in der Regel keine weitere Therapie mit Immunsuppressiva verordnet werden muss, es sei denn, es käme zu einem Progress in andere Klassen. Für **Klasse III**, auf jeden Fall aber **Klasse IV,** wird zwischen einer Induktionstherapie, die eine Remission der Erkrankung bringen soll, und einer remissionserhaltenden Therapie unterschieden: Die klassische **Induktionstherapie** besteht aus einer kombinierten Steroid- und Cyclophosphamid-Stoßtherapie (Methylprednisolon 1 g/d für 3 Tage + Cyclophosphamid 0,75 g/m² einmalig alle 4 Wochen über 6 Monate). Als Alternative kann als initiale Therapie auch Mycophenolat gegeben werden, was besonders bei Frauen im gebärfähigen Alter zu erwägen ist. Bei fehlendem Ansprechen auf die klassische Induktion kann mit verlängerten Zeitintervallen weiter therapiert werden (Stoßtherapie alle 3 Monate) oder eine Umstellung auf Mycophenolat erfolgen. In schweren Fällen kann ein Therapieversuch mit Rituximab unternommen werden.
Die **Erhaltungstherapie** kann mit verschiedenen Immunsuppressiva durchgeführt (Azathioprin, Mycophenolat, Ciclosporin) und sollte für mindestens 18–24 Monate fortgeführt werden.

Therapie: ACE-Hemmer/AT_1-Rezeptoren-Blocker und Statine sind empfohlen. Das weitere Therapieregime ist von der Klasse der Lupusnephritis abhängig.

Die Prognose der **Klassen I und II** ist gut. Für **Klasse III** und **IV** wird die **Induktionstherapie** (Prednisolon-Cyclophosphamid-Stoßtherapie) mit anschließender **Erhaltungstherapie** (verschiedenen Immunsuppressiva) über 18–24 Monate durchgeführt.

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei **Klasse V** mit nephrotischem Syndrom werden Ciclosporin und Steroid empfohlen.

Bei der **Klasse V** mit nephrotischem Syndrom wird eine Therapie mit Ciclosporin und niedrig dosiertem Steroid (Prednison 5–10 mg/d) empfohlen. Bei schwerem nephrotischem Syndrom, progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion oder einem Mischbild aus Klassen III und V oder IV und V wird wie bei Klasse IV behandelt.

Für **Klasse VI** sind keine spezifischen Strategien beschrieben.

Für die **Klasse VI** sind keine spezifischen Strategien beschrieben, hier muss der Nutzen und das Risiko einer immunsuppressiven Therapie für jeden Einzelfall abgewogen werden.

Verlauf und Prognose: Die Überlebensrate liegt > 90 %. Haupttodesursache sind zunächst Infektionen, später KHK.

Verlauf und Prognose: Fortschritte der Therapie und verbesserte Diagnose gerade milderer Fälle erhöhte die Überlebensrate auf heute weit über 90 %. Haupttodesursache im 1. Jahr sind Infektionen, im späteren Verlauf oft Erkrankungen der Koronarien als Folge von Bluthochdruck mit Niereninsuffizienz sowie langjähriger Kortisontherapie. Die Prognose der Nierenerkrankung hängt davon ab, ob es gelingt, schwere Dauerschäden und damit eine fortschreitende Niereninsuffizienz zu beeinflussen.

6.4.4 Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)

6.4.4 Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)

▶ Definition.

▶ Definition. Bei der RPGN handelt es sich um eine unspezifische Reaktion bei schwerster glomerulärer Schädigung.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Die Inzidenz liegt bei 1/100 000. Jede proliferative GN und glomeruläre Vaskulitis kann in eine RPGN übergehen.

Man unterscheidet 4 Typen:

- **Typ I (Anti-GBM**. 10–20 % d. F.): Es treten Lungenblutungen auf, weil **Anti-GBM-AK** auch die alveoläre Basalmembran angreifen **(Goodpasture-Syndrom)**.
- **Typ II (Immunkomplexe**. 30–40 % d. F.): bei proliferativer GN mit **glomerulären Immunkomplexablagerungen**
- **Typ III (pauci-immun**. 40–50 % d. F.) treten bei **ANCA-assoziierter Vaskulitis** (s. Tab. **I-8.2**) auf.
- **Typ IV:** zeigt Eigenschaften von Typ I und III.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Die Inzidenz liegt etwa bei 1/100 000. Generell kann jede proliferative Glomerulonephritis und auch Vaskulitis, in deren Entwicklung und Verlauf Zellen in den entzündlich veränderten Glomeruli proliferieren, in eine RPGN übergehen.

Im Allgemeinen werden 4 Gruppen anhand der zugrunde liegenden Mechanismen der glomerulären Schädigung unterschieden.

- **Typ I – Anti-GBM** (10–20 % der Fälle): Hierbei tritt die RPGN meistens zusammen mit Lungenblutungen auf. Im Blut lassen sich Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran nachweisen (**Anti-GBM-Antikörper**), die auch die Basalmembran der Alveolen angreifen. Klinisch wird dieses pulmorenale Krankheitsbild als **Goodpasture-Syndrom** bezeichnet.
- **Typ II – Immunkomplexe** (30–40 % der Fälle): Diesen Typ bilden Patienten mit proliferativen GN, die von **glomerulären Immunkomplexablagerungen** geprägt werden (z. B. bei Lupusnephritis, postinfektiöser GN, IgA-Nephropathie, Purpura Schönlein-Henoch, gemischter Kryoglobulinämie).
- **Typ III – pauci-immun** (= ohne immunhistologische Befunde in den glomerulären Kapillaren): (40–50 % der Fälle) sind renale Verlaufsformen bei Patienten mit **ANCA-assoziierter Vaskulitis** wie Polyangiitis mit Granulomatose (Morbus Wegener) oder mikroskopischer Polyangiitis (s. Tab. **I-8.2**).
- **Typ IV** – „double-antibody positive disease“: Bei diesem Typ finden sich Eigenschaften von Typ I und III.

In seltenen Fällen lässt sich eine RPGN keiner der angeführten Gruppen zuordnen.

Der Einbruch von Plasma und Zellen in die Bowman-Kapsel führt zur Bildung eines halbmondförmigen Konglomerats (s. Halbmondbildung in der Histologie).

Pathogenetisch bedeutsam ist der Einbruch von Plasma und Zellen aus der pathologisch schwer veränderten Glomeruluskapillare in die Bowman-Kapsel bei Ruptur der glomerulären Basalmembran: Aktiviertes Fibrin sorgt dafür, dass Plasma und Zellen zu einem festen Konglomerat verbacken, das in der Bowman-Kapsel halbmondförmig um die Glomeruluskapillaren liegt (s. Halbmondbildung in der Histologie).

Klinik: Es kommt zu Symptomen von **Urämie** und Volumenretention (Schwäche, Übelkeit, Ödeme, schwere Hypertonie).

Zu Beginn findet sich manchmal **Makrohämaturie**.

Klinik: Oft stellen sich die Patienten mit Schwäche, Leistungsknick, Übelkeit und Ödemen mit schwerer Hypertonie vor – Symptomen, wie sie allgemein bei **Urämie** und Volumenretention auftreten.

Zu Beginn der Erkrankung findet sich manchmal aber auch eine **Makrohämaturie**. Die Patienten bemerken selbst, dass die Urinausscheidung zurückgegangen ist. Die Symptomatik erinnert in diesen Fällen etwas an die Symptomatik einer postinfektiösen GN.

Hämoptysen und **Dyspnoe** sprechen für ein Goodpasture-Syndrom, eine Polyangiitis mit Granulomatose oder eine mikroskopische Polyangiitis.

Hämoptysen und **Dyspnoe** können für ein Goodpasture-Syndrom sprechen, werden aber auch bei Polyangiitis mit Granulomatose und mikroskopischer Polyangiitis gesehen. Pulmorenale Symptome sind also nicht charakteristisch für nur eine Erkrankung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Da eine RPGN oft bei immunologischen Systemerkrankungen vorkommt, sollten sowohl **anamnestisch** als auch bei der **körperlichen Untersuchung** typische Hinweise eruiert werden (z. B. Gelenkbeschwerden, spezifische Hautveränderungen). Häufig berichten die Patienten von einer Infektion der oberen Atemwege in den Wochen vor Krankheitsbeginn.
Entsprechende **Laborparameter** (ANA, ANCA, Komplementfaktoren C 3 und C 4) und zusätzlich Titer von Autoantikörpern gegen glomeruläre Basalmembran (Anti-GBM-Antikörper) sind zu bestimmen, um ein Goodpasture-Syndrom nicht zu übersehen.
Ansonsten weisen alle Patienten bei Erstvorstellung erhöhte Kreatininwerte, verminderte eGFR und erhöhte Harnstoffwerte als **Zeichen der Niereninsuffizienz** auf.
Die definitive Diagnose wird über eine **Nierenbiopsie** (S. 874) gestellt.

Histologie: Der beeindruckende Hauptbefund wird charakterisiert durch die **Halbmondbildung** um die glomerulären Kapillaren (Abb. **I-6.10**). Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie lassen eine spezifischere Diagnose zu.

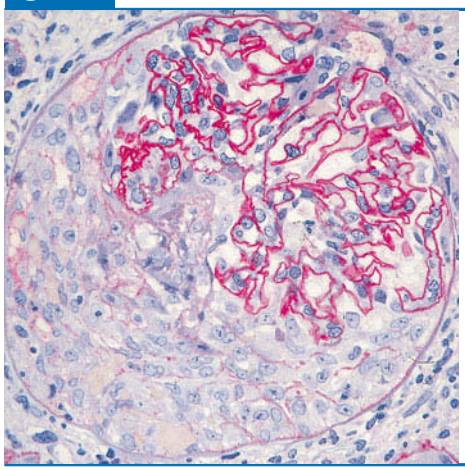
Diagnostik: Anamnestisch und in der **körperlichen Untersuchung** sollte nach Zeichen immunologischer Systemerkrankungen gesucht werden.

Im **Labor** werden ANA, ANCA, C 3/C 4 und Anti-GBM-AK bestimmt.

Alle Patienten weisen **Zeichen der Niereninsuffizienz** auf.

Die definitive Diagnose bringt die **Biopsie** (S. 874).
Histologie: charakteristische **Halbmondbildung** (Abb. **I-6.10**). Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie spezifizieren die Diagnose.

I-6.10 Rapid progressive Glomerulonephritis



Neben einem **halbmondförmigen** zellreichen Kapselproliferat sind immunhistologisch **lineare IgG-Ablagerungen** entlang der noch erhaltenen Basalmembran nachweisbar (APAAP-Methode).

(aus: Kuhlmann U., Walb D., Böhler J., Luft F. C.: Nephrologie, Thieme; 2015)

I-6.10

Therapie: Sie richtet sich zwar nach dem zugrunde liegenden Typ der RPGN, jedoch kann wegen der Schwere und des ungünstigen Verlaufs dieser Erkrankung häufig das Ergebnis einer Nierenbiopsie nicht abgewartet werden.

Therapie:

► **Merke.** Eine unbehandelte RPGN kann innerhalb von Wochen bis Monaten in eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit übergehen.

► Merke.

Die Patienten werden i. d. R. nach einem kombinierten **Steroid-Cyclophosphamid-Stoßschema** (ähnlich wie bei der Lupusnephritis Klasse IV) behandelt. Dieses Therapieregime kann noch zusätzlich mit **Plasmapherese** kombiniert werden, was besonders bei der Anti-GBM-Nephritis (Goodpasture-Syndrom) obligat ist. Sinkt die Ausscheidung in den oligurischen Bereich oder werden die Patienten anurisch, muss **dialysiert** werden, um Volumenüberladung und Hyperkaliämien zu vermeiden.

Behandelt wird mit **Steroid-Cyclophosphamid-Stoßschema**, ggf. in Kombination mit **Plasmapherese**. Bei Oligurie oder Anurie muss **dialysiert** werden.

Verlauf und Prognose: Teilweise schwere Nierenfunktionseinschränkungen mit Zeichen des nephritischen Syndroms bestimmen den Krankheitsverlauf. Zu einem nephrotischen Syndrom kommt es oft nur deshalb nicht, weil der starke Abfall der GFR auch die Ausscheidung großer Proteinmengen unmöglich werden lässt.
Die Schwere der Erkrankung hat zur Folge, dass immer noch ein hoher Prozentsatz der betroffenen Patienten dauerhaft an gravierender eingeschränkter Nierenfunktion leidet und schließlich eine Dialysetherapie nicht mehr zu vermeiden ist.

Verlauf und Prognose: Die Nierenfunktionseinschränkungen mit nephritischem Syndrom bestimmen den Verlauf.

Häufig ist eine Dialysetherapie nicht zu vermeiden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.5 Chronische Glomerulonephritis

▶ Definition. Unter der relativ unspezifischen Bezeichnung „chronische GN" sind glomeruläre Erkrankungen zu verstehen, die einen protrahierten Verlauf mit zunehmender Niereninsuffizienz nehmen.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Da die Erkrankung, besser gesagt Erkrankungsspätform, häufig über lange Zeit unerkannt verläuft, existieren keine Angaben zur Inzidenz (s. auch Tab. **I-4.6**). Auch wenn oft zum Zeitpunkt der Diagnose anamnestisch keine Hinweise auf frühere Episoden einer akuten Nierenerkrankung zu finden sind, wird angenommen, dass auch bei diesen Patienten **akute glomeruläre Erkrankungen** wie IgA-Nephritis, membranöse oder membranoproliferative GN Ursache der fortschreitenden Niereninsuffizienz waren. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass sich z. B. Patienten mit Poststreptokokken-GN von der akuten Erkrankung vollständig erholen und dann doch noch Proteinurie, Bluthochdruck und glomerulärer Sklerose mit fortschreitender Niereninsuffizienz entwickeln: Durch **irreversible Schädigung einiger Glomeruli** während der akuten Erkrankung musste die Filtrationsrate in den übrigen, funktionstüchtigen Glomeruli kompensatorisch ansteigen. Obgleich Hyperfiltration ursprünglich ein adaptives Phänomen ist, um die Leistung der Niere aufrechtzuerhalten, werden schließlich die betroffenen Glomeruli geschädigt, da sie den gestiegenen intraglomerulären Druck nicht dauerhaft tolerieren.

Klinik: Klinisch sind die Patienten zunächst meist unauffällig. Wenn Symptome auftreten, hängen sie mit den Folgen der fortschreitenden Niereninsuffizienz zusammen (Flüssigkeitseinlagerung, arterielle Hypertonie, renale Anämie, Urämie).

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach Episoden einer symptomatischen Nierenerkrankung in der Vergangenheit gefragt werden, wobei sich häufig keine Hinweise darauf finden lassen. Chronische GN werden daher oft zufällig entdeckt.
Labordiagnostisch lassen erhöhte Serumkreatininspiegel, abfallende eGFR sowie eine normochrome, normozytäre Anämie, erniedrigte Kalzium- und erhöhte Phosphatspiegel wenig Zweifel an der Diagnose.
Sonografisch fallen möglicherweise **verkleinerte Nieren** mit echodichtem, verschmälertem Parenchymsaum auf, die auf strukturelle Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz hinweisen. Zur Indikation einer Nierenbiopsie (S. 874).

Histologie: Die Hauptbefunde im feingeweblichen Schnitt sind fokale oder diffuse Proliferationen des Mesangiums, eine vermehrte mesangiale Matrix sowie segmentale und globale Vernarbungen der Glomeruli. Weiterhin finden sich sekundäre Veränderungen im Tubulointerstitium (tubuläre Dilatationen, Atrophien, tubuläre Fibrose). Diese Veränderungen sind Ausdruck einer generellen Zerstörung des funktionellen Nierengewebes und damit **nicht mehr spezifisch** für bestimmte Nierenerkrankungen.

Therapie: Kontrollierte Studien haben gezeigt, dass Kortikoide allein oder in Kombination mit Azathioprin oder Cyclophosphamid nicht in der Lage waren, den Verlauf einer chronischen GN zu beeinflussen. Daher gibt es keine Indikation für die Gabe dieser Medikamente, die erhebliche Nebenwirkungen haben und beträchtliche Toxizität aufweisen.
Ziel der Therapie bei Patienten mit chronischer GN muss daher sein, das kontinuierliche Ansteigen des Serumkreatinins und den Abfall der GFR so gut wie möglich zu verlangsamen, indem weitere hämodynamisch induzierte und vaskulär vermittelte Gefäßschäden reduziert werden:
- Der **Salzgehalt** in der Nahrung sollte **reduziert** werden.
- Ein **arterieller Blutdruck < 130/80 mm Hg** ist anzustreben.
- Die medikamentöse Therapie der chronischen GN muss so lange wie möglich ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker mit einschließen, da diese Medikamente nicht nur den Blutdruck senken, sondern auch gewebliche Strukturschäden von Nieren und Herz-Kreislauf-System günstig beeinflussen.

Verlauf und Prognose: Ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit ist im Allgemeinen nicht aufzuhalten. Sie lässt sich aber mittlerweile beträchtlich verlangsamen, wenn die Diagnose nicht zu spät gestellt wurde und die Patienten von den therapeutischen Maßnahmen überzeugt werden können.

▶ Definition.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Es existieren keine Angaben zur Inzidenz (s. Tab. **I-4.6**). Man nimmt an, dass **akute glomeruläre Erkrankungen** Ursache der fortschreitenden Niereninsuffizienz waren. Die durch **irreversible Schädigung einiger Glomeruli** induzierte Hyperfiltration führt zu Druckschäden an den betroffenen Glomeruli.

Klinik: Es können Symptome der Niereninsuffizienz auftreten (Ödeme, arterielle Hypertonie, Anämie, Urämie).

Diagnostik: Anamnestisch wird nach Nierenerkrankungen in der Vergangenheit gefragt. Chronische GN werden oft zufällig entdeckt.

Labordiagnostisch sprechen erhöhtes Kreatinin, abfallende eGFR, Anämie, niedriges Kalzium und hohes Phosphat für die Diagnose.

Sonografisch können die **Nieren verkleinert** sein. Zur Indikation einer Nierenbiopsie (S. 874).

Histologie: Hauptbefunde sind mesangiale Proliferationen und Vernarbungen der Glomeruli. Veränderungen im Tubulointerstitium sind **nicht spezifisch**.

Therapie: Kortikoide und Zytostatika sind nicht indiziert.

Ziel der Therapie bei chronischer GN ist die Verlangsamung des Kreatininanstiegs und des GFR-Abfalls mittels:
- Reduktion des **Salzgehalts** in der Nahrung
- **Blutdrucksenkung < 130/80 mm Hg** (v. a. mit nephroprotektiven ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptoren-Blocker).

Verlauf und Prognose: Das Fortschreiten der Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit ist nicht aufzuhalten, aber zu verlangsamen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7 Tubulointerstitielle Erkrankungen



© Alila / Fotolia.com

7.1 Grundlagen 925
7.2 Akute interstitielle Nephritis (AIN) 926
7.3 Akute Pyelonephritis 928
7.4 Chronische Pyelonephritis und Refluxnephropathie 928
7.5 Chronisch-interstitielle Nephritis durch Medikamente 929
7.6 Zystische Erkrankungen der Niere 932
7.7 Myelomniere 935
7.8 Nierenerkrankungen durch Harnsäure 937
7.9 Hyperkalzämische Nephropathie 940
7.10 Sarkoidose 940
7.11 Seltene Gründe einer tubulointerstitiellen Erkrankung 941

7.1 Grundlagen

► Definition. Erkrankungen, die primär oder sekundär zu einer Entzündung des Interstitiums und des Tubulusapparates führen.

Ätiopathogenese: s. Tab. **I-7.1**.
Primäre tubulointerstitielle entzündliche Erkrankungen:
- akute Pyelonephritis durch eine aszendierende Entzündung mit Bakterien
- akute tubulointerstitielle Entzündungen durch Medikamente (am häufigsten), Bakterien oder Viren
- chronische Pyelonephritis bei rezidivierenden bakteriellen Infektionen der Nieren (z. B. bei anatomischen Problemen wie vesikoureteralem Reflux)
- chronische interstitielle Nephritiden durch Analgetikaabusus und als Folge zystischer Nierenerkrankungen (insbesondere erblicher Formen wie ADPKD („Autosomal Dominant Polycystic Kindney Disease"), Markschwammniere sowie Nephronophthise – „Medullary Cystic Kidney Disease" (NPH/MCKD).

7.1 Grundlagen

► Definition.

Ätiopathogenese: s. Tab. **I-7.1**.
Primäre tubulointerstitielle entzündliche Erkrankungen:
- akute Pyelonephritis durch Bakterienaszension
- akute tubulointerstitielle Entzündungen, v. a. durch Medikamente
- chronische bakterielle Pyelonephritis
- chronische interstitielle Nephritiden durch Analgetikaabusus oder zystische Nierenerkrankungen.

I-7.1 Ursachen interstitieller Nierenerkrankungen

Ätiologie	häufig	selten
Ischämie	▪ akute Tubulusnekrose	
Toxine	▪ akute Tubulusnekrose ▪ Analgetikamissbrauch (NSAID) ▪ Immunsuppressiva (Ciclosporin, FK506).	▪ Aristolochiasäure (Nahrungsmittel, Balkan-Nephropathie) ▪ Streptomycin ▪ Lithium ▪ Blei.
Infektionen	▪ akute und chronische infektiöse Pyelonephritiden (primär Nierenbecken!)	▪ akute interstitielle Nephritis (primär nicht Nierenbecken!)
immunologische Ursachen	▪ akute interstitielle Nephritis ▪ akute Rejektionen eines Nierentransplantats.	▪ systemischer Lupus erythematodes ▪ Goodpasture-Syndrom ▪ Sjögren-Syndrom.
tubuläre Obstruktion	▪ Plasmozytom ▪ Hyperkalzämie ▪ Harnsäuresteine bei Gicht.	▪ Hyperoxalurie
genetisch	▪ polyzystische Nierenerkrankungen	
Infiltrationen		▪ Leukämie ▪ Lymphome ▪ Sarkoidose.
andere Ursachen	▪ erworbene Nierenzysten	▪ Uratnephropathie ▪ Hypokaliämie ▪ ohne fassbare Ursache (idiopathisch).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sekundäre tubulointerstitielle entzündliche Erkrankungen: Bei einigen Nierenerkrankungen kommt es zur Mitbeteiligung von Tubuli und Interstitium.

Sekundäre tubulointerstitielle entzündliche Erkrankungen: Bei einer Reihe von Nierenerkrankungen kommt es zu einer Mitbeteiligung von Tubuli und Interstitium (häufig bei Glomerulonephritiden, Vaskulitiden oder Obstruktionen der ableitenden Harnwege, akuter Tubulusnekrose).
In diesem Kapitel sollen primäre tubulointerstitielle Nephritiden genauer besprochen werden, auf die sekundären Formen wird bei klinischer Bedeutung in den entsprechenden Abschnitten eingegangen.

Charakteristika: Der Urin ist häufig unauffällig. Bei chronischen Verläufen können eine sterile Leukozyturie und eine milde Proteinurie auftreten.

Charakteristika: Unabhängig von der Ätiologie weisen alle tubulointerstitiellen Erkrankungen gewisse gemeinsame klinische Charakteristika auf.
Im Urin finden sich häufig keine Auffälligkeiten. Bei chronischen Verläufen können gering ausgeprägte Befunde vorliegen:
- sterile Leukozyturie (oft eosinophil),
- milde, zumeist tubuläre Proteinurie in der Urineiweißanalyse, die weniger als 2 g/d in der 24-h-Sammlung beträgt.

Funktionsstörungen des Tubulus:

Durch die tubulointerstitielle Entzündung kommt es zu **Funktionsstörungen** des proximalen und/oder distalen **Tubulus** (abhängig vom Ort der Schädigung innerhalb des Tubulussystems):

- **proximaler Tubulus:**
  - Glukosurie
  - Aminoazidurie
  - renal-tubuläre Azidose Typ 2 (s. Tab. **H-3.9**).
- **distaler Tubulus:**
  - Hyperkaliämie
  - Salzverlust
  - verminderte Konzentration des Urins
  - renal-tubuläre Azidose Typ 1.
- **Sammelrohr:** ADH-Resistenz.

- **proximaler Tubulus:**
  - Glukosurie ohne Diabetes mellitus
  - vermehrter Aminosäureausscheidung (Aminoazidurie)
  - proximale, renal-tubuläre Azidose Typ 2 (seltene Form der Azidose) (s. auch Fanconi-Syndrom, Tab. **H-3.9**).
- **distaler Tubulus:**
  - Hyperkaliämie
  - Salzverlust unterschiedlichen Ausmaßes
  - verminderte Konzentrationsfähigkeit der Niere
  - distale, renal-tubuläre Azidose Typ 1 (seltene Form der Azidose).
- **Sammelrohr:** ADH-Resistenz mit Entwicklung eines renalen Diabetes insipidus.

▶ Merke.

▶ Merke. Obgleich die Glomeruli bei tubulointerstitiellen Erkrankungen primär nicht involviert sind, kann es bei schweren Verläufen zu einer glomerulären Mitbeteiligung mit Abnahme der Filtrationsleistung und Kreatininanstieg kommen. Die Folge sind in seltenen Fällen Zeichen glomerulärer Erkrankungen im Urin bis hin zu dysmorphen Erythrozyten und Akanthozyten.

7.2 Akute interstitielle Nephritis (AIN)

Ätiopathogenese: Sie ist Folge einer Hypersensitivitätsreaktion auf Medikamente (s. Tab. **I-7.2**). Selten liegen bakterielle/virale Infektionen zugrunde.

7.2 Akute interstitielle Nephritis (AIN)

Ätiopathogenese: Eine akute interstitielle Nephritis ist im Allgemeinen die Folge einer Hypersensitivitätsreaktion auf Medikamente (s. Tab. **I-7.2**). Als weitaus seltenere Ursachen kommen auch Infektionen mit Legionellen, Leptospiren, CMV, Streptokokken u. a. infrage. In diesen Fällen tritt die AIN in der Regel nur begleitend auf, sie stellt keine typische Manifestation dieser Infektionen dar.

I-7.2 Akute interstitielle Nephritis und Medikamente

gesicherte Ursache	**NSAID, Penicilline, Methicillin**
sehr wahrscheinliche Ursache	Ampicillin, Carbenicillin, Cephalosporine, Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), Furosemid, Interferon, Oxacillin, Rifampicin, Sulfonamide, Thiazide
mögliche Ursachen	Allopurinol, Captopril, Chloramphenicol, Clofibrate, Erythromycin, Indinavir, Phenytoin, Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Lansoprazol), 5-Amino-Salizylate, Tetrazykline

Die Mechanismen der medikamentösen Hypersensitivitätsreaktion sind nicht vollständig verstanden. Es wird eine primäre Rolle der zell-vermittelten Immunität, v. a. von aktivierten T-Zellen und Eosinophilen, vermutet.

Die Mechanismen, die nach Einnahme bestimmter Medikamente zu einer renalen Hypersensitivitätsreaktion der Niere führen, sind nicht vollständig verstanden. Da die interstitiellen Infiltrate überwiegend aus T-Lymphozyten bestehen, wird eine primäre Rolle der zellvermittelten Immunität vermutet. Aktivierte T-Zellen können nicht nur direkt das Interstitium der Niere schädigen, sondern setzen darüber hinaus Zytokine frei: Als Folge wandern eosinophile Leukozyten in das Gewebe ein (Chemotaxis). Seltene Veränderungen der Glomeruli wie bei einer Minimal-Change-Glomerulopathie, die als T-Zell-abhängig angesehen wird, können ebenfalls auftreten: NSAID, die die Cyclooxygenase inhibieren, dürften dadurch die Konversion von Arachidonsäure zu Leukotrien erleichtern. Somit werden T-Helferzellen vermehrt aktiviert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das auslösende Antigen (Medikament oder Medikament-Hapten-Komplex) akkumuliert in der Niere und interagiert dabei mit aktivierten T-Zellen. Daher wird vermutet, dass Medikamente über diesen Weg die tubulointerstitielle Entzündung zumindest mit beeinflussen, allerdings nicht alleine verursachen. Dazu ist eine primäre Immunantwort gegen die auslösende Substanz nötig.

Bei Akkumulation in der Niere interagiert das Antigen mit T-Zellen. Medikamente können die tubulointerstitielle Entzündung beeinflussen, verursachen sie aber nicht allein.

Klinik: Die AIN weist häufig keine eindeutigen Symptome auf. Hinweise können Fieber und Hautausschlag geben, wenn sie sich mit charakteristischen anamnestischen Befunden in Einklang bringen lassen (stattgehabte Infektion, Einnahme bestimmter Medikamente). Weitere Befunde, die oben als allgemeine klinische Charakteristika tubulointerstitieller Erkrankungen eingeführt wurden, können hinzukommen.

Klinik: Die AIN weist häufig Fieber und Hautausschlag auf. Weitere Befunde können hinzukommen.

Diagnostik: Anamnese (Infekt oder Medikamenteneinnahme, Tab. **I-7.2**) und körperliche Untersuchung (Symptome einer systemischen Infektion, z. B. Pharyngitis bei Streptokokken, Legionellenpneumonien oder Myalgien und Ikterus durch Leptospiren). Die Latenz zwischen der stattgehabten Entzündung und dem Ausbruch der AIN beträgt meistens 10 Tage (DD: postinfektiöse GN → 3 Wochen).
Während des Fieberanstiegs und des Hautausschlags findet sich im Blut eine Eosinophilie. Im Urin zeigt sich eine Mikro-, seltener eine Makrohämaturie, eine Leukozyturie mit einem hohen Anteil Eosinophiler, z. T. auch Leukozytenzylinder sowie eine milde Proteinurie und Glukosurie ohne erhöhte Blutzuckerwerte. Kreatininerhöhungen können, müssen bei akuten interstitiellen Nephritiden aber nicht regelhaft zu finden sein.

Diagnostik: Anamnese und körperliche Untersuchung (s. auch Tab. **I-7.2**). Die Latenz zwischen der Entzündung und dem Ausbruch der AIN beträgt meistens 10 Tage.

Während des Fiebers und des Ausschlags findet sich im Blut eine Eosinophilie. Im Urin zeigen sich Mikro-/Makrohämaturie, Leukozyturie mit Eosinophile, z. T. Leukozytenzylinder sowie milde Proteinurie. Kreatinin kann erhöht sein.

► **Merke.** Bei schweren Verläufen nach NSAID fehlt häufig eine Eosinophilie im Blut, auch im Urin lassen sich keine eosinophilen Zellen nachweisen. Stattdessen finden sich eine Proteinurie von > 2 g/d sowie teilweise Ödeme, die im Allgemeinen nicht zum Bild der akuten interstitiellen Nephritis gehören.

► **Merke.**

Meistens sind weder alle anamnestischen Befunde noch alle Zeichen des klinischen Bildes, sondern mehr oder weniger ausgeprägte oligosymptomatische Mischbilder vorzufinden.

Meistens sind oligosymptomatische Mischbilder vorzufinden.

Bei schwerer Hämaturie und Proteinurie, insbesondere bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens mit reduzierter GFR, müssen Glomerulonephritiden und Vaskulitiden ausgeschlossen werden.

Bei Hämaturie und Proteinurie müssen Glomerulonephritiden und Vaskulitiden ausgeschlossen werden.

Es muss bedacht werden, dass manche Medikamente sowohl eine interstitielle Nephritis als auch eine akute Tubulusnekrose auslösen können. In dieser Situation hilft das Urinsediment weiter, da bei Tubulusnekrosen tubuläre Epithelzellen sowie braune und epitheliale Zylinderbruchstücke zu finden sind, die bei akuter interstitieller Nephritis (S. 882) nicht vorkommen.

Bei Tubulusnekrosen finden sich im Sediment tubuläre Epithelien und Zylinderbruchstücke, die bei akuter interstitieller Nephritis (S. 882) nicht vorkommen.

Histologie: Der histologische Hauptbefund zeigt ein interstitielles Ödem mit interstitiellen Infiltraten, die aus Lymphozyten und Monozyten bestehen. Weit weniger häufig lassen sich Plasmazellen, eosinophile, neutrophile und basophile Leukozyten finden. Zusätzlich lassen sich tubuläre Schäden nachweisen.
Im Allgemeinen sind Blutgefäße und Glomeruli nicht betroffen. Bei seltenen, schweren Verläufen mit klinisch schwerer Proteinurie – Patienten nahmen in der Vorgeschichte meistens NSAID ein – finden sich manchmal Zeichen wie bei einer Minimal-Change-Glomerulopathie (S. 906).

Histologie: Es zeigen sich ein interstitielles Ödem und tubuläre Schäden. Gefäße und Glomeruli sind nicht betroffen. Bei schweren Verläufen finden sich manchmal Zeichen wie bei Minimal-Change-Glomerulopathie (S. 906).

Therapie: Die wichtigste Aufgabe des Arztes besteht darin, die auslösende Substanz zu finden und wenn irgendmöglich abzusetzen. Da akute interstitielle Nephritiden zu einer spontanen Remission neigen, sobald das schädigende Agens nicht mehr eingenommen wird, bedarf es keiner regelmäßigen medikamentösen Therapie. Lediglich bei protrahiertem Verlauf mit Abnahme der renalen Filtrationsleistung sollten Kortikoide erwogen werden (Beginn mit 60 mg/d Kortison; rasche Dosisreduktion, sobald sich der Krankheitsverlauf günstig entwickelt). In seltenen Fällen werden auch Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid und Azathioprin verschrieben.

Therapie: Nach Absetzen der auslösenden Substanz kommt es meist zur spontanen Remission. Bei protrahiertem Verlauf sollten Kortikoide erwogen werden.

Prognose: Wird das schädigende Medikament abgesetzt, erholt sich die Nierenfunktion oft schon innerhalb weniger Tage wieder. Allerdings finden sich auch Verläufe von mehreren Monaten. Teilweise bleiben Nierenfunktionseinschränkungen zurück, besonders bei schweren Erkrankungen oder vorbestehenden Nierenschäden. Nur in absoluten Ausnahmefällen führen akute interstitielle Nephritiden zu terminaler Niereninsuffizienz mit dauerhafter Dialysepflichtigkeit.

Prognose: Meist erholt sich die Nierenfunktion innerhalb weniger Tage, teilweise bleiben jedoch Funktionseinschränkungen zurück. Nur in Ausnahmefällen ist eine dauerhafte Dialyse indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.3 Akute Pyelonephritis

▶ Definition.

▶ Definition. Die akute Pyelonephritis ist eine, in den meisten Fällen aufsteigende, bakterielle Infektion des Nierenbeckens mit entzündlicher und/oder bakterieller Infiltration des Tubulointerstitiums. Sehr selten kann die Erkrankung auch durch eine hämatogene Streuung verursacht sein (Rarität).

Einteilung: Man unterscheidet Harnwegsinfektionen des unteren (akute Zystitis) und des oberen Harntrakts (akute Pyelonephritis).

Einteilung: Die akute Pyelonephritis gehört zur Gruppe der **Harnwegsinfektionen**, die in Infektionen des unteren Harntrakts (akute Zystitis) und des **oberen Harntrakts** (akute Pyelonephritis) unterteilt werden können. Streng genommen handelt es sich um ein klassisches urologisches Krankheitsbild, mit dem Nephrologen in Klinik und Praxis eher selten konfrontiert werden.

Unkomplizierte Harnwegsinfekte treten bei jungen, gesunden, nicht schwangeren Frauen auf, alle anderen sind **kompliziert.**

Weiter kann man den **unkomplizierten** vom **komplizierten Harnwegsinfekt** unterscheiden: Definitionsgemäß spricht man von einem unkomplizierten Harnwegsinfekt, wenn dieser bei jungen, gesunden, nicht schwangeren Frauen auftritt, alle anderen können als komplizierte Harnwegsinfekte definiert werden (Vorliegen anatomischer Veränderungen, andere Grunderkrankungen, männliches Geschlecht).

Epidemiologie: Häufiges Krankheitsbild bei jungen, sexuell aktiven Frauen, Kindern und alten Menschen.

Epidemiologie: Häufiges Krankheitsbild, das am häufigsten bei jungen, sexuell aktiven Frauen auftritt, weiterhin bei Kindern und alten Menschen. Nach einer ersten Episode wird das 1-Jahres-Risiko für eine weitere Episode einer akuten Pyelonephritis mit ca. 9 % für Frauen und ca. 7 % für Männer angegeben. Nach 4 Episoden liegt das 1-Jahres-Risiko für eine 5. Episode für Frauen und Männer gleichermaßen bei über 50 %!

Ätiologie und Risikofaktoren: Erreger sind in 70–95 % E. coli. Außerdem spielen Klebsiellen-Spec. und Enterokokken-Spec. eine Rolle. Risikofaktoren sind sexuelle Aktivität, Infekte des unteren Harntraktes, Diabetes mellitus und Stressinkontinenz.

Ätiologie und Risikofaktoren: Haupterreger der akuten Pyelonephrits (wie auch der umkomplizierten Zystitis) sind E. coli (70–95 % d. F.). In höherem Alter spielen Klebsiellen-Spec. und Enterokokken-Spec. eine etwas größere Rolle als in jungen Jahren (ca. 5–11 %). Andere Keime gelten als Rarität.
Risikofaktoren sind sexuelle Aktivität, Infekte der unteren Harnwege während der letzten 12 Monate, Diabetes mellitus, Stressinkontinenz sowie die Verwendung von Spermiziden.

Klinik und Diagnostik: Heftiger Flankenschmerz, evtl. mit Ausstrahlung in das Becken, ist meist mit Fieber, Übelkeit und starkem Krankheitsgefühl assoziiert. Man findet eine Leukozyturie mit Leukozytenzylindern. Urinkultur (obligat) und Blutkulturen (optional) sind abzunehmen.

Klinik und Diagnostik: Das klinische Bild wird geprägt von heftigem Flankenschmerz oder Flankenklopfschmerz mit oder ohne Ausstrahlung in das Becken und die Genitalien. Meist bestehen Fieber, Übelkeit, Erbrechen und ein erhebliches Krankheitsgefühl. Zusätzlich können Symptome einer Zystitis bestehen, wie z. B. Dysurie oder Pollakisurie. In der Urinmikroskopie findet sich eine schwere Leukozyturie, Leukozytenzylinder sind bei passenden klinischen Symptomen nahezu beweisend für die Diagnose. Eine Urinkultur (obligat) und ggf. Blutkulturen (optional) sind abzunehmen.

Therapie: Die akute Pyelonephritis wird wegen der Gefahr der Urosepsis **antibiotisch** therapiert (Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Ciprofloxacin).

Therapie: Die akute Pyelonephritis muss (nicht selten stationär) **antibiotisch** therapiert werden, da die Gefahr der Entwicklung einer Urosepsis (mit Hypotonie, Tachykardie, Zeichen der Mikroperfusionsstörung bis hin zum Multiorganversagen) besteht. Nachdem eine Urinkultur und ggf. eine Blutkultur gewonnen wurden, wird üblicherweise Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Ciprofloxacin verordnet. Je nach Antibiogramm, muss die Therapie ggf. im Anschluss angepasst werden.

7.4 Chronische Pyelonephritis und Refluxnephropathie

▶ Definition.

▶ Definition. Fortschreitende Nierenschädigung mit Gewebevernarbung, die sich als Folge wiederkehrender oder persistierender Infektionen der Niere entwickelt.

Die chronische Pyelonephritis entsteht bei pathologischen Veränderungen der ableitenden Harnwege oder abwehrgeschwächten Patienten. Sie darf nicht mit der akuten Form verwechselt werden.

Die chronische Pyelonephritis entsteht auf dem Boden einer Harnwegsinfektion bei Patienten mit pathologischen Veränderungen der ableitenden Harnwege (vesikorenaler Reflux, obstruktive Uropathie z. B. bei Harnröhrenstriktur oder Prostatahyperplasie, Urolithiasis) oder abwehrgeschwächten Patienten (z. B. Diabetes mellitus) und darf nicht mit der akuten Pyelonephritis (S. 928) verwechselt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Die Hauptursache chronischer Pyelonephritiden ist der vesikoureterale Reflux. Sie ist somit hauptsächlich eine urologische bedingte Erkrankung bei Kindern. Schon kongenital dichtet der ureterovesikale Klappenmechanismus nicht, sodass Harn aus der Blase in die Ureteren, schlimmstenfalls bis in Nierenbecken und -parenchym zurückstaut. Infiziert sich der rückgestaute Urin, kommt es zu rezidivierenden Entzündungen und Vernarbungen des Nierengewebes, die schlimmstenfalls zu terminaler Niereninsuffizienz führen.

Ätiopathogenese: Hauptursache ist der Urinreflux bei Kindern mit ureterovesikaler Klappenschwäche. Durch Urinstau kommt es zu rezidivierenden Nierenentzündungen und schlimmstenfalls zu terminaler Niereninsuffizienz.

Klinik: Die Symptome sind unspezifisch, es kommt zu rezidivierenden Schüben einer akuten Pyelonephritis. Die Patienten stellen sich im schlimmsten Falle mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz vor. Die Eiweißausscheidung übersteigt ein Gramm pro Tag. In der Niere sieht der Pathologe eine interstitielle Nephritis mit interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie. Zusätzlich finden sich Zeichen einer progressiven Glomerulosklerose.

Klinik: Die Symptome sind unspezifisch. Die Eiweißausscheidung liegt > 1 g/d. Histopathologisch finden sich Zeichen einer interstitiellen Nephritis und eine progressiven Glomerulosklerose.

Diagnostik: Der vesikoureterale Reflux wird heute in den allermeisten Fällen bereits in der Kindheit diagnostiziert und entsprechend behandelt (Langzeittherapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Nitrofurantoin oder chirurgische Interventionen).

Diagnostik: Der vesikoureterale Reflux wird bereits in der Kindheit diagnostiziert und antibiotisch oder chirurgisch behandelt.

Therapie und Prognose: Sollte ein vesikoureteraler Reflux im Kindesalter nicht entdeckt oder vernünftig behandelt worden sein, bleiben für den Nephrologen des Erwachsenen oft wenig kurative Interventionsmöglichkeiten. Akute Schübe werden empirisch und nach Vorliegen der Ergebnisse antibiogrammgerecht behandelt. Soweit irgend möglich und sinnvoll, erfolgt auch noch zu einem späteren Zeitpunkt eine chirurgisch-urologische Korrektur der Harnwegsanomalie. Während die akute Pyelonephritis in der Regel zu keiner langfristigen Einschränkung der Nierenfunktion führt, entwickeln Patienten mit chronischer Pyelonephritis häufiger eine Niereninsuffizienz.
Oberstes Ziel ist es demnach – selbst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz – chronische Entzündungen in den ableitenden Harnwegen und dem Nierenbecken mit allen Mitteln zu bekämpfen.

Therapie und Prognose: Bei Erwachsenen bestehen wenig kurative Interventionsmöglichkeiten. Akute Schübe werden antibiotisch behandelt, ggf. erfolgt ein chirurgisch-urologischer Eingriff. Die chronische Pyelonephritis führt häufiger zur Niereninsuffizienz als die akute.

7.5 Chronisch-interstitielle Nephritis durch Medikamente

7.5 Chronisch-interstitielle Nephritis durch Medikamente

7.5.1 Analgetikanephropathie

7.5.1 Analgetikanephropathie

► **Definition.** Chronische interstitielle Nephritis nach langjährigem Missbrauch vor allem von phenacetinhaltigen nichtsteroidalen Mischanalgetika (insb. Kombinationen mit Paracetamol, ASS und Coffein).

► Definition.

Epidemiologie: Die Analgetikanephropathie ist in etwa 1 % aller Fälle verantwortlich für chronische Niereninsuffizienzen. Besonders häufig tritt sie in Australien, Belgien, der Schweiz, Schweden und im Südosten der USA auf. In Deutschland wird der Anteil von dialysepflichtigen Patienten mit Analgetikanephropathie auf 4–9 % geschätzt. Frauen sind 3–5-mal häufiger betroffen als Männer.

Epidemiologie: Die Analgetikanephropathie macht 1 % aller CNE aus. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

► **Merke.** Patienten, die hohe Dosen von Mischanalgetika mit Phenacetin einnehmen, haben ein etwa 20-fach erhöhtes Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln. Ein 2–3-fach erhöhtes Risiko wird für den Gebrauch von paracetamolhaltigen Analgetika berichtet. Für ASS als Monotherapeutikum ließ sich interessanterweise keine erhöhte Inzidenz chronisch-interstitieller Nephropathien nachweisen.

► Merke.

Ätiopathogenese: Die pathophysiologischen Vorgänge, die eine Analgetikanephropathie auslösen und weiter unterhalten, sind nicht restlos verstanden. Zum einen spielt wohl die Inhibition von lokal gebildetem Prostaglandin-E2 (wirkt vasodilatatorisch auf Nierengefäße) durch Phenacetin und seinen Metaboliten Paracetamol sowie andere nichtsteroidale Antiphlogistika eine Rolle. Dadurch kommt es zu medullären Durchblutungsstörungen, die zu den **pathognomonischen Papillennekrosen** führen. Weiterhin wandelt die Leber Phenacetin zu Acetaminophenon um, das in der Niere entlang des osmotischen Gradienten akkumulieren kann: Die höchste

Ätiopathogenese: Die Hemmung von vasodilatatierendem Prostaglandin-E2 durch Phenacetin und NSAR spielt eine Rolle. Medulläre Durchblutungsstörungen führen zu den **pathognomonischen Papillennekrosen**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Konzentration von Acetaminophenon tritt damit an den Papillenspitzen auf, dem Ort der initialen pathologischen Läsion (im schlimmsten Fall kommt es zu Papillennekrosen).

► Merke.

► Merke. Eine untere Grenze, die zu Analgetikanephropathie führen kann, scheint die tägliche Einnahme von 1 g Phenacetin über 1–3 Jahre zu sein. Eine (kumulative) Gesamtmenge von 2 kg Phenacetin in Kombination mit anderen Analgetika dürfte ebenfalls ausreichen.

Klinik und Komplikationen: Patienten beklagen chronische Schmerzen (Kopf, Nacken, Rücken). Flankenschmerzen begleiten den Abgang von nekrotischem Gewebe. Bei Harnwegsinfekten treten Dysurie und Fieber auf.

Klinik und Komplikationen: Patienten klagen meist über chronische Schmerzen (Kopf, Nacken, Rücken), die seit Jahren bestehen. Magenschmerzen, die auf peptische Ulzera hinweisen, können zumindest teilweise als Folge der chronischen Antiphlogistikaeinnahme gedeutet werden. Andere Symptome lassen sich direkt auf die Nierenerkrankung zurückführen. Flankenschmerzen begleiten die Passage von nekrotischen Gewebebruchstücken aus den Nierenpapillen über Nierenbecken und Ureteren in die Blase. Dysurie, Rückenschmerzen und Fieber treten mit Harnwegsinfekten auf, die häufiger bei Patienten mit Analgetikanephropathie vorkommen.

Das Risiko für Urothel- und Mammakarzinome ist erhöht.

Als Spätkomplikationen gelten das erhöhte Risiko für Urothel- und Mammakarzinome.

Diagnostik: Wesentlich sind Schmerz- und Medikamentenanamnese.
Körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung und Routinelabor sind meist unspezifisch.
Evtl. besteht graubräunliches Hautkolorit. Bei Papillennekrosen fallen Mikro- oder Makrohämaturie auf.

Diagnostik: Wesentlich ist die Anamnese mit chronischen Schmerzzuständen und entsprechender Medikamenteneinnahme.
Weder die körperliche Untersuchung noch Routinetests im Labor sind spezifisch. Manche Autoren beschreiben ein schmutzig-graubräunliches Hautkolorit. Der Grad der Niereninsuffizienz korreliert mit Kreatininerhöhung, eGFR, der normochromen Anämie und der Ausprägung der arteriellen Hypertonie. Die Urinuntersuchung ist oft ohne Befund. Manchmal findet sich eine sterile Pyurie mit milder Proteinurie, die 1,5 g/d meist nicht übersteigt. Während einer Episode mit Papillennekrosen fallen Mikrohämaturie, in schweren Fällen auch Makrohämaturie auf.

Es kommt früh zu asymptomatischen Nierenfunktionsstörungen mit niedriger Harnkonzentration, verändertem pH und Natriumausscheidung > 15 mmol/d.

Da sich die Krankheit überwiegend in der Nierenmedulla abspielt, kommt es frühzeitig zu asymptomatischen Nierenfunktionsstörungen: Die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentration nimmt ab, die Urinazidifizierung ist pathologisch verändert und die Natriumausscheidung lässt sich nicht mehr auf ein Minimum von unter 15 mmol/Tag senken, falls dies bei schwerer Volumendepletion notwendig sein sollte. Im klinischen Alltag fallen diese Veränderungen der Nierenfunktion – wenn überhaupt – nur äußerst selten auf.

► Merke.

► Merke. Die Diagnose lässt sich nur stellen, wenn der Arzt an diese Möglichkeit einer Niereninsuffizienz denkt. Eine chronische Niereninsuffizienz, die mit völlig blandem Urinbefund oder einer sterilen Leukozyturie auftritt, rechtfertigt eine eingehende Medikamentenanamnese auf nichtsteroidale Antiphlogistika (insbesondere Mischpräparate mit Paracetamol und Phenacetin).

Bei V. a. Paracetamol-Missbrauch kann N-Acetyl-Paraaminophenol (NAPAP) im Urin bestimmt werden. Weitere Hinweise auf Analgetikanephropathie zeigt Tab. **I-7.3**.

Falls der Verdacht besteht, dass der Patient einen Paracetamol-Missbrauch verschweigt, kann versucht werden, das Abbauprodukt N-Acetyl-Paraaminophenol (NAPAP) im Urin zu bestimmen. Kennen wir den Zeitraum, über den nichtsteroidale Antiphlogistika eingenommen wurden, lässt sich die kumulative Dosis Schmerzmittels hochrechnen. Weitere Hinweise auf Analgetikanephropathie und Befunde, die sich bei Patienten mit dieser Erkrankung finden, sind in Tab. **I-7.3** zusammengefasst.

I-7.3 Typische klinische Hinweise auf Analgetikanephropathie

▪ Alter 30–70 Jahre, Frauen	▪ arterielle Hypertonie
▪ Kopfschmerz	▪ Urinsediment: sterile Pyurie, milde Proteinurie, oft Normalbefund
▪ Beschwerden wie bei Magenulzera	▪ Nierensonografie (Computertomografie): kleine Nieren mit unregelmäßiger Kontur, narbige Einziehungen der Nierenrinde über den Markkegeln, Verkalkungen der Papillen und Papillennekrosen
▪ häufige Harnwegsinfekte	▪ psychische Auffälligkeiten

Differenzialdiagnostische Überlegungen müssen andere chronische Nierenerkrankungen einschließen (diabetische, obstruktive Nephropathien oder Urogenitaltuberkulose).

Differenzialdiagnostische Überlegungen müssen andere chronische Nierenerkrankungen einschließen, insbesondere Krankheiten, die ebenfalls mit Papillennekrosen auftreten: diabetische oder obstruktive Nephropathien oder eine Urogenitaltuberkulose. Sichelzellanämien dürften im mitteleuropäischen Patientengut eher eine untergeordnete Rolle spielen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Histologie: Veränderungen im histologischen Bild ergeben sich nicht nur im Nierenmark, sondern auch in der Nierenrinde. Wir sehen tubuläre Atrophien, interstitielle Fibrosen und Infiltrationen mit Makrophagen. Diese Veränderungen sind Folge der papillären Erkrankung. Im späteren Krankheitsverlauf findet sich oft auch eine Glomerulosklerose.

Therapie: Es gibt nur eine Therapie für diese Patienten: keine regelmäßige Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika. Leiden die Patienten an chronischen Schmerzen, die sich eindeutig somatisch erklären lassen, muss auf andere Medikamentengruppen ausgewichen werden.

Prognose: Es ist wichtig, zu einer frühzeitigen Diagnose zu kommen, da bei Patienten, die nichtsteroidale Analgetika rechtzeitig absetzen, die Entwicklung einer schweren chronischen Niereninsuffizienz verhindert werden kann. Allerdings zeigen Patienten, die Analgetikamissbrauch betrieben haben, unabhängig von Nierenschäden vermehrt Arteriosklerose mit Myokardinfarkten und Schlaganfällen. Diese Patienten fallen dadurch auf, dass sie vorzeitig zu altern scheinen und ergrauen.

7.5.2 Chronisch-interstitielle Nephritis durch andere Medikamente

Lithium

Die Nierentoxizität von Lithium ist auf die Schädigung des proximalen Tubulus und der kortikalen Sammelrohre zurückzuführen, da in diesen Nephronabschnitten gefiltertes Lithium rückresorbiert wird. Unter Lithium-Langzeittherapie wurden weiterhin interstitielle Fibrosen, tubuläre Atrophien und die Ausbildung von tubulären Mikrozysten beschrieben.
Die **Hauptsymptome** der Lithium-Nephropathie sind Polyurie und Polydipsie, da sich ein nephrogener Diabetes insipidus ausbildet: Sobald Lithium in die Sammelrohrzellen aufgenommen wird, behindert es die ADH-abhängige Bildung von cAMP, das für den Einbau von Aquaporin 2 in die Zellwände benötigt wird. Die maximale Konzentrationsfähigkeit der Niere wird dadurch in bis zu 50 % der Patienten beeinträchtigt, in 15–30 % dabei so schwer, dass es zu symptomatischer Polyurie kommt. Diese Veränderungen im Tubulussystem können schon 8–10 Wochen nach Beginn einer Lithium-Therapie auftreten. Bei längerer Lithium-Behandlung erweist sich der Konzentrationsdefekt als irreversibel.

Ciclosporin, FK 506

Beide Substanzen gehören zur Gruppe der Calcineurininhibitoren. Sie werden als Immunsuppressiva v. a. in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Calcineurininhibitor-Toxizität. Typisch für die **akute Toxizität** ist eine renale Vasokonstriktion mit Abfall von Filtrationsrate und renalem Plasmafluss. Die genauen Mechanismen sind nicht völlig geklärt, allerdings scheinen Störungen der Endothelzellfunktion vorzuliegen, die zu einer verminderten Produktion von Vasodilatatoren (Prostaglandine, NO) und einer vermehrten Freisetzung von Vasokonstriktoren (Endothelin, Thromboxan) führen. Diese Störungen können bis zum akuten Nierenversagen führen.
Die Pathogenese der **chronischen Toxizität** ist noch unklarer. Schädigungen von arteriellen Gefäßen mit konsekutiver Ischämie scheinen der Ausgangspunkt für die tubulären und interstitiellen Schäden zu sein. Osteopontin, Chemokine und TGF-β spielen eine wichtige Rolle bei diesen Vorgängen. ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptoren-Blocker beeinflussen den Verlauf möglicherweise günstig.

Nitroureasen

Diese Substanzen (BCNU, Carmustin; CCNU, Lomustin; Methy-CCNU, Semustin; Streptozocin) werden als Chemotherapeutika eingesetzt. Sie können eine langsam progrediente, chronisch-interstitielle Nephritis auslösen, vermutlich über Alkylierung von Proteinen an Tubuluszellen. Renale Komplikationen können Monate bis Jahre verzögert auftreten und schließlich bis zur terminalen Niereninsuffizienz führen.

Histologie: Wir sehen tubuläre Atrophien, interstitielle Fibrosen und Makrophageninfiltrationen. Später findet sich oft eine Glomerulosklerose.

Therapie: NSAR werden abgesetzt.

Prognose: Bei Patienten, die NSAR rechtzeitig absetzen, kann die Entwicklung einer CNE verhindert werden.

7.5.2 Chronisch-interstitielle Nephritis durch andere Medikamente

Lithium

Lithium schädigt den proximalen Tubulus und die Sammelrohre.

Hauptsymptome sind Polyurie und Polydypsie bei nephrogenem Diabetes insipidus. Lithium behindert den Einbau von Aquaporinen in die Zellwände und senkt die Konzentrationsfähigkeit der Niere. Bei längerer Lithium-Behandlung ist der Konzentrationsdefekt irreversibel.

Ciclosporin, FK 506

Calcineurininhibitoren werden als Immunsuppressiva eingesetzt. Typisch für die **akute Toxizität** ist eine renale Vasokonstriktion mit GFR-Abfall. Diese Störungen können bis zum ANV führen.

Die **chronische Toxizität** scheint auf Schädigungen arterieller Gefäßen mit konsekutiver Ischämie zu beruhen. ACE-Hemmer und AT_1-Rezeptoren-Blocker beeinflussen den Verlauf möglicherweise günstig.

Nitroureasen

Diese Chemotherapeutika können eine langsam progrediente, chronisch-interstitielle Nephritis auslösen und zur terminalen Niereninsuffizienz führen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Pathologische Zysten: am gravierendsten sind erbliche Formen (polyzystische Nierenerkrankung, Markschwammniere und Nephronophtise).
Zysten ohne eigenständigen Krankheitswert: bei CNE sowie bei ansonsten unauffälligen Nieren.

7.6 Zystische Erkrankungen der Niere

Zysten finden sich in den Nieren unter verschiedenen Umständen:

- **Pathologische Zysten:** Klinisch am gravierendsten sind erbliche Formen. Hierzu gehören die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD = „autosomal dominant polycystic kidney diasease"), die Markschwammniere und die Nephronophtise.
- **Zysten ohne eigenständigen Krankheitswert:** Zysten bei chronischer Niereninsuffizienz sowie ein oder mehrere Zysten bei ansonsten unauffälligen Nieren (sonografischer Zufallsbefund).

7.6.1 Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

7.6.1 Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

▶ Synonym.

▶ Synonym. Adulte polyzystische Nierenkrankheit, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, Autosomal-dominant Polycystic Kidney Disease

Ätiopathogenese: Der Erbgang ist autosomal-dominant. Die Frequenz gesunder Träger liegt bei 1 : 300 bis 1 : 1000.

Ätiopathogenese: Der Erbgang ist autosomal-dominant. Die Frequenz gesunder Träger der Mutation liegt bei 1 : 300 bis 1 : 1000. (Nur in seltenen Fällen lässt sich ein autosomal-rezessiver Erbgang nachweisen. Die Krankheit wird dann bereits im Kindesalter manifest.)

Mutationen zweier Gene auf Chromosomen 16 und 4 verursachen ADPKD. Die Gene codieren Polycystin.

Mutationen zweier Gene – PKD 1 und PKD 2, die auf den Chromosomen 16 und 4 lokalisiert sind – werden für mehr als 95 % aller ADPKD-Erkrankungen verantwortlich gemacht. Sie codieren für die beiden Proteine Polycystin-1 und Polycystin-2.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **„Zilien-Hypothese":** Die Proteine Polycystin-1 und Polycystin-2 spielen möglicherweise eine Rolle für die Funktion von Monozilien auf renalen Tubuluszellen, die in das Tubuluslumen hineinragen: Die Auslenkung der Monozilien durch einen Flüssigkeitsstrom in den Tubuluslumina führt zu einer Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration in Tubuluszellen. Bei Mutationen von Polycystin-1 oder Hemmung der Polycystin-2-Funktion bleibt dieser Kalziumanstieg aus. Tierexperimentelle Befunde sprechen dafür, dass die Zilien über diesen Mechanismus für die räumliche Anordnung der tubulären Epithelzellen wichtig sind. Es wird angenommen, dass die Bildung von Zysten auf Störungen in diesem Mechanismus beruht.
Auch die Beobachtung, dass Zilien mit zentrosomalen Strukturen der Tubuluszellen verbunden sind, könnte Hinweise darauf geben, wie eine pathologische Zilienfunktion zu einer Dysregulation des Zellwachstums führt. Es wird angenommen, dass Zentrosome erheblichen Einfluss auf die Regulation von zellulären Wachstumsprozessen haben, sodass pathologische Veränderungen in der Zilien-Zentromer-Abstimmung zu unerwünschter renaler Tubuluszellproliferation führen.

Epidemiologie: Die ADPKD ist bei 10 % der dialysepflichtigen Patienten Ursache des Nierenversagens. Sie ist die häufigste erbliche Nierenerkrankung.

Epidemiologie: Die ADPKD erweist sich bei bis zu 10 % aller dialysepflichtigen Patienten als Ursache des Nierenversagens. Sie ist damit die häufigste erbliche Nierenerkrankung. Bis zum 60. Lebensjahr werden etwa 50 % der Betroffenen terminal niereninsuffizient. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Klinik: Erste Beschwerden treten im 30.–50. Lj. auf. Flankenschmerzen, abdominale Beschwerden, Harnwegsinfekte und Makrohämaturie sind frühe Hinweise. Als erstes Anzeichen zeigt sich oft eine Hypertonie durch Stimulation des RAAS bei Druck der Zysten auf die Arterien. Die Zysten wachsen aus Tubulusanteilen und verschlechtern die Nierenfunktion langsam.

Klinik: Erste Beschwerden treten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Flankenschmerzen, unspezifische abdominale Beschwerden, zunehmende Harnwegsinfekte sowie Episoden von Makrohämaturie gehören dann zu den ersten Hinweisen. Manchmal bleiben die Patienten völlig symptomlos. Als erstes Anzeichen der Erkrankung erweist sich häufig eine zufällig entdeckte arterielle Hypertonie (ca. 70 %). Hierfür verantwortlich sind vermutlich Zysten, die auf renale Arterien drücken. Es kommt zu einer lokalen Minderperfusion, die eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems zur Folge hat. Ein Gefühl der „abdominalen Fülle" tritt erst auf, wenn sich die Nieren im späten Verlauf beträchtlich vergrößert haben. Die Vergrößerung ist Folge von Zysten, die an jeder Stelle des Nephrons aus Tubulusanteilen gebildet werden können, um mit wachsender Größe immer stärker das umgebende Nierengewebe zu verdrängen. Die Nierenfunktion verschlechtert sich langsam, da nur wenige Tubuli betroffen sind, aber bisher unaufhaltsam. Das Zystenwachstum über die Jahre war bisher nicht beeinflussbar. Der Einsatz des ADH-Antagonisten Tolvaptan mag dies in Zukunft ändern (siehe Therapie). Unter 40 Jahren finden sich aber nur wenige Patienten an der Dialyse.

Extrarenale Manifestationen: Zysten werden auch in der Leber, Milz und Pankreas gefunden. Zerebrale Aneurysmen können auftreten.

Extrarenale Manifestationen: Pathologische Veränderungen treten nicht nur in der Niere auf: Zysten werden auch häufig in der Leber entdeckt, selten finden sie sich zusätzlich in Milz und Pankreas. Strukturschwächen zerebraler Arterien können zu Aneurysmabildung führen, deren Folgen schwere, manchmal tödliche Hirnblutungen sein können.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Weiterhin werden an Patienten mit ADPKD häufiger Kolondivertikel und Inguinalhernien diagnostiziert. Diastolika über der Aortenklappe weisen auf eine dilatierte Aortenwurzel mit Aorteninsuffizienz hin.

Weiterhin treten häufiger Kolondivertikel, Inguinalhernien und Aorteninsuffizienz auf.

Komplikationen: Die Hauptkomplikation ist die fortschreitende Nierenfunktionsverschlechterung. Aufsteigende Harnwegsinfektionen führen immer wieder zu Zysteninfektionen. Zystoskopien sollten deshalb bei Patienten mit ADPKD nur bei sehr dringlicher Indikation vorgenommen werden.

Komplikationen: Neben der Nierenfunktionsverschlechterung kommt es zu Zysteninfektionen.

Flankenschmerzen mit und ohne Makrohämaturie können auf Zysteneinblutungen, gelegentlich Nierensteine hinweisen. Große, progredient wachsende Zysten können sehr schmerzhaft sein. Oft handelt es sich um vorübergehende Probleme.

Flankenschmerzen weisen auf Zysteneinblutungen und Nierensteine hin. Große Zysten können sehr schmerzhaft sein.

Nierenzellkarzinome treten zwar bei ADPKD nicht häufiger auf, verlaufen aber vermehrt bilateral. Der Grund dafür ist bisher unbekannt.

Nierenzellkarzinome treten bei ADPKD vermehrt bilateral auf.

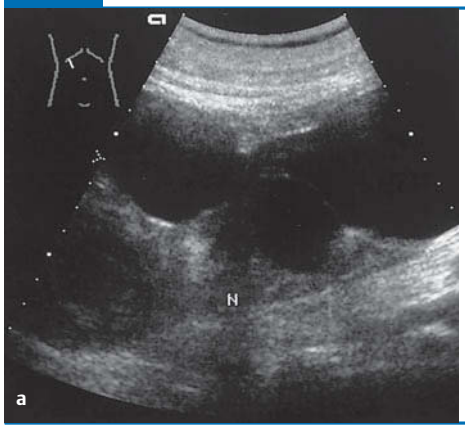
10–13 % der Patienten erleiden intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen. Die Rupturen intrazerebraler Aneurysmen ist somit eine dramatische Ursache von Morbidität und Mortalität bei ADPKD. Bei starken Kopfschmerzen sollte eine Angiografie der zerebralen Arterien erwogen werden. Im Übrigen müssen zumindest bei positiver Familienanamnese auf intrazerebrale Blutungen Kernspinangiografien des Gehirns durchgeführt werden. Zerebrale Blutungen treten bei ADPKD-Patienten bereits gehäuft im 4. Lebensjahrzehnt auf, während Aneurysmablutungen bei Patienten ohne Zystennierenerkrankung ihren Gipfel eher später zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr erreichen.

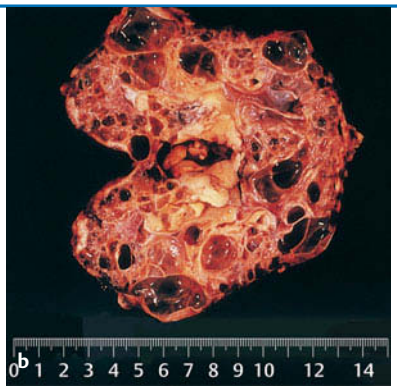
In 10–13 % kommt es zu Hirnblutungen durch Ruptur intrazerebraler Aneurysmen. Bei Verdacht sollte eine zerebrale Angiografie durchgeführt werden.

Diagnostik: Da Patienten mit ADPKD in den letzten Jahren mit größerer Aufmerksamkeit betreut wurden, wissen viele Patienten um eine mögliche positive Familienanamnese. Gezielte Nachfragen des Arztes zur Familienanamnese sind bei V. a. ADPKD unverzichtbar. Die Darstellung der Zysten gelingt gut mithilfe der Sonografie (Abb. **I-7.1**).

Diagnostik: Die gezielte Familienanamnese ist bei V. a. ADPKD unverzichtbar. Die Zysten werden sonografisch dargestellt (Abb. **I-7.1**).

I-7.1 Zystennieren





a Sonografischer Befund bei zystischer Nierendegeneration: Konglomerat unterschiedlich großer Zysten, das eigentliche Parenchym ist nicht mehr zu erkennen. (aus: Schmidt G.: Sonographische Differenzialdiagnose, Thieme; 2011)

b Makroskopischer Aspekt einer Zystenniere. (aus: Greten H.: Innere Medizin, Thieme; 2010)

▶ **Merke.** Eine ADPKD muss vermutet werden, wenn sich – bei positiver Familienanamnese – in einer Niere mindestens eine, in der zweiten Niere zwei oder mehr Zysten sonografisch darstellen lassen. Bei fehlender Familienanamnese reichen diese Kriterien nicht für die Diagnose, da mehrere Zysten auch während der Alterung von Nieren entstehen können. Im Gegensatz zu ADPKD-Kranken sind Patienten mit multiplen Zysten dieser Art meist schon Mitte 50. In diesem Alter leiden ADPKD-Patienten bereits an klinischen Symptomen und Zeichen der Niereninsuffizienz.

▶ **Merke.**

Die oben geschilderten Symptome dürften ebenfalls weiterhelfen, sofern sie in der Vorgeschichte zu finden sind. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigen sich die Nierenfunktionsparameter sehr variabel. Kreatinin, eGFR und Harnstoff können nur leicht, aber durch fortgeschrittene Niereninsuffizienz auch stark verändert sein.

Die Urinbefunde sind unspezifisch (manchmal unauffällig, oft Zeichen der Mikrohämaturie sowie geringer Proteinurie).

Interessanterweise finden sich häufig höhere Hämoglobinwerte, als angesichts der bereits bestehenden Niereninsuffizienz zu erwarten wären. Wachsende Zysten, die Nierengefäße abdrücken, führen vermutlich zu lokalen Ischämien mit einer ungewöhnlich erhöhten Erythropoetinproduktion.

Bei Diagnose sind die Nierenfunktionsparameter sehr variabel. Die Urinbefunde sind unspezifisch.
Wachsende Zysten, die Nierengefäße abdrücken, führen über lokale Ischämien zu einer hohen Erythropoetinproduktion mit höheren Hämoglobinwerten als erwartet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Eine große klinische Studie zur Progressionsverzögerung der ADPKD mit dem Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten Tolvaptan zeigte eine Reduktion der renalen Volumenzunahme und eine Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes.

Therapie: Mittlerweile lässt sich über die MRT die Größenzunahme und Entwicklung von Zysten exakter analysieren, sodass Wirkungen von Medikamenten auf Zysten in klinischen Studien umfassender beurteilt werden können. Seit 2015 ist der ADH-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan für die Therapie der ADPKD in Deutschland zugelassen. Im Rahmen einer Studie (TEMPO 3/4) konnte über 3 Jahre eine Verminderung der renalen Volumenzunahme von etwa 50 % und eine Verminderung des renalen Funktionsverlusts von etwa 30 % beobachtet werden. Besonders Patienten mit guter Nierenfunktion, aber rascher Progression sollen besonders profitieren. Auch eine hohe Trinkmenge vom mehr als 3 Litern am Tag soll eine Progressionsverzögerung bewirken.

Der Bluthochdruck muss streng kontrolliert werden. Es werden ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker, eingesetzt.
Bei Infektionen von Zysten können Makrolide und Clindamycin gegeben werden.

In jedem Fall muss der arterielle Bluthochdruck so streng wie möglich kontrolliert werden. Da die Hypertonie bei ADPKD stark vom stimulierten Renin-Angiotensin-System abhängt, sollten ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker, in Zukunft vielleicht auch Renin-Inhibitoren, verschrieben werden.
Bei Infektionen von Zysten muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Antibiotika in ausreichender Konzentration in den Zysten angereichert werden. Ampicillin, Cephalosporine und Aminoglykoside sollten nicht verwendet werden. Als geeignet erwiesen sich Makrolide und Clindamycin.

Bei starken Schmerzen werden Zysten CT-gesteuert punktiert oder schließlich chirurgisch saniert.

Bei starken Schmerzen müssen Zysten CT-gesteuert punktiert werden. In seltenen Fällen, wenn sich punktierte Zysten unter Schmerzen immer wieder mit Flüssigkeit füllen, lässt sich eine chirurgische Sanierung nicht vermeiden.

Prognose: Bisher entwickelt sich eine ADPKD unaufhaltsam zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit. Versuche, mit neuen medikamentösen Therapien daran etwas ändern zu können, werden erst in einigen Jahren zeigen, ob sie den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflussen können.

Prognose: Bisher entwickelte sich eine ADPKD unaufhaltsam im 2. Lebensdrittel zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit. Versuche, mit neuen medikamentösen Therapien daran etwas ändern zu können, werden erst in einigen Jahren zeigen, ob sie den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflussen können.

▶ Merke.

▶ Merke. Erwachsene Verwandte von ADPKD-Kranken sollten regelmäßig sonografisch auf eine Zystenbildung untersucht werden.

7.6.2 Markschwammnieren

7.6.2 Markschwammnieren

Ätiopathogenese: Es handelt sich um eine seltene erbliche renale Entwicklungsstörung mit diffus verteilten kleinen **Zysten der Sammelrohre**, bei dem die maximale Konzentrationfähigkeit der Nieren herabgesetzt ist. Durch den abgelagerten Kalk in den Zysten bilden sich im Verlauf **Nierensteine** aus.

Ätiopathogenese: Bei dieser Erkrankung handelt es sich um ein seltenes Leiden, das durch **Fehlbildungen der Sammelrohre** gekennzeichnet wird, die kleine **Zysten** ausbilden. In den terminalen Sammelrohren der renalen Pyramiden finden sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch sichtbare Zysten. Im Allgemeinen treten diese Zysten diffus und bilateral auf. Da Sammelrohre vorwiegend im Nierenmark lokalisiert sind und sich die vielen kleinen Zysten somit medullär finden, kam es zu dem Namen Markschwammniere.
Die maximale Konzentrationfähigkeit der Nieren bei Markschwammnieren ist herabgesetzt. Mit zunehmendem Alter kann sich Kalk in den Zysten ablagern, was die Bildung vieler kleiner **Nierensteine** zur Folge hat. Bei einem Abgang kann es zu Nierenkoliken kommen, die dann erst zur Entdeckung der lange Zeit symptomlos verlaufenden Erkrankung führen. Manche betroffenen Patienten werden allerdings von rezidivierenden Harnwegsinfekten geplagt.
Der mögliche Erbgang bei Markschwammnieren ist bisher unklar. Die Krankheit wird als renale Entwicklungsstörung interpretiert.

Klinik: Flankenschmerzen, Hämaturie oder Fieber treten nur bei aufsteigenden Infektionen oder Steinabgang auf. Bei Markschwammnieren ist die Nierenfunktionsverschlechterung nicht progressiv.

Klinik: Meist treten überhaupt keine Symptome auf, es sei denn, es kommt zu aufsteigenden Infektionen oder Steinabgängen mit Flankenschmerzen, Hämaturie oder auch Fieber. Im Gegensatz zu anderen erblichen Zystenerkrankungen der Niere kommt es bei Markschwammnieren zu keiner progressiven Nierenfunktionsverschlechterung.

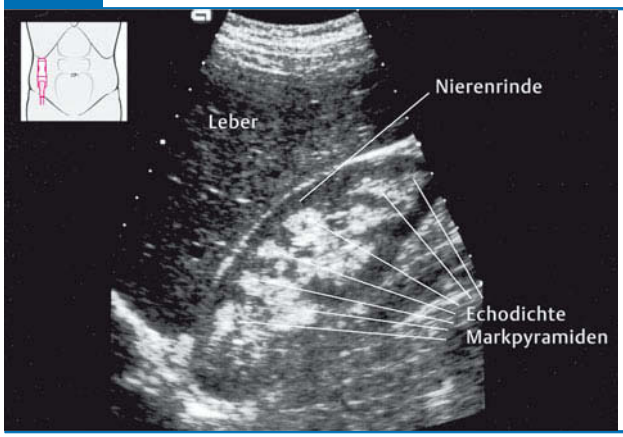
Diagnostik: Markschwammnieren werden oft zufällig im Ultraschall diagnostiziert (Abb. **I-7.2**).

Diagnostik: Die Vorgeschichte ist meist ohne richtungsweisende Hinweise. Auch die Familienanamnese führt nicht weiter. Markschwammnieren werden häufig zufällig über Ultraschall diagnostiziert oder fallen auf, wenn Steinleiden oder rezidivierende Infektionen abgeklärt werden. Typischerweise fallen Areale vermehrter Echogenität im kortikomedullären Übergangsbereich auf (Abb. **I-7.2**), die ausgeprägt imponieren können, wenn es zu vermehrter Kalzifizierung in diesen Bereichen kommt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-7.2 Markschwammniere



Sonografisch zeigen sich echodichte Markpyramiden mit scheinbar verschmälertem Parenchym.

(aus: Delorme S., Debus J.: Duale Reihe Sonographie, Thieme; 2005)

Therapie: Nur Harnwegsinfekte und die Folgen von renalen Steinbildungen erfordern therapeutische MyMaßnahmen.

Prognose: Lassen sich eventuelle Infektionen und Probleme der Kalziumsteinbildung beherrschen, erweist sich der Verlauf als außerordentlich gutartig. Chronische Niereninsuffizienz oder gar eine terminale Niereninsuffizienz sind bei diesen Patienten eigentlich nie zu finden.

Therapie: Nur Harnwegsinfekte und Nierensteine werden therapiert.

Prognose: Der Verlauf ist gutartig.

7.6.3 Nephronophthise – „Medullary Cystic Kidney Disease“ (NPH/MCKD)

► Definition. Unter diesem Oberbegriff wird wegen klinischer Gemeinsamkeiten eine genetisch heterogene Gruppe autosomal vererbbarer, tubulointerstitieller Nephropathien zusammengefasst, die sehr selten vorkommen. Die NPH wird autosomal-rezessiv, die MCKD autosomal-dominant vererbt. Bis heute sind fünf Unterformen der Nephronophthise und zwei Unterformen der MCKD bekannt, ein dritter MCKD-Lokus wurde postuliert.

Klinik: Gemeinsam haben MCKD und NPH relativ milde klinische Initialsymptome wie Polydipsie, Polyurie, Anämie und Wachstumsretardierung im Kindesalter. Das Fortschreiten der Erkrankung führt später zu terminalem Nierenversagen. Während die NPH in der Regel bereits im Kindesalter manifest und diagnostiziert wird, zeigt die MCKD erst im Erwachsenalter Symptome. **Extrarenale Manifestationen:** Die NPH kann mit Erkrankungen von Auge, Kleinhirn, Leber oder Knochen vergesellschaftet sein, wohingegen MCKD sehr häufig mit Hyperurikämie und Gicht einhergeht.

Diagnostik: An normal großen Nieren im Ultraschall finden sich unspezifische Befunde wie eine verstärkte Echogenität. Nierenrinde und Nierenmark lassen sich nur schlecht voneinander abgrenzen. In diesem Bereich sieht man häufig multiple Zysten.

7.6.4 Solitäre und multiple Zysten

Solitäre und multiple Zysten können bei chronischen Nierenerkrankungen entstehen, aber auch bei gesunden Patienten. Diese Zysten haben keinen Krankheitswert. Manchmal kann es sich als schwierig erweisen, sie diagnostisch – zum Beispiel in der Sonografie – von Abszessen oder auch Nierentumoren abzugrenzen, die weitergehende therapeutische Maßnahmen erfordern.

7.7 Myelomniere

Ätiopathogenese: Im Rahmen einer Plasmozytomerkrankung (S. 1257) fördern verschiedene Umstände Entwicklungen, die zur weiteren Nierenfunktionsverschlechterung beitragen:

- Hyperkalzämie
- glomeruläre Schäden bei primärer Amyloidose und Leichtkettenablagerungen (S. 909)
- Tubulusschaden durch gefilterte Leichtketten.

7.6.3 Nephronophthise – „Medullary Cystic Kidney Disease“ (NPH/MCKD)

► Definition.

Klinik: MCKD und NPH führen zu Polydipsie, Polyurie, Anämie und Wachstumsretardierung, später zu Nierenversagen. Die NPH zeigt sich bei Kindern, die MCKD erst bei Erwachsenen.
Extrarenale Manifestationen: NPH: Auge, Kleinhirn, Leber, Knochen. MCKD: oft mit Gicht einhergehend.

Diagnostik: Im Ultraschall zeigt sich eine verstärkte Echogenität der Nieren.

7.6.4 Solitäre und multiple Zysten

Solitäre und multiple Zysten können auch bei gesunden Patienten entstehen. Diese Zysten haben keinen Krankheitswert.

7.7 Myelomniere

Ätiopathogenese: Beim Plasmozytom (S. 1257) kommt es durch Hyperkalzämie, glomeruläre Schäden (S. 908) und Tubulusschäden zur Nierenfunktionsverschlechterung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei Plasmozytom werden vermehrt monoklonale Immunglobuline und Leichtketten gebildet. Leichtketten sind **potenziell nephrotoxisch**. Bei 50 % der Patienten steigt die Leichtkettenausscheidung im Urin stark an.

Die Nierenschädigung durch Leichtketten beruht auf deren tubulotoxischer Wirkung sowie auf der Verstopfung der Tubuli mit Zylinderbildung.

Beide Mechanismen wirken synergistisch und führen zur Zerstörung ganzer Nephrone. Es entsteht ein Circulus vitiosus, der die Niere mehr und mehr beeinträchtigt.

Bei einem Plasmozytom werden über Plasmazellen vermehrt monoklonale intakte Immunglobuline sowie freie monomere Leichtketten gebildet. Nur die Leichtketten sind **potenziell nephrotoxisch**, wenn sie in so hohen Mengen gebildet und filtriert werden, dass sie im proximalen Tubulus nicht mehr reabsorbiert und katabolisiert werden können. Bei der Hälfte der Plasmozytompatienten steigt daher die Leichtkettenausscheidung im Urin von unter 30 mg/d bis in den Grammbereich an.

Die Nierenschädigung durch Leichtketten beruht auf 2 Mechanismen:

- direkt tubulotoxische Wirkung der Leichtketten
- Zylinderbildung durch den Exzess an filtrierten Leichtketten, die in das distale Tubulussystem gelangen und dort die Tubuli verstopfen können.

Dabei wirken beide Mechanismen synergistisch: Nachdem hohe Konzentrationen filtrierter Leichtketten proximale Tubuluszellen geschädigt haben, können weniger Leichtketten in diesem Tubulusabschnitt reabsorbiert und katabolisiert werden, sodass höhere Mengen an Leichtketten in das distale Tubulussystem gelangen, dort präzipitieren und den Tubulus verstopfen. Die verbleibenden Filtrationseinheiten müssen den Nephronverlust durch Hyperfiltration kompensieren. Diese Vorgänge zerstören ganze Nephrone. Neben langfristigen Schäden an den Glomeruli werden pro verbleibendem Nephron jetzt noch höhere Mengen an Leichtketten mit all den geschilderten tubulusschädigenden Folgen filtriert. Es entsteht ein Circulus vitiosus, der die Niere mehr und mehr beeinträchtigt.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Höhe der Leichtkettenausscheidung korreliert mit der tubulären Nierenschädigung. Als Hauptwirkung wird der direkt toxische Schaden durch die Leichtketten gesehen, da das Nierenversagen bei Myelomniere weniger mit verstopften als mit atrophierten Tubuli korreliert.

Klinik: Viele Patienten weisen bei Diagnose bereits Nierenfunktionseinschränkungen (S. 1257) auf. Der Prozess wird oft beschleunigt durch Infektionen, Dehydratation, Kontrastmittelgabe und Hyperkalzämie. Es kommt zu vermindertem tubulärem Urinfluss und Präzipitation von Leichtketten.

Klinik: Viele Patienten weisen bereits eine mehr oder weniger ausgeprägte Nierenfunktionseinschränkung auf, wenn es zur Erstdiagnose eines Plasmozytoms (S. 1257) kommt (Symptome Plasmozytom). Der Nierenfunktionsverlust wird oft beschleunigt durch Infektionen (häufige Komplikation bei Plasmozytom), Dehydratation, Gabe von intravenösen Kontrastmitteln und Hyperkalzämie. Diese klinischen Probleme tragen alle zu einem verminderten tubulären Urinfluss bei. Dadurch wird die Präzipitation von Leichtketten erleichtert. Kontrastmittel schädigen Tubuluszellen zusätzlich, s. akute Tubulusnekrose (S. 890).

Diagnostik: Zu Befunden bei Plasmozytom (S. 1259).
Die Diagnose wird über den Nachweis von Paraproteinen i. U. gestellt:

Leichtketten lassen sich nicht mit konventionellen Teststreifen (S. 862) nachweisen.

Diagnostik: Zu allgemeinen diagnostischen Befunden bei Plasmozytom (S. 1259).
Klare diagnostische Hinweise auf ein Plasmozytom gibt der Nachweis von Paraproteinen im Urin. Zur weiteren Diagnosesicherung muss eine Knochenmarkpunktion durchgeführt und wenn möglich auch eine Nierenpunktion vorgenommen werden.
Leichtketten lassen sich auch in höheren Konzentrationen nicht mit konventionellen Urinteststreifen (S. 862) nachweisen.

▶ Merke.

▶ Merke. Findet sich bei Plasmozytom über Urinteststreifen eine ausgeprägte Proteinurie, weist dies eher auf Albuminurie bei Amyloidose oder Leichtkettenablagerung (S. 909), aber nicht auf tubuläre Schäden über Leichtketten hin, wie sie für Myelomnieren als typisch definiert wird. Allerdings können glomeruläre Krankheitsbilder und die Myelomniere gleichzeitig auftreten.

Zum Nachweis eignen sich:

- Sulfosalizylsäureprobe (S. 863)
- Nachweis von Bence-Jones-Proteinen durch Erhitzen des Urins
- Immunelektrophorese (empfindlichste Methode).

Folgende Methoden eignen sich zum Nachweis:

- Sulfosalizylsäureprobe (S. 863)
- Nachweis einer Bence-Jones-Proteinurie durch Erhitzen des Urins: Leichtketten im Urin präzipitieren während Erhitzung bei 45–55 °C, gehen bei 100 °C wieder in Lösung, um bei Abkühlung erneut auszufallen. Protein im Urin, das diese Reaktionen auf Wärmezufuhr zeigt, wird auch als Bence-Jones-Protein bezeichnet.
- Immunelektrophorese (empfindlichste Methode).

Leichtketten treten auch bei Amyloidose, Morbus Waldenström, Lymphomen und CLL auf. Daher muss eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.

Leichtketten sind leider nicht völlig spezifisch für Plasmozytom, da sie auch bei primärer Amyloidose (ohne Plasmozytom), Morbus Waldenström, malignen Lymphomen und chronisch lymphatischer Leukämie zu finden sein können.
Daher muss bei Plasmozytom zur Diagnosesicherung in jedem Fall eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.

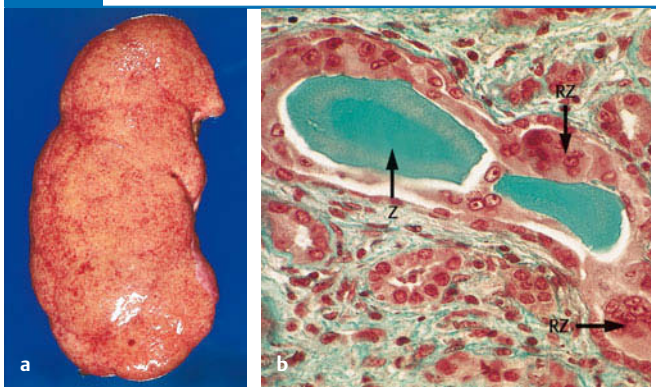
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Histologie: Die pathologischen Veränderungen bei Myelomniere betreffen besonders ausgeprägt die distalen Tubuli und die Sammelrohre. Der Pathologe sieht glasige, eosinophile und obstruierende Präzipitate in den Tubuli sowie tubuläre Degenerationen und Atrophien. Die tubulären Präzipitate (Abb. **I-7.3**) bestehen nicht nur aus Leichtketten (Bence-Jones-Protein), sondern enthalten auch Albumin, Fibrinogen, intakte γ-Globuline sowie Tamm-Horsfall-Protein. Die Glomeruli zeigen keine Auffälligkeiten, es sei denn, es läge zusätzlich eine Amyloidose oder eine Leichtkettenablagerung (S. 909) vor.

Histologie: Man sieht glasige, eosinophile und obstruierende Präzipitate in den Tubuli (Abb. **I-7.3**), tubuläre Degenerationen und Atrophien. Die Präzipitate bestehen aus Leichtketten, Albumin, Fibrinogen, γ-Globulinen und Tamm-Horsfall-Protein. Die Glomeruli sind unauffällig.

I-7.3 Myelomniere



a Makroskopischer Aspekt: große, blasse Niere.
b Histologisch intratubuläre Präzipitate (Pfeil) einer Myelomniere, die aus Leichtketten (Bence-Jones-Protein) bestehen (Trichromfärbung).

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

Therapie: Eine symptomatische Behandlung umfasst Infusion mit Kochsalz und Gabe von Schleifendiuretika, um präzipitierte Leichtketten auszuwaschen. Zur Prophylaxe einer weiteren Leichtkettenpräzipitation muss eine Dehydratation vermieden und eine gute Diurese (> 150 ml/h) mit 3–4 Liter Flüssigkeitsaufnahme bei ausgeglichener Bilanz – wenn möglich – aufrechterhalten werden. Eine Urinalkalisierung sollte ebenfalls erfolgen. Eine häufig begleitende Hyperkalzämie wird entsprechend der Angaben in Tab. **I-10.7** behandelt. Im Vordergrund stehen hier die Bisphosphonate (Zoledronat, Ibendronat, u. a.). ACE-Hemmer, NSAID und Röntgenkontrastmittel sind auf jeden Fall zu vermeiden. Bei Auftreten eines akuten Nierenversagens ist die frühzeitige Nierenersatztherapie mittels Hämodialyse indiziert.
Kommt es zu weiterer Nierenfunktionsverschlechterung, kann dies Zeichen einer konstant ausgeprägten Filtration von Leichtketten sein. Treten zusätzlich Zeichen eines Hyperviskositätssyndroms hinzu, kann versucht werden, die hohe Proteinkonzentration im Plasma über Plasmapherese zu senken.
Manche Patienten entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz, die aus nephrologischer Sicht eigentlich eine Dialysebehandlung notwendig macht.
Seit einigen Jahren stehen spezielle Dialysemembranenen (High-cut-off-Membranen) zur Verfügung, mit denen neben einer Hämodialyse auch die Menge an Leichtketten im Blut deutlich vermindert werden kann. Dieses Verfahren kommt aber nur als Ergänzung zur chemotherapeutischen Behandlung des Myeloms infrage. Es kann aber sogar schon vor Bestehen eine Dialysepflicht eingesetzt werden.
Zur Therapie des Plasmozytoms siehe Abb. **K-4.29**

Therapie: Gabe von NaCl-Infusionen und Schleifendiuretika, um präzipitierte Leichtketten auszuwaschen. Eine Dehydratation muss vermieden und eine gute Diurese aufrechterhalten werden. Eine Hyperkalzämie wird entsprechend Tab. **I-10.7** behandelt. ACE-Hemmer, NSAID und Kontrastmittel sind zu vermeiden. Bei ANV ist die Hämodialyse indiziert.

Bei Nierenfunktionsverschlechterung mit Hyperviskositätssyndrom kann die hohe Plasmaproteinkonzentration über Plasmapherese gesenkt werden.

Eine terminale Niereninsuffizienz kann eine Dialyse erfordern.

7.8 Nierenerkrankungen durch Harnsäure

Drei verschiedene Erkrankungen der Niere können mit Störungen des Harnsäuremetabolismus verbunden sein:
- akute Nephropathie durch Harnsäure
- Uratnephropathie
- renale Harnsäuresteine.

Ob sich eine dieser Störungen entwickelt, hängt von den chemischen Charakteristika der undissoziierten Harnsäure und des entsprechenden Uratsalzes ab:
$Urat^- + H^+ \leftrightarrows$ Harnsäure

7.8 Nierenerkrankungen durch Harnsäure

Akute Nephropathie durch Harnsäure, Uratnephropathie und renale Harnsäuresteine können mit Störungen des Harnsäuremetabolismus verbunden sein.

Die Entwicklung dieser Störungen hängt von den chemischen Charakteristika der Harnsäure und des Uratsalzes ab:

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (S. 457) zeigt, bei welchem pH-Wert sich das Gleichgewicht verschiebt. Da der pH-Wert vom Glomerulus bis zum Sammelrohr zunimmt, wird immer mehr Urat in Harnsäure umgewandelt.

Die Löslichkeit undissoziierter Harnsäure liegt weit unter der von Urat.

Harnsäure: Die höchsten Harnsäurekonzentrationen in den Tubuli finden sich in der Medulla. Folge der Präzipitation von Harnsäurekristallen sind schlimmstenfalls ein ANV oder Harnsäuresteine.

Urat: Urat lagert sich im medullären Interstitium ab. Es kann zur Bildung von Mikrotophi und chronisch-interstitieller Nephritis kommen.

7.8.1 Akute Nephropathie durch Harnsäure

Ätiopathogenese: Harnsäurekristalle fallen in den Sammelrohren aus und verschließen das Tubuluslumen. Es entwickelt sich ein ANV. Ursache ist meist eine erhöhte Harnsäureproduktion bei Gewebe- und Zelluntergang.

Ein Nierenversagen bei schwerem Gewebezerfall im Rahmen von Tumorerkrankungen kann auch durch Kalziumphosphat ausgelöst sein.

Klinik: Typischerweise stellen sich Oligurie oder Anurie ein. Bei Ureterverschluss kommt es zu Flankenschmerzen.

Diagnostik: Hyperurikämie mit ANV, Tumorleiden bzw. Zelluntergang sprechen für die Diagnose.

Im Labor sind Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure stark erhöht. Zelluntergang kann zu Hyperkaliämie führen.
Im Urin sehen wir Harnsäurekristalle und amorphe Urate.

Über die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (S. 457) lässt sich berechnen, bei welchem pH-Wert das Gleichgewicht mehr zur linken oder rechten Seite der Gleichung verschoben ist. Die Präzipitationswahrscheinlichkeit von Harnsäure oder Urat ist abhängig von der Stoffkonzentration und dem pH-Wert. Der Grad der physiologischen Azidifizierung der Flüssigkeit im Nephron nimmt über die Länge des Tubulussystems vom Glomerulus (pH 7,4) bis in die Sammelrohre (pH 4,5) zu. Die Folge ist, dass immer mehr Urat aus chemischen Gründen in Harnsäure umgewandelt wird.
Dieser Befund erweist sich als klinisch außerordentlich relevant: Die Löslichkeit undissoziierter Harnsäure liegt bei nur 100 mg/l (≙ 5 950 µmol/l), die von Urat hingegen weit höher.

Harnsäure: Die höchsten Harnsäurekonzentrationen in den Tubuli finden sich in der Medulla (Folge des Gegenstrommechanismus). Hohe Harnsäurekonzentrationen und niedrigste intratubuläre pH-Werte begünstigen somit vor allem in den medullär gelegenen Sammelrohren die Präzipitation von Harnsäurekristallen. Folge sind schlimmstenfalls ein akutes Nierenversagen oder die Bildung von Harnsäuresteinen.

Urat: Zu Uratablagerungen kommt es hauptsächlich im medullären Interstitium, da in diesem Bereich sowohl die Uratkonzentration als auch der pH-Wert relativ hoch liegen. Im ungünstigsten Fall kommt es dadurch zur Bildung von sog. Mikrotophi und chronisch-interstitieller Nephritis.

7.8.1 Akute Nephropathie durch Harnsäure

Ätiopathogenese: Dieses Krankheitsbild wird dadurch charakterisiert, dass Harnsäurekristalle in den Sammelrohren ausfallen und so das Tubuluslumen verschließen. Es entwickelt sich ein akutes Nierenversagen. Ursache ist meist eine dramatische extrarenale Zunahme der Harnsäureproduktion, wie sie bei Gewebe- und Zelluntergang vorkommt (z. B. Chemo- und/oder Strahlentherapie, schwere Verletzungen oder Krampfanfälle).
Es ist wichtig zu verstehen, dass bei diesem Krankheitsbild allein die hohe Urinkonzentration an Harnsäure ausschlaggebend ist. Hyperurikämien bei Patienten mit Nierenversagen sowie verminderte Urinproduktion führen per se nicht zur Präzipitation von Harnsäurekristallen in den Tubuli.
Es sollte erwähnt werden, dass ein Nierenversagen, das bei schwerem Gewebezerfall im Rahmen von Tumorerkrankungen auftritt, auch durch Kalziumphosphat und nicht zwangsläufig durch Harnsäurekristalle ausgelöst werden kann. Dies gilt vor allem für Patienten, die vor Beginn einer Chemotherapie prophylaktisch mit Allopurinol behandelt werden. Bei Zelluntergang werden schließlich nicht unbeträchtliche Mengen an intrazellulärem Phosphat freigesetzt, was gelegentlich zur Präzipitation von Kalziumphosphat mit Hypokalzämie führt.

Klinik: Typischerweise stellt sich rasch Oligurie oder gar Anurie ein. Manchmal klagen die Patienten über Flankenschmerzen, wenn präzipitierte Harnsäurekristalle die Ureteren verschließen.

Diagnostik: Ausgeprägte Hyperurikämie mit akutem Nierenversagen sowie Hinweise auf ein Tumorleiden oder andere Mechanismen des Zelluntergangs (s. o.) sprechen für die Diagnose. Andere Gründe eines Nierenversagens, die unter diesen Umständen infrage kommen (z. B. eine Verlegung der Ureteren durch wachsende Tumormassen), können leicht ausgeschlossen werden, da sie nicht typischerweise mit dem Auftreten einer Hyperurikämie assoziiert sind.
Das Labor zeigt stark erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte als Ausdruck des akuten Nierenversagens. Es finden sich stark erhöhte Harnsäurespiegel. Ausgeprägter Zelluntergang bei Nierenversagen kann zu Hyperkaliämien führen.
Im Urin sehen wir mikroskopisch Harnsäurekristalle und amorphe Urate, Befunde, die für eine akute Nephropathie durch Harnsäure sprechen können, aber nicht als diagnostisch angesehen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: In folgenden Situationen kann es ebenfalls zu einem akuten Nierenversagen und Hyperurikämie kommen. Insgesamt treten sie häufiger auf als die akute Nephropathie durch Harnsäure.

- **Volumenkontraktion** (z. B. bei forcierter Diuretikatherapie) kann zu prärenalem Nierenversagen führen, das von Hyperurikämie begleitet wird. Um Flüssigkeitsverluste zu kompensieren, steigt die Salz- und Wasserreabsorption im proximalen Tubulus stark an. Dabei erhöht sich aber auch die Reabsorption von Harnsäure, die indirekt an die tubuläre Rückgewinnung von Natrium gebunden ist. Als Folge steigt die Harnsäurekonzentration im Plasma an, während die Urinausscheidung gleichzeitig zurückgeht und die Nierenleistung abfällt.
- Im Übrigen führt **Gewebeuntergang bei schweren Unfällen** mit Hypotonie häufig zu einer akuten Tubulusnekrose und Hyperurikämie. In den überwiegenden Fällen kann unter diesen Umständen die akute Tubulusnekrose für das Nierenversagen verantwortlich gemacht werden.

Differenzialdiagnose: Häufiger als die akute Nephropathie durch Harnsäure sind:

- **Volumenkontraktion** (z. B. bei forcierter Diurese) mit prärenalem Nierenversagen und Hyperurikämie sowie
- **Gewebeuntergang bei schweren Unfällen** mit akuter Tubulusnekrose und Hyperurikämie.

Therapie: Gesteigertes Urinvolumen soll helfen, die Harnsäurekristalle aus den Tubuli auszuwaschen, indem Flüssigkeit gegeben wird und Schleifendiuretika verordnet werden (forcierte Diurese). Ist gesichert, dass hauptsächlich Harnsäurekristalle in den Nierentubuli präzipitieren, kann der Harn alkalisiert werden (Gabe von Azetazolamid oder Bikarbonat).

Therapie: Durch forcierte Diurese sollen die Präzipitationen aus den Tubuli ausgewaschen werden. Handelt es sich hauptsächlich um Harnsäurekristalle, kann der Harn alkalisiert werden.

▶ **Merke.** Findet sich eine nennenswerte Hyperkalzämie, kann die Präzipitation von Kalziumphosphat nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen sollte der Urin eher zurückhaltend alkalisiert werden, da ein alkalischer pH-Wert die Ausfällung von Kalziumphosphat begünstigt.

▶ **Merke.**

Prognose: Obgleich sich häufig ein schweres akutes Nierenversagen entwickelt, erholen sich die Patienten davon recht gut, wenn rasch therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Prognose: Bei rascher Therapie erholen sich die Patienten gut.

7.8.2 Renale Harnsäuresteine

Harnsäuresteine finden sich bei ungefähr 20 % der Patienten mit primärer Gicht, hin und wieder bei chronischer Diarrhö oder Polycythaemia vera.
Ursachen sind ein niedriger Urin-pH und eine erhöhte Harnsäurekonzentration im Urin infolge einer vermehrten Harnsäureproduktion oder durch die Wirkung von urikosurischen Medikamenten wie Probenecid oder auch Aspirin. Es sollte bedacht werden, dass auch sehr niedrige pH-Werte im Urin allein (z. B. bei metabolischer Azidose infolge chronischer Durchfälle) zur Harnsäuresteinbildung führen können, obwohl die Harnsäureausscheidung normal ist.
Patienten, die vermehrt Harnsäure bilden und ausscheiden, sollten diätetisch beraten werden. Zusätzlich kann entweder Allopurinol verschrieben oder eine Alkalisierung des Urins angestrebt werden.
Betroffene, deren Harnsäureausscheidung normal erscheint, sollten angehalten werden, 1,5–2 Liter Trinkmenge einzuhalten. Der Harn sollte alkalisiert werden. Hier sind Natriumbikarbonat oder Kaliumzitrat (das zu Bikarbonat verstoffwechselt wird) Natriumsalzen vorzuziehen, da Natriumbelastungen zu vermehrter renaler Kalziumausscheidung führen – ein klinisch relevantes Detail in diesem Patientengut, da Harnsäure die Bildung von Kalzium-Oxalat-Steinen begünstigen kann.

7.8.2 Renale Harnsäuresteine

Harnsäuresteine finden sich bei 20 % der Patienten mit primärer Gicht.

Ursachen sind niedriger Urin-pH und erhöhte Urinharnsäure infolge einer vermehrten Harnsäureproduktion oder urikosurischer Medikamente (Probenecid, ASS).

Bei vermehrter Harnsäurebildung und -ausscheidung sollte mit Diät und Allopurinol oder Urinalkalisierung behandelt werden.
Bei normaler Harnsäureausscheidung sollten tgl. 1,5–2 Liter getrunken und der Harn mit Bikarbonat oder Kaliumzitrat alkalisiert werden.

7.8.3 Chronische Uratnephropathie

Die chronische Uratnephropathie kann sich über viele Jahre entwickeln, wenn betroffene Patienten permanent an Hyperurikämie leiden. Hauptfaktor für die Uratablagerungen ist die hohe medulläre Konzentration von Natrium und Urat, die zur lokalen interstitiellen Tophusbildung führen können.
Als Folge einer primären Gicht tritt dieses Problem nur sehr selten auf. Auch Patienten, die jahrelang an Gicht litten, zeigten kaum Nierenfunktionsverschlechterungen, die sich so ohne Weiteres auf eine Hyperurikämie zurückführen ließen. Fanden sich dennoch Niereninsuffizienzen, war meist eher eine Nephrosklerose die Ursache.
Daher gibt es auch keinen nephrologischen Grund, symptomlose Patienten, deren Harnsäurespiegel im Serum bei Niereninsuffizienz oder unter Diuretikatherapie angestiegen ist, prophylaktisch zu behandeln, um die Harnsäurespiegel zu senken.

7.8.3 Chronische Uratnephropathie

Die chronische Uratnephropathie kann sich bei Hyperurikämie über viele Jahre entwickeln. Hauptfaktor ist die hohe Natrium- und Uratkonzentration mit lokaler interstitieller Tophusbildung.
Als Folge einer primären Gicht tritt dieses Problem nur sehr selten auf.

Bei symptomlosen Patienten müssen hohe Harnsäurespiegel nicht gesenkt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

7.9 Hyperkalzämische Nephropathie

Ätiopathogenese: Häufigste Ursache ist die vermehrte Knochenresorption (s. Tab. **I-10.6**). Sie kann zu Niereninsuffizienz und Steinbildung führen.
Frühe Veränderungen finden sich in distalen Tubuli und Sammelrohren. Später entwickelt sich eine tubuläre Atrophie mit interstitieller Fibrose und Nephrokalzinose. Die renale Konzentrationsfähigkeit nimmt ab, es kommt zu Verlusten von Natrium, Kalium und Phosphat.

Klinik: Die Beschwerden sind wie bei Nierensteinen (Flankenschmerzen, Makrohämaturie). Hyperkalzämische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Lethargie und Verwirrtheit können auftreten.

Diagnostik: Es sollte nach Malignomhinweisen gesucht werden. Bei der körperlichen Untersuchung können Hypertonie oder Kalziumablagerungen an der Kornea auffallen (Band-Keratopathie).

Aufgrund der Hyperkalzämie und Dehydratation können Kreatinin, Harnstoff und eGFR schon früh pathologisch verändert sein. Die Urinbefunde sind oft unauffällig. Natrium, Kalium und Phosphat i. S. sind erniedrigt.

▶ Merke.

Therapie: Zur Behandlung einer Hyperkalzämie s. Tab. **I-10.7**.

7.9 Hyperkalzämische Nephropathie

Ätiopathogenese: Niereninsuffizienz, Störungen der tubulären Funktionen und Nierensteine können Folgen einer Hyperkalzämie sein. Häufigste Ursache für eine Hyperkalzämie ist die vermehrte Knochenresorption (Näheres s. Tab. **I-10.6**).
Früheste renale Veränderungen bei hyperkalzämischer Nephropathie finden sich in den distalen Tubuli und den Sammelrohren: Kalzifikation, Degeneration und Nekrosen tubulärer Epithelzellen führen zu tubulärer Obstruktion. Später entwickelt sich eine tubuläre Atrophie mit interstitieller Fibrose. Das Interstitium verkalkt (Nephrokalzinose). Tubuläre Funktionen sind in großem Umfang beeinträchtigt. Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren nimmt ab, es kommt zu Verlusten von Natrium, Kalium und Phosphat.

Klinik: Viele Patienten beklagen Beschwerden wie bei Nierensteinen (Flankenschmerzen, Makrohämaturie). Weitere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Magen-Darm-Beschwerden sowie Lethargie und Verwirrtheitszustände, sind auf die systemische Hyperkalzämie zurückzuführen. Manchmal sind Polyurie und Polydipsie als Folge eines renalen Diabetes insipidus zu beobachten.

Diagnostik: In der Vorgeschichte sollte nach Hinweisen auf Malignome gesucht werden. Bei der körperlichen Untersuchung fallen häufig eine arterielle Hypertonie, Zeichen einer zugrunde liegenden bösartigen Erkrankung und gelegentlich Kalziumablagerungen an der lateralen und medialen Begrenzung der Kornea auf (Band-Keratopathie), die sich am besten mithilfe einer Spaltlampe untersuchen lassen.
Außer einer Hyperkalzämie finden sich oft nur unspezifische Laborveränderungen. Kreatinin, Harnstoff und die eGFR können als Folge der Hyperkalzämie und Dehydratation schon früh pathologisch verändert sein. Die Urinbefunde sind häufig unauffällig, es sei denn, es kommt durch abgehende Steine zu Verletzungen der ableitenden Harnwege mit Hämaturie. Im Blut lassen sich Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie nachweisen.

▶ Merke. Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz, die sich auf keinerlei andere Ursache zurückführen lassen, sollten an eine hyperkalzämische Nephropathie denken lassen.

Therapie: Kalzium schädigt nicht nur die Nieren. Therapien von Hyperkalzämien sollten nie nur symptomatisch orientiert verordnet werden, ohne dass Ursachen nachgewiesen werden. Zur Behandlung einer Hyperkalzämie s. Tab. **I-10.7**.

7.10 Sarkoidose

Bei Sarkoidose (S. 416) kann es zu Nierenbeteiligung kommen. Hauptprobleme sind Hyperkalzämie und Hyperkalzurie.

7.10.1 Hyperkalzämische Nephropathie

Ätiopathogenese: Eine vermehrte intestinale Kalziumabsorption findet sich bei 50 % der Sarkoidosepatienten. Das Problem liegt in einer **vermehrten Bildung von Vitamin D** in Lunge und Lymphknoten.

Klinik: s. hyperkalzämische Nephropathie (S. 940).

7.10 Sarkoidose

In einigen Fällen kommt es im Rahmen einer Sarkoidose (S. 416) zu einer klinisch relevanten Beteiligung der Nieren. Die Hauptprobleme sind die Hyperkalzämie und Hyperkalzurie, teilweise finden sich darüber hinaus granulomatöse Veränderungen im Interstitium (oder auch den Glomeruli).

7.10.1 Hyperkalzämische Nephropathie

Ätiopathogenese: Eine vermehrte Absorption des Kalziums in der Nahrung – der initiale Schritt zu Hyperkalzämie und Hyperkalziurie – findet sich bei 50 % der Patienten mit Sarkoidose. Das Problem liegt in einer **vermehrten Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D**, das nicht in der Niere, sondern in Lunge und Lymphknoten von Patienten mit diffuser Sarkoidose von aktivierten Makrophagen ihren Ursprung hat. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist noch nicht restlos aufgeklärt. Allerdings wirkt Vitamin D immunmodulatorisch und kann daher in immunologische bzw. entzündliche Prozesse eingreifen. Makrophagen tragen Rezeptoren für 1,25-Dihydroxyvitamin D, sodass sie über Vitamin D aktiviert werden können. Die Fähigkeit aktivierter Makrophagen, 1,25-Dihydroxyvitamin D zu produzieren, erklärt auch, warum bei anderen granulomatösen Erkrankungen wie Tuberkulose oder Berylliose hin und wieder Hyperkalzämien vorkommen.

Klinik: s. hyperkalzämische Nephropathie (S. 940).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Kortikoide reduzieren die vermehrte intestinale Kalziumaufnahme. Hyperkalzurie und Hyperkalzämie bessern sich. Zusätzlich normalisieren sich die erhöhten 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel, da dieses Hormon weniger von aktivierten Makrophagen produziert wird.

Therapie: Kortikoide reduzieren die vermehrte Kalziumaufnahme und senken Vitamin D durch Hemmung der Makrophagenaktivität.

7.10.2 Granulomatöse interstitielle Nephritis

Eine Granulombildung im Interstitium der Niere findet sich häufig bei Sarkoidose, aber selten so ausgeprägt, dass eine Niereninsuffizienz daraus resultiert. Meist leiden die Patienten an ausgeprägter systemischer Sarkoidose, obgleich es in seltenen Fällen auch bei nur geringer extrarenaler Manifestation einer Sarkoidose zur Niereninsuffizienz kommen kann. Weitere Befunde erweisen sich nicht als spezifisch, sondern sprechen nur allgemein für eine interstitielle Nephritis. Behandelt wird diese Form der Nephritis bei Sarkoidose ebenfalls mit Kortikoiden.

7.10.2 Granulomatöse interstitielle Nephritis

Eine interstitielle Granulombildung bei Sarkoidose führt selten zur Niereninsuffizienz. Behandelt wird diese Form der Nephritis bei Sarkoidose ebenfalls mit Kortikoiden.

7.11 Seltene Gründe einer tubulointerstitiellen Erkrankung

7.11 Seltene Gründe einer tubulointerstitiellen Erkrankung

- **Cadmium und Blei** führen zu einer chronischen Schädigung von Tubuli und Interstitium der Niere.
- **Chronische Kaliumdepletion** führt zu morphologischen und funktionellen Störungen der Tubuli, die reversibel sind, wenn der Kaliumspiegel im Serum normalisiert wurde.
- Tubuli werden manchmal über **Immunkomplexe** (Lupus erythematodes) und **Antikörper gegen tubuläre Basalmembran** (Goodpasture-Syndrom) pathologisch verändert.
- **Aristolochiasäure** löst wahrscheinlich die sog. Balkan-Nephropathie aus, eine interstitielle Nephritis, die in einigen Gebieten des unteren Donautals auftritt.

- **Cadmium und Blei** führen zu chronischer tubulärer und interstitieller Nierenschädigung.
- **Chronische Kaliumdepletion** bewirkt reversible Störungen der Tubuli.
- **Immunkomplexe** und Antikörper gegen tubuläre Basalmembran können die Tubuli pathologisch verändern.
- **Aristolochiasäure** löst die Balkan-Nephropathie aus.

► Exkurs. **Chinesische Schlankheitsmittel und die Ursachen der Balkan-Nephropathie:** Vor einigen Jahren erkrankten vor allem Frauen in Belgien an schweren **chronischen tubulointerstitiellen Nephropathien**, die ein **chinesisches Schlankheitsmittel** eingenommen hatten, das irrtümlich aus „Guang Fang Ji" (Aristolochia fangchi) hergestellt worden war statt aus dem unbedenklichen, aber ähnlich klingenden „Han Fang Ji" (Stephania tetrandra). Etliche Patienten entwickelten Urothelkarzinome.

Aristolochia fangchi enthält **Aristolochiasäure**, ein bekanntes krebsförderndes und nierenschädliches Gift. Sobald Aristolochia fangchi aus den chinesischen Kräutermischungen verschwand, traten interstitielle Nephropathien mit diesen Mitteln nicht mehr auf.

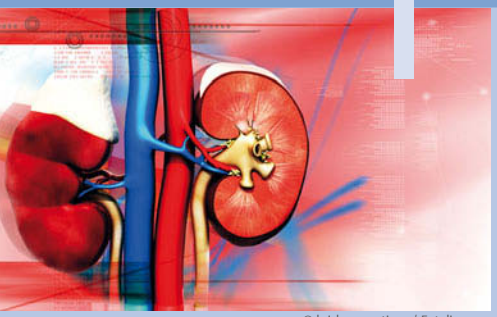
Die **Balkan-Nephropathie** ist eine chronische tubulointerstitielle Erkrankung, die in Bosnien, Bulgarien, Kroatien, Rumänien und Serbien besonders in abgelegenen Tälern der Donau endemisch vorkommt (eine Besonderheit ist auch hier die Assoziation mit Urothelkarzinomen). Es stellte sich nun heraus, dass diese schwere interstitielle Nephritis ebenfalls Folge einer **chronischen Vergiftung mit Aristolochiasäure** sein dürfte. **Aristolochia clematitis** (Osterluzei) wächst auf Weizenfeldern des Balkans und enthält ebenfalls **Aristolochiasäure**. Über das **Getreide** konnte der Stoff ins Brot gelangen. Warum schon kleinere Mengen Aristolochiasäure beim Menschen toxisch sind, aber erst nach vielen Jahren zu einer Nephropathie führen können, wurde ebenfalls verständlicher: Bei Patienten mit Balkan-Nephropathie, aber nicht bei Patienten mit anderen Nierenerkrankungen, ließen sich DNA-Addukte (an DNA gebundene Aristolochiasäure) in der Nierenrinde nachweisen. Diese Addukte sind noch Jahre nach dem Verzehr von kontaminierten Getreideprodukten nachweisbar und können allmählich akkumulieren. DNA-Addukte sind eine bekannte Ursache von Krebserkrankungen und konnten tatsächlich auch in den Zellen der Urothelkarzinome von Patienten mit Balkan-Nephropathie nachgewiesen werden. Weiterhin werden im Tiermodell durch die Gabe von Aristolochiasäure Veränderungen im Gen p53 induziert, die sich ebenfalls bei Patienten mit Balkan-Nephropathie finden ließen. Die Kontamination von Getreide mit Aristolochiasäure dürfte somit die wahrscheinlichste Ursache auch der Balkan-Nephropathie sein.

In Deutschland sind aufgrund eines Stufenplanverfahrens (von 1981) alle „aristolochiasäurehaltigen Human- und Tierarzneimittel, einschließlich phytotherapeutischer und homöopathischer Arzneimittel, die unter Verwendung aristolochiasäurehaltiger Pflanzen hergestellt werden", verboten.

► Exkurs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© krishnacreations / Fotolia.com

8 Gefäßerkrankungen mit Nierenbeteiligung

8.1 Allgemeines 942
8.2 Systemische Vaskulitiden 942
8.3 Kollagenosen 943
8.4 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) 945
8.5 Niere in der Schwangerschaft und Präeklampsie 946
8.6 Thromboembolische Erkrankungen 950
8.7 Nierenrindennekrosen 952

8.1 Allgemeines

Der Verschluss von Gefäßen im Rahmen vaskulärer Erkrankungen kann zu Nierenerkrankungen führen. Die Pathogenese ist immunologisch (z. B. Vaskulitiden, Kollagenosen) oder nicht immunologisch (z. B. Thromboembolien) (Tab. **I-8.1**). Das klinische Bild ist variabel.

8.1 Allgemeines

Vaskuläre Erkrankungen können zu einem Nierenversagen führen, wenn in ihrem Verlauf der renale Blutfluss durch einen inkompletten bzw. kompletten Verschluss großer, mittlerer oder kleiner Gefäße reduziert wird. Die Pathogenese dieser Gefäßverschlüsse kann sowohl immunologisch (z. B. Vaskulitiden, Kollagenosen, schwangerschaftsassoziiert) als auch nicht immunologisch (z. B. Thromboembolien) sein (Tab. **I-8.1**). Das klinische Erscheinungsbild von Gefäßerkrankungen mit renaler Beteiligung kann daher sehr stark variieren.

I-8.1 Vaskuläre Erkrankungen mit Nierenbeteiligung

- systemische Vaskulitiden
- Kollagenosen (v. a. Sklerodermie, aber auch z. B. Lupus erythematodes)
- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Niere in der Schwangerschaft und Präeklampsie
- thromboembolische Erkrankungen
- Nierenrindennekrose.

8.2 Systemische Vaskulitiden

Vaskuläre Schäden durch Leukozyteninfiltrate führen zu Blutungen und Gefäßverschlüssen mit Ischämien und Nekrosen. In diesem Kapitel werden nur Vaskulitiden vorgestellt, welche die Niere befallen (Tab. **I-8.2**).

8.2 Systemische Vaskulitiden

Bei Vaskulitiden finden sich in den Gefäßwänden Leukozyteninfiltrate, die reaktiv das Gewebe schwer in Mitleidenschaft ziehen. Vaskuläre Schäden führen zu Blutungen und Gefäßverschlüssen, sodass sich Gewebeischämien und Nekrosen entwickeln.

In diesem Kapitel werden nicht systematisch alle Vaskulitiden besprochen, s. dazu Kap. Rheumatologie (S. 1353), sondern nur diejenigen Erkrankungen vorgestellt, die auch die Niere häufig befallen (Tab. **I-8.2**).

I-8.2 Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung

Erkrankung	Nierenbeteiligung
Vaskulitiden kleiner Gefäße	
Polyangiitis mit Granulomatose (Morbus Wegener) (c-ANCA-assoziierte Vaskulitiden)	▪ Fokal-segmental nekrotisierende Glomerulonephritis (GN) mit Sklerosierung der glomerulären Kapillaren und Hyperzellularität, die häufig mit einer rapid progressiven GN mit Halbmondbildung einhergeht *mit* Granulombildung und Riesenzellen. ▪ Bei schweren Verläufen kommt es zusätzlich zu einem pulmorenalen Syndrom mit nephritischem Syndrom und Lungenblutung. ▪ Überlappung zwischen ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Anti-GBM-Erkrankung möglich, vgl. Typ IV RPGN (S. 922).
mikroskopische Polyangiitis oder auch Polyarteriitis (MPA) (p-ANCA-assoziierte Vaskulitiden)	▪ Histologie wie bei Polyangiitis mit Granulomatose (s. o.), aber *ohne* Granulombildung und Riesenzellen ▪ Bei schweren Verläufen kommt es zu einem nephritischen Syndrom mit oder ohne Lungenbeteiligung/Lungenblutung (pulmorenales Syndrom). ▪ Überlappung zwischen ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Anti-GBM-Erkrankung möglich, vgl. Typ IV RPGN (S. 922).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-8.2 Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung (Fortsetzung)

Erkrankung	Nierenbeteiligung
Anti-GBM-Nephritis Goodpasture-Syndrom	▪ nekrotisierende Vaskulitis (wie ANCA-assoziierte Vaskulitiden, aber ohne Granulome und Riesenzellen mit linearer Ablagerung von Anti-GBM-AK entlang der glomerulären Basalmembran) ▪ häufig pulmorenales Syndrom (Goodpasture Syndrom) ▪ Überlappung zwischen ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Anti-GBM-Erkrankung möglich, vgl. Typ IV RPGN (S. 922).
eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) (allergische Granulomatose und Angiitis)	▪ Nierenbeteiligung selten ▪ wenn Nierenbeteiligung, dann Hypertonie (nephritisches Syndrom) häufig, aber Nierenversagen selten ▪ fokal-segmental nekrotisierende GN mit Sklerosierung der glomerulären Kapillaren und Hyperzellularität, die sehr selten mit einer rapid progressiven GN mit Halbmondbildung einhergeht, mit eosinophiler Granulombildung ▪ bei Nierenbeteiligung häufig c-ANCA-Nachweis.
IgA-Vaskulitis (Purpura Schoenlein-Henoch)	▪ IgA-Nephropathie mit vaskulären IgA-Ablagerungen; gelegentlich entwickelt sich eine rapid progressive GN mit nephritischem Syndrom und Halbmondbildung. ▪ Viele Patienten zeigen nur eine Mikrohämaturie und milde Proteinurie; teilweise jedoch auch schwerere Verläufe.
essenzielle Kryoglobulinämie	▪ Sehr ähnlich einer membranoproliferativen GN mit multiplen intraluminalen Thromben, die aus Kryoglobulinen bestehen. ▪ Hinweise auf Nierenerkrankung reichen von asymptomatischer Hämaturie und Proteinurie bis hin zu schwerer Niereninsuffizienz mit Ödemen und Oligo-Anurie.
Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße	
Panarteriitis nodosa (PAN)	▪ Niereninsuffizienz infolge Thrombosierung der Nierengefäße ▪ Beachte: da die kleinen Gefäße nicht betroffen sind, kommt es bei der Panarteriitis nodosa nicht zu einer Glomerulonephritis.

8.3 Kollagenosen

8.3.1 Nierenbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes

Siehe Lupusnephritis (S. 920).

8.3.2 Nierenbeteiligung bei Sklerodermie

In diesem Abschnitt wird auf die Besonderheiten eingegangen, die für einen Beteiligung der Niere bei systemischer Sklerodermie charakteristisch sind. Eine ausführliche Darstellung der Krankheitsbildes „Systemische Sklerodermie“ (S. 1381).

Epidemiologie: Eine Nierenbeteiligung bei Sklerodermie ist häufig, in Autopsien fand man Nierenbeteiligung in 60–80 %. Die lebensbedrohliche Nierenbeteiligung („scleroderma renal crisis“) entwickelt sich bei 10–20 % der Patienten mit Sklerodermie.

Ätiopathogenese: Weder die Pathogenese der systemischen Sklerodermie noch die Vorgänge, die zu einer schweren Nierenbeteiligung führen, sind ausreichend bekannt. Daher wurde in den letzten Jahren versucht, **Risikofaktoren** zu finden, die bei bestehender Sklerodermie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer schweren Niereninsuffizienz assoziiert sind:
- diffuser Hautbefall
- Autoantikörper gegen RNA-Polymerase
- hohe Kortikoiddosen in der Vergangenheit.

Weder ein vorbestehender Bluthochdruck, noch ein auffälliger Urinbefund oder ein erhöhter Serumkreatininspiegel erhöhen erstaunlicherweise das Risiko, an einer sklerodermen Nephropathie zu erkranken.
Die ausgeprägte, sklerodermietypische Intimahypertrophie der kleinen Nierengefäße engt die Gefäßlumina beträchtlich ein, funktionell entstehen multiple „intrarenale Nierenarterienstenosen“. Es resultiert eine starke Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems, häufig entwickelt sich eine **schwere arterielle Hypertonie**.

8.3 Kollagenosen

8.3.1 Nierenbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes

Siehe Lupusnephritis (S. 920).

8.3.2 Nierenbeteiligung bei Sklerodermie

Für eine ausführliche Darstellung der Sklerodermie (S. 1381).

Epidemiologie: Eine Nierenbeteiligung bei Sklerodermie ist häufig und kann lebensbedrohlich werden.

Ätiopathogenese: Risikofaktoren für eine schwere Niereninsuffizienz bei Sklerodermie sind:
- diffuser Hautbefall
- Autoantikörper gegen RNA-Polymerase
- hohe Kortikoiddosen.

Bluthochdruck, auffälliger Urinbefund oder erhöhtes Serumkreatinin sind keine Risikofaktoren.

Durch Intimahypertrophie entstehen intrarenale Arterienstenosen mit starker Stimulation des RAAS und **schwerer arterieller Hypertonie**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Formen der Nierenbeteiligung: Im Allgemeinen kommt es nur zur **milden renalen Dysfunktion**.
Gelegentlich werden schwere bis lebensbedrohliche Verläufe beobachtet, z. B. **„scleroderma renal crisis“** mit rasch fortschreitender Niereninsuffizienz.

Formen der Nierenbeteiligung: Im Allgemeinen kommt es im Rahmen einer Sklerodermie nur zu einer **milden renalen Dysfunktion** (geringe Proteinurie, vereinzelt Zellen, hyaline Zylinder).
Gelegentlich werden allerdings schwere, manchmal lebensbedrohliche Verläufe beobachtet. Ein Beispiel hierfür ist das Krankheitsbild der **„scleroderma renal crisis“**. Es tritt meist innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erstdiagnose der Grunderkrankung auf und ist durch eine akut einsetzende, rasch fortschreitende Niereninsuffizienz gekennzeichnet. Bereits nach 1–2 Monaten kann es zu einem terminalen Nierenversagen mit extrem hoher Mortalität innerhalb eines Jahres kommen, die in manchen Untersuchungen bei nahezu 100 % lag.

Klinik: Im Vordergrund stehen Symptome der Grunderkrankung (S. 1381). Ödeme sprechen für eine **Niereninsuffizienz**.

Klinik: Patienten klagen über Probleme, die mit der Grunderkrankung zusammenhängen (S. 1381). Typische Symptome einer **Niereninsuffizienz**, wie Ödeme und – in schweren Fällen – Zeichen einer generalisierten Überwässerung bis hin zum Lungenödem, sprechen für eine renale Beteiligung.
Weitere Befunde hängen mit der zugrunde liegenden Vaskulopathie und der genannten arteriellen Hypertonie zusammen: Es finden sich eine **mikroangiopathische hämolytische Anämie**, **Kopfschmerzen**, **Sehstörungen** bei hypertensiver Retinopathie, **Herzinsuffizienz** und **Lungenödem**. Mitunter treten **generalisierte Krampfanfälle** bei hypertensiver Enzephalopathie hinzu.

Es finden sich eine **mikroangiopathische hämolytische Anämie**, **Kopfschmerzen**, **Sehstörungen** bei hypertensiver Retinopathie, **Herzinsuffizienz**, **Lungenödem** und **generalisierte Krampfanfälle** bei hypertensiver Enzephalopathie.

Diagnostik: Eine Sklerodermie sollte vordiagnostiziert sein. Wichtig sind Fragen nach Verschlechterung der kutanen Symptome und nach hochdosierter Kortikoideinnahme.

Diagnostik: Da eine Nierenbeteiligung bei Sklerodermie zwar typischerweise in den ersten Jahren der Erkrankung auftritt, aber nie als Erstmanifestation ohne weitere Symptome beschrieben wurde, muss eine Sklerodermie innerhalb der letzten ungefähr 5 Jahre vordiagnostiziert sein. Wichtig ist zu erfahren, ob sich eine diffuse kutane Sklerodermie in den letzten Monaten verschlechtert hat oder früher höhere Dosen an Kortikoiden verschrieben wurden.
Folgende Befunde weisen auf die Entwicklung einer **„scleroderma renal crisis“** hin:

Für eine **„scleroderma renal crisis“** sprechen:
- plötzliche **Blutdruckerhöhung**
- steigendes **Serumkreatinin** bei **Oligurie**, **Anurie**, **Proteinurie**, **Hämaturie** und unauffälligem **Sediment**
- **mikroangiopathische hämolytische Anämie** und **Thrombozytopenie**; **Fragmentozyten** (Abb. **I-8.1**)
- **hypertensive Retinopathie**
- **akutes Lungenödem**.

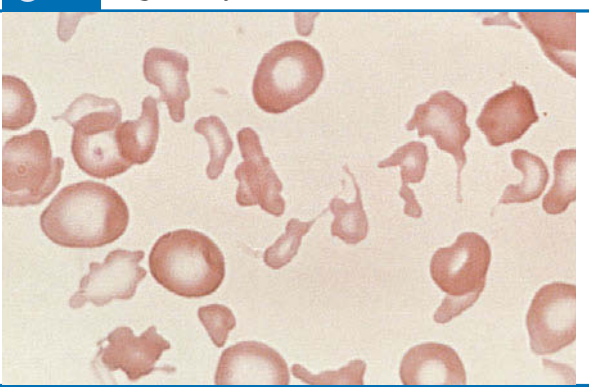
- Der **Blutdruck** erhöht sich plötzlich auf Werte > 150 /85 mmHg (mind. 2-malige Messung innerhalb der letzten 24 Stunden).
- Die **Serumkreatininwerte** steigen rasch an, es kommt zu **Oligurie** und **Anurie**. Im Urin finden sich **Proteinurie** und **Hämaturie**, die nicht über andere Erkrankungen zu erklären wären. Das **Urinsediment** erweist sich als wenig auffällig.
- Nachweis einer **mikroangiopathischen hämolytischen Anämie** und einer **Thrombozytopenie**; mikroskopisch finden sich im Blut **Fragmentozyten** (= Erythrozyten, die einen Teil ihres Volumens verloren haben und an den Verlustzonen fetzenartige Abrissränder zeigen, Abb. **I-8.1**).
- Die augenärztliche Untersuchung führt zu Befunden wie bei **schwerer hypertensiver Retinopathie**.
- Manche Patienten entwickeln ein **akutes Lungenödem**.

► Merke.

► Merke. Bedacht werden sollte, dass eine „scleroderma renal crisis“ teilweise auch ohne akute Blutdruckerhöhung auftritt und somit die Diagnose kurzfristig erschwert sein kann.

⊙ I-8.1

⊙ I-8.1 **Fragmentozyten**



Typischer Blutausstrich bei **Sklerodermie**.

(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme; 2017)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Weitere Hinweise bietet das **histologische Bild** einer **thrombotischen Mikroangiopathie**. Es zeigt sich eine Intimaproliferation und -verdickung der kleinen Bogen- und Interlobulararterien. Das Gefäßlumen wird eingeengt. Die kleinen Arterien hypertrophieren konzentrisch, sodass ein charakteristisches **„Zwiebelschalenmuster“** im histologischen Schnitt erscheint. Diese Gefäßveränderungen innerhalb der Niere unterscheiden sich nicht von vaskulären Veränderungen in anderen von der Sklerodermie betroffenen Organen.

Darüber hinaus tritt eine thrombotische Mikroangiopathie jedoch auch im Rahmen weiterer Erkrankungen auf, z. B. bei maligner hypertensiver Nephrosklerose, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP), hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) (S. 1381), chronischer Transplantatabstoßung und Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom; diese müssen **differenzialdiagnostisch** ausgeschlossen werden.

Das **histologische Bild** der **thrombotischen Mikroangiopathie** zeigt eine Intimaproliferation mit verengtem Gefäßlumen. Die kleinen Arterien hypertrophieren konzentrisch (**„Zwiebelschalenmuster“**).

Die thrombotische Mikroangiopathie kann auch bei maligner hypertensiver Nephrosklerose, TTP, HUS (S. 1381) u. a. auftreten.

Therapie: Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die **Senkung des erhöhten Blutdrucks**. In allen Studien erwiesen sich dabei ACE-Hemmer (z. B. Captopril mit vergleichsweise schnellem Wirkungseintritt, kurzer Halbwertszeit und deshalb guter Titrierbarkeit) oder AT_1-Rezeptor-Inhibitoren als am effektivsten.

Therapie: Am wichtigsten ist die **Senkung des erhöhten Blutdrucks** mit ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptor-Inhibitoren.

► Merke. Eine Sklerodermie mit ausgeprägter Nierenbeteiligung („scleroderma renal crisis“) muss als **medizinische Notfallsituation** angesehen werden. Nur wenn es gelingt, die arterielle Hypertonie in dieser Situation rasch und effektiv zu kontrollieren, lässt sich die Nierenfunktion in 70 % der Fälle wieder ausreichend steigern und darüber hinaus die 1-Jahres-Überlebensrate auf 80 % anheben.

► Merke.

Immunsuppressive Therapieversuche waren bislang nicht wirkungsvoll. Bei fortschreitender Niereninsuffizienz müssen die Patienten dialysiert werden.

Bei fortschreitender Niereninsuffizienz müssen manche Patienten dialysiert werden.

Prophylaxe: Da sich eine Therapie bei Sklerodermie mit schwerer Nierenbeteiligung nur bei frühzeitigem Beginn als effektiv erweist, sollten alle Sklerodermie-Patienten regelmäßig ihren Blutdruck messen, Serumkreatinin bestimmen sowie Urinstatus und -sediment evaluieren lassen.

Prophylaxe: Alle Sklerodermie-Patienten sollten regelmäßig ihren Blutdruck, Serumkreatinin und Urinstatus evaluieren lassen.

Prognose: Durch moderne Therapiestrategien, vornehmlich mit ACE-Hemmern, ließ sich die 1-Jahres-Überlebensrate auf über 80 % verbessern, s. Merke-Kasten (S. 945). Allerdings sind bei 25–50 % der Patienten die Nierenschäden so schwer, dass es zu einem terminalen Nierenversagen kommt. Ein nicht unerheblicher Teil dieser Patienten gewinnt zwar nach einiger Zeit soviel Nierenfunktion zurück, dass auf eine weitere Hämodialyse zunächst verzichtet werden kann, die Manifestation einer „scleroderma renal crisis“ kann jedoch nach wie vor teilweise nicht befriedigend behandelt werden.

Prognose: V. a. durch ACE-Hemmer ließ sich die 1-Jahres-Überlebensrate auf über 80 % verbessern, s. Merke-Kasten (S. 945). In 25–50 % der Fälle kommt es jedoch zum terminalen Nierenversagen.

8.4 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

8.4 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) bezeichnen akute Erkrankungen, die durch eine **thrombotische Mikroangiopathie (TMA)** charakterisiert sind, die hauptsächlich die **Nieren** und das **Gehirn** befällt. Im klinischen Alltag erweist es sich oft als schwierig, diese Krankheitsbilder eindeutig voneinander abzugrenzen. Bei beiden Formen kommt es initial zu einer Thrombozytopenie und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie. Klinisch finden sich Verläufe mit z. T. schwerem akutem Nierenversagen und/oder erheblichen neurologischen Defiziten. Details s. Kap. Hämostaseologie (S. 1295).

Zur Histologie der thrombotischen Mikroangiopathie, s. bei „Sklerodermie“ (S. 943).

Bei TTP und HUS handelt es sich um **thrombotische Mikroangiopathien (TMA)**, die hauptsächlich die **Nieren** (Niereninsuffizienz) und das **Gehirn** (neurologische Defizite) befallen. Details s. Kap. Hämostaseologie (S. 1295).

► Exkurs. **Nephrologische Therapie bei EHEC-Infektionen mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie:** Die Therapie muss der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. Derzeit werden von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie folgende Empfehlungen ausgesprochen: Plasmapherese (zur Prophylaxe von anaphylaktoiden Reaktionen vorher Steroide), Plasmaersatz durch FFP, Antikoagulation mit Heparin oder Citrat, ggf. Hämodialyse. Erstmals wurde während der deutschen HUS-Epidemie des Jahres 2011 der monoklonale Antikörper Eculizumab eingesetzt, der die Komplementkaskade inhibiert und damit der durch Shigatoxin 2 (von EHEC produziertes Toxin) ausgelösten Aktivierung der Komplementkaskade möglicherweise entgegenwirkt.

► Exkurs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

8.5 Niere in der Schwangerschaft und Präeklampsie

8.5.1 Physiologische Veränderungen der Nieren- und Kreislauffunktion

8.5 Niere in der Schwangerschaft und Präeklampsie

8.5.1 Physiologische Veränderungen der Nieren- und Kreislauffunktion

Während einer Schwangerschaft verändern sich Nieren- und Kreislauffunktion wesentlich (Tab. **I-8.3**).

Unabhängig von allen Pathologien ergeben sich während einer Schwangerschaft bereits physiologisch wesentliche Veränderungen in Bezug auf Nieren- und Kreislauffunktion der Schwangeren (Tab. **I-8.3**).

I-8.3 Physiologische Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems während einer Schwangerschaft

- Absinken des systemischen Blutdruckes auf durchschnittlich 105/60 mmHg im zweiten Trimenon
- Anstieg des Herzminutenvolumens
- Salz- und Wasserretention
- passagerer Anstieg von Nierendurchblutung und renalem Blutfluss am Ende des ersten Trimenons
- Anstieg der Plasmareninaktivität

Die **Expansion des Blutvolumens** lässt sich nur zum Teil durch die Fötusversorgung erklären. Östrogene und Aldosteron steigern die Salz- und Wasserrückresorption. Die GFR nimmt zu, Progesteron und Prostaglandine erhöhen die Natrium- und Volumenausscheidung, ohne die **Nettovermehrung von Gesamtkörpernatrium und Flüssigkeitsvolumen** auszugleichen.

Die **Expansion des Blutvolumens** lässt sich nur zum Teil dadurch erklären, dass Plazenta und Fötus während der Schwangerschaft zusätzlich versorgt werden müssen. Darüber hinaus steigern Östrogene und eine vermehrte Sekretion von Aldosteron bei schwangeren Frauen die renale Rückresorption von Salz und damit von Flüssigkeit. Im Gegenzug nimmt jedoch die glomeruläre Filtrationsrate zu (s. u.), Progesteron und angestiegene Spiegel von Prostaglandinen erhöhen die Natrium- und damit die Volumenausscheidung, ohne dass dadurch eine **Nettovermehrung von Gesamtkörpernatrium und Flüssigkeitsvolumen** völlig ausgeglichen werden kann. Eine salzarme Diät kann den Natriummetabolismus während der Schwangerschaft nicht beeinflussen.

Möglicherweise müssen Salzretention und RAAS-Stimulierung mit **erhöhter Plasmareninaktivität** während der Schwangerschaft aufgrund eines **erniedrigten systemischen Blutdrucks** interpretiert werden. Ergebnis dieser Vorgänge ist die optimale Plazentaperfusion.

Möglicherweise müssen die Salzretention und eine ebenfalls vorhandene Stimulierung des RAAS mit **erhöhter Plasmareninaktivität** während der Schwangerschaft als Antwort auf eine periphere Vasodilatation mit **erniedrigtem systemischem Blutdruck** interpretiert werden: Zum einen erweist sich der Widerstand im Gefäßbett des Uterus als sehr niedrig, zum anderen reagieren die peripheren Gefäße schlechter auf Vasokonstriktoren, da vermehrt Prostaglandine über den Uterus und das vaskuläre Endothel produziert werden. Das Ergebnis dieser schwangerschaftsspezifischen Regulationsvorgänge ist eine optimale Perfusion der Plazenta ohne Blutdruckerhöhung.

Die **GFR** steigt am Ende des 1. Trimenons bis zu 50 % an, fällt dann ab und erreicht 3 Monate nach Geburt den Ausgangswert.

Die **glomeruläre Filtrationsrate** (GFR) steigt am Ende des ersten Trimenons um bis zu 50 % an, fällt dann jedoch langsam auf ein Minimum ab und erreicht erst wieder 3 Monate nach Geburt des Kindes ihren Ausgangswert.

Merke. Klinisch bedeutsam können die spezifischen Veränderungen der GFR in der Schwangerschaft werden, wenn es darum geht, Serumkreatininwerte zu beurteilen: „Normale" Kreatininwerte von 0,8 mg/dl schließen bei Schwangeren eine Nierenfunktionseinschränkung nicht aus (Schätzformeln der GFR sollten deshalb in dieser Situation nicht verwendet werden).

8.5.2 Präeklampsie

Definition. Die klassischen Charakteristika einer Präeklampsie sind ein kontinuierlicher Blutdruckanstieg, Proteinurie und Ödeme, die sich nach der 20. Schwangerschaftswoche entwickeln. In neueren etwas weiter gefassten Definitionen liegt eine Präklampsie vor, wenn neben Bluthochdruck eine Endorganschädigung auftritt (Niere, Leber, Gehirn). Das volle Krankheitsbild zeigt sich typischerweise bei Erstgebärenden im letzten Trimenon. Wenn darüber hinaus im weiteren Verlauf Krampfanfälle auftreten, spricht man von der sog. Eklampsie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Die einzelnen Symptome einer Präeklampsie sind für sich genommen allerdings nicht beweisend: **Ödeme** finden sich bei den meisten Schwangeren, die **Proteinurie** kann Ausdruck einer vorbestehenden Nierenerkrankung sein und ein **erhöhter Blutdruck** kann als passageres Phänomen in der Schwangerschaft auftreten.

► Merke.

Epidemiologie: 5–10 % aller Schwangeren sind von einer Präeklampsie betroffen.

Epidemiologie: 5–10 % der Schwangeren entwickeln eine Präeklampsie.

Ätiopathogenese: Eine abschließende Erklärung der Entwicklung einer Präeklampsie gibt es bislang nicht. Hinweise auf eine zentrale pathogenetische Rolle der **Plazenta** ergeben sich aus der Tatsache, dass sich alle Symptome der Krankheit mit der Geburt des Kindes umgehend zurückbilden. Frauen mit einer verminderten Uterusperfusion in der Frühschwangerschaft, z. B. bei Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, erkranken im Verlauf eher an einer Präeklampsie.

Ätiopathogenese: Eine Erklärung der Präeklampsie gibt es nicht. Pathogenetisch scheint die **Plazenta** eine Rolle zu spielen. Alle Symptome bilden sich nach der Geburt zurück.

Pathologische Veränderungen entwickeln sich im uteroplazentaren Kreislauf wahrscheinlich lange bevor eine Präeklampsie zu klinischen Symptomen führt. Bei unkomplizierten Schwangerschaften ermöglichen die Zytotrophoblasten der Plazenta die Entwicklung einer ausreichenden uteroplazentaren Perfusion. Schwangere Patientinnen, bei denen es im letzten Trimenon zu einer Präeklampsie kommt, zeigen eine veränderte Funktion dieser Zytotrophoblasten. Die Folge ist eine Hypoperfusion der Plazenta.

Schwangere mit Präeklampsie im letzten Trimenon zeigen eine veränderte Funktion der Zytotrophoblasten. Die Folge ist eine Hypoperfusion der Plazenta.

Eine ischämische Plazenta setzt möglicherweise Faktoren in den Blutstrom der Mutter frei, über die sich die **mütterliche Endothelfunktion** im Kreislaufsystem verändert. Dadurch könnte es zur Entwicklung der typischen Symptome und klinischen Zeichen einer Präeklampsie bei der Mutter kommen. Einer dieser Faktoren soll eine spezielle Tyrosinkinase sein (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1, sVEGFR-1), die VEGF (vascular endothelial growth factor) antagonisiert, aber möglicherweise noch andere Effekte auslösen kann. Sowohl der väterliche als auch der müttlerliche Anteil des fetalen Genoms könnten Anteil an plazentarer Minderentwicklung sowie der nachfolgenden Präeklampsie haben. Möglicherweise ist ein Genlocus auf Chromosom 13 an der Bildung eines antiendothelialen Faktors beteiligt, der von pathogenetischer Bedeutung ist.

Eine ischämische Plazenta setzt möglicherweise Faktoren frei, über die sich die **mütterliche Endothelfunktion** verändert. Einer dieser Faktoren ist eine Tyrosinkinase, die VEGF (vascular endothelial growth factor) antagonisiert.

Letzlich spielen die geschilderten Mechanismen aus nicht ganz geklärten Gründen v. a. in der Niere eine Rolle, finden sich aber auch in anderen Organen. Die gestörte endotheliale Kontrolle des Gefäßtonus begünstigt wahrscheinlich die arterielle Hypertonie, vermag im Übrigen die GFR pathologisch zu mindern. Weiterhin kann sich bei veränderter vaskulärer Permeabilität, die zu Ödemen und Proteinurie führt, sowie einer abnormen endothelialen Expression von prokoagulatorischen Faktoren eine Hyperkoagulopathie entwickeln.

Diese Mechanismen finden sich auch in anderen Organen. Der gestörte Gefäßtonus begünstigt wahrscheinlich die Hypertonie und vermindert die GFR. Es kann sich eine Hyperkoagulopathie entwickeln.

Untersuchungen, die nach **immunologischen Faktoren** für plazentare Fehlfunktionen bei Präeklampsie suchen, gingen von der Beobachtung aus, dass Mütter, deren Organismus zuvor väterlichem und/oder fetalem Antigen ausgesetzt war, vor Präeklampsie geschützt sein könnten.

Vorbestehende Gefäßschäden prädisponieren für eine Präeklampsie, da kranke Gefäße immer auch einen Endothelschaden aufweisen. Dies erklärt auch, warum Frauen, die während einer Schwangerschft an Präeklampsie litten, später ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben.

Vorbestehende Gefäßschäden prädisponieren für eine Präeklampsie.

Klinik: Milde Verläufe zeigen kaum auffällige Symptome, zumal **Ödeme**, wie bereits erwähnt, auch bei normaler Schwangeschaft auftreten können. Für eine Präeklampsie hingegen spricht die allmähliche Entwicklung von **arteriellem Bluthochdruck** und **Proteinurie** bei Patientinnen ab der 20. Schwangerschaftswoche, die zuvor weder hyperton noch nierenkrank waren. Schwere Präeklampsien gehen mit **heftigen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, epigastrischen Schmerzen und Sehstörungen** einher.

Klinik: Für die Präeklampsie sprechen **arterieller Bluthochdruck** und **Proteinurie** ab der 20. SSW. Schwere Formen verursachen **Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen und Sehstörungen**.

Diagnostik: In der Vorgeschichte sollte nach **Risikofaktoren** für eine Präeklampsie gesucht werden. Dazu gehören Erstschwangerschaft, frühere Schwangerschaften mit Präeklampsie, Verwandte, die an Präeklampsie erkrankten sowie vorbestehender Diabetes mellitus, arterieller Bluthochdruck, Nierenerkrankungen und immunologische Leiden wie Lupus erythematodes. Ein großer zeitlicher Abstand zwischen zwei Schwangerschaften und ein höheres Alter der Mutter sowie mehrere durchgemachte Schwangerschaften erhöhen das Risiko einer Präeklampsi

Diagnostik: Risikofaktoren wie Erstschwangerschaft, höheres Alter der Mutter, frühere Schwangerschaften mit Präeklampsie, Präeklampsie in der Familie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Nierenerkrankungen und immunologische Leiden sollten eruiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sorgfältige Blutdruckmessungen während der gesamten Schwangerschaft und wiederholtes Proteinurie-Screening mit Teststreifen gehören zur Routinebetreuung.

Eine frühe Diagnose ist in jedem Falle wichtig, um Mutter und Kind entsprechend betreut durch die weitere Schwangerschaft führen zu können. Neben der Erhebung von Risikofaktoren sollten daher **sorgfältige Blutdruckmessungen** während der gesamten Dauer einer Schwangerschaft sowie wiederholtes **Screening mit Teststreifen** auf eine **Proteinurie** zur Betreuung jeder werdenden Mutter gehören. Da Schwangere bereits physiologischerweise vermehrt Proteine ausscheiden, muss bei Hinweisen auf eine Proteinurie diese mithilfe eines 24-Stunden-Urins quantifiziert werden.

Differenzialdiagnose: Eine Präeklampsie muss von schwangerschaftsassoziiertem Bluthochdruck, essenzieller Hypertonie und Nierenerkrankungen abgegrenzt werden.

Differenzialdiagnose: Manchmal wird bei einer im Rahmen einer Schwangerschaft auftretenden Hypertonie die Diagnosefindung dadurch erschwert, dass Proteinurie und Ödeme fehlen oder Ausdruck einer unentdeckten Nierenerkrankung sein können. Eine Präeklampsie muss immer von einem schwangerschaftsassoziierten Bluthochdruck bzw. einer essenziellen Hypertonie abgegrenzt werden, andere Nierenerkrankungen müssen ausgeschlossen werden.

- **Hypertonie:** Eine isolierte arterielle Hypertonie führt zu weniger gravierenden Problemen für Mutter und Kind als eine Präeklampsie. Bei arterieller Hypertonie fällt der Blutdruck im 2. Trimenon auf normotensive Werte ab. Eine transiente Hypertonie kann sich aber auch erst im 3. Trimenon ohne Präeklampsie entwickeln. Die Prognose für Mutter und Kind erweist sich hierbei als gut.

- **Hypertonie:** Finden sich in der Anamnese keine Hinweise auf eine vorbestehende arterielle Hypertonie, kann die Differenzialdiagnose schwierig sein. Klinische Relevanz besitzt die Tatsache, dass eine isolierte arterielle Hypertonie – es sei denn, sie wäre sehr ausgeprägt – nicht zu solch gravierenden Problemen für Mutter und Kind führt wie eine Präeklampsie. Manchmal hilft zur Differenzierung nur eine sorgfältige Beobachtung des weiteren Schwangerschaftsverlaufs. Bedacht werden sollte, dass auch bei arterieller Hypertonie im zweiten Trimenon der Blutdruck abfällt, und somit in dieser Schwangerschaftsphase normotensive Werte auch bei einer vorbestehenden Hypertonie erreicht werden. Eine transiente Hypertonie kann sich darüber hinaus auch erst im dritten Trimenon ohne weitere Anzeichen einer Präeklampsie oder Vorgeschichte eines essenziellen Bluthochdruckes entwickeln. Die Prognose für Mutter und Kind erweist sich hierbei als gut, obgleich das Risiko der Mütter für eine spätere essenzielle Hypertonie erhöht ist.

- **Nierenerkrankungen:** s. Tab. **I-8.4**. Häufigste Ursache in der 2. Schwangerschaftshälfte ist die Präeklampsie mit normaler Nierenfunktion trotz Proteinurie. Andere renale Erkrankungen gehen eher mit ANV und geringerer Proteinurie einher. Das Abdrücken der Ureteren durch den wachsenden Uterus kann zu Urinaufstau mit ANV führen.

- **Nierenerkrankungen:** Die wichtigsten renalen Erkrankungen während der Schwangerschaft sind in Tab. **I-8.4** zusammengefasst. Als häufigste Ursache in der zweiten Schwangerschaftshälfte erweist sich die Präeklampsie. Sie unterscheidet sich durch eine trotz bestehender Proteinurie meist normale Nierenfunktion von den anderen renalen Krankheiten dieses Schwangerschaftsabschnitts. Letztere gehen eher mit einem Nierenversagen und geringer bis fehlender Proteinurie einher. Während einer Schwangerschaft kann der wachsende Uterus ein- oder selten beidseitig die Ureteren so stark abdrücken, dass der resultierende Urinaufstau zu einem akuten postrenalen Nierenversagen führt. Eine definitive Diagnose erweist sich in diesem Fall jedoch nicht immer als leicht, da sich das Nierenbecken während der Schwangerschaft auch ohne Druckerhöhung innerhalb der Ureteren weitet.

I-8.4

I-8.4 Wichtigste Ursachen für Nierenerkrankungen während einer Schwangerschaft

erste Hälfte der Schwangerschaft	zweite Hälfte der Schwangerschaft
▪ akute Tubulusnekrose bei septischem Abort ▪ prärenales Nierenversagen bei Hyperemesis gravidarum	▪ Präeklampsie ▪ akute Tubulusnekrose oder Nierenrindennekrose bei Abruptio placentae oder Placenta praevia ▪ hämolytisch-urämisches Syndrom post partum ▪ akutes postrenales Nierenversagen durch Obstruktion der ableitenden Harnwege.

Therapie: Unbehandelt führt eine Präeklampsie zu einer erhöhten intrauterinen und neonatalen Sterblichkeit. Der Übergang in eine Eklampsie und intrazerebrale Blutungen der Mutter sind sehr bedrohlich.

Therapie: Unbehandelt führt eine Präeklampsie zu einer erhöhten Rate von Totgeburten und einer erhöhten Sterblichkeit der Neugeborenen. Die betroffenen Mütter entwickeln schwere klinische Symptome der Präeklampsie; ein Übergang in eine Eklampsie mit Krampfanfällen ist möglich, intrazerebrale Blutungen können zum Tod der schwangeren Frauen führen. Eine „Heilung" der Mütter setzt ein, wenn das Kind geboren und die Plazenta abgegangen ist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Blutdruckwerte von über 160 systolisch und/oder über 100–105 mmHg diastolisch sollten medikamentös behandelt werden. Infrage kommen **α-Methyldopa, Hydralazine, β-Rezeptoren-Blocker und Kalziumantagonisten**.

Blutdruckwerte > 160/100–105 mmHg sollten mit **α-Methyldopa, Hydralazine, β-Rezeptoren-Blockern** oder **Kalziumantagonisten** behandelt werden.

▶ Merke. Folgende Medikamente dürfen **nicht** verwendet werden:

- **Angiotensin-II-Rezeptorinhibitoren können zu schweren Gefäßmissbildungen des Fötus führen.**
- **Diuretika:** Das Plasmavolumen präeklamptischer Patientinnen ist ohnehin vermindert, sodass eine weitere Verringerung durch Diuretika die plazentare Hypoperfusion verschlimmern würde.
- **zentrale Antihypertonika** (z. B. Clonidin): Gefahr von Embryopathien.
- **Nitroprussid:** Gefahr der Zyanidvergiftungen des ungeborenen Kindes.

▶ Merke.

Bisher existieren weder national noch international verbindliche Richtlinien zur Hypertoniebehandlung in der Schwangerschaft. Eine vorsichtige Behandlungsstrategie wäre nach aktuellen Empfehlungen, dass alle asymptomatischen Patientinnen mit Blutdruckwerten über 160/105 mmHg antihypertensiv behandelt werden, da ab diesen Werten das Risiko zerebraler Blutungen erheblich zunimmt. Bei symptomatischen Patientinnen (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit) sollte die Therapie bereits bei niedrigeren Werten begonnen werden. In der Geburtshilfe werden häufig höhere mütterliche Blutdruckwerte als tolerabel erachtet, da die möglichen fetalen Risiken einer Blutdrucksenkung (fötusschädigende Minderperfusion der Plazenta) als gravierender erachtet werden als die Auswirkungen hoher Blutdruckwerte auf den mütterlichen Organismus.

Symptomatische Patientinnen (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit) sollten bereits bei niedrigeren Blutdruckwerten behandelt werden.

Da bei Präeklampsie häufig **Frühgeburten** vorkommen, sollte nach Rücksprache mit Kinderärzten und Geburtshelfern darüber nachgedacht werden, präeklamptischen Frauen zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche **Kortikoide** zu verschreiben, um die Lungenreifung der ungeborenen Kinder zu beschleunigen.

Wegen der erhöhten Rate von **Frühgeburten** können präeklamptische Frauen in der 24.–34. SSW **Kortikoide** zur Lungenreifung erhalten.

Vor allem bei schwerer Präeklampsie müssen Krampfanfälle der Mutter, nicht zuletzt unter der Geburt, verhindert werden. Magnesiumsulfat (empfohlene Initialdosis: 6 g i. v., Erhaltungsdosis: 2 g/h als kontinuierliche Infusion) erwies sich hierbei als effektiver als Phenytoin. Kalziumglukonat (1 g i. v. über 10 min) kann die lebensbedrohlichen Symptome (Atem- und Herzinsuffizienz) einer in ganz seltenen Fällen auftretenden Magnesiumüberdosierung antagonisieren.

Bei schwerer Präeklampsie sollte Krampfanfällen der Mutter durch Gabe von Magnesiumsulfat i. v. vorgebeugt werden. Kalziumglukonat i. v. kann eine Magnesiumüberdosierung antagonisieren.

Bei Ausbildung einer schweren Präeklampsie muss die Schwangerschaft – trotz möglicher Gefährdung des Kindes – unter bestimmten Voraussetzungen frühzeitig beendet werden; Gründe hierfür sind in Tab. **I-8.5** zusammengefasst.

Bei Ausbildung einer schweren Präeklampsie muss die Schwangerschaft frühzeitig beendet werden; s. Tab. **I-8.5**.

Prognose: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen bei weiteren Schwangerschaften erneut an einer Präeklampsie erkranken. Langfristig weisen die betroffenen Patientinnen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und maligne Tumoren (Brust, Ovarien, Lunge, Magen) auf.

Prognose: Bei Folgeschwangerschaften besteht die Gefahr einer erneuten Präeklampsie. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und maligne Tumoren ist erhöht.

I-8.5 Indikationen zur Geburtseinleitung bei schwerer Präeklampsie

mütterliche Indikationen	fetale Indikationen
▪ Gestationsalter ≥ 38 Wochen	▪ ausgeprägte fetale Wachstumsretardierung
▪ Thrombozytenzahl < 100 000/µl	▪ ungünstige Vitalzeichen
▪ Verschlechterung der Leberfunktion	▪ Oligohydramnion.
▪ fortschreitende Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatinin > 2 mg/dl, Oligurie)	
▪ Abruptio placentae	
▪ persistierende quälende Kopfschmerzen, Sehstörungen	
▪ persistierende ausgeprägte epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen.	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

8.6 Thromboembolische Erkrankungen

Epidemiologie: Renale Thromboembolien sind selten. Prädispositionen und Symptome müssen früh erkannt werden.

Epidemiologie: Thromboembolische Probleme der Nierengefäße treten prinzipiell nicht sehr häufig auf. Angemessene präventive und therapeutische Maßnahmen verringern ihre Inzidenz und mildern die Folgen thromboembolischer Ereignisse. Umso wichtiger erscheint es, Prädispositionen, die thromboembolische Ereignisse begünstigen, sowie ihre Symptome frühzeitig zu erkennen.

Ätiopathogenese: Sowohl arterielle als auch venöse Nierengefäße können betroffen sein. Es kann zu ischämischen Niereninfarkten, ischämischer Atrophie von Nierengewebe und zu Nierenvenenthrombose ohne Funktionseinschränkung kommen.

Ätiopathogenese: Thrombusbildung oder Embolientstehung können sowohl die arterielle als auch die venöse Gefäßversorgung der Nieren betreffen. Je nachdem, wie rasch sich diese Gefäßverschlüsse entwickeln, kann es zu folgenden **3 Konsequenzen** kommen:

- ischämische Infarkte in der Niere
- ischämische Atrophie von Nierengewebe
- Nierenvenenthrombose ohne auffällige Nierenfunktionseinschränkungen.

▶ Merke.

▶ Merke. Die größte Sorge bei **Nierenvenenthrombosen** sind begleitende Lungenembolien und die Ausbreitung des Thrombus in die V. cava. Nierenvenenthrombosen werden hauptsächlich bei nephrotischem Syndrom beobachtet.

Nierenarterienverschlüsse können Folge sein von:

- **Embolien:** Hauptquelle sind Vorhofgerinnsel bei absoluter Arrhythmie, murale ventrikuläre Thromben und bakterielle Vegetationen bei Endokarditis. Embolien aus dem linken Herzen oder **arteriosklerotische Plaques** der Aorta können leicht in die Nierengefäße gespült werden, z. B. im Rahmen ärztlicher Eingriffe. Selten treten **Cholesterinembolien** auf (Abb. **I-8.2**). Eine weitere seltene Embolequelle sind **Tumoren**.
- **Nierenarterienthrombosen** pfropfen sich auf eine Schädigung der Nierenarterie (z. B. Arteriosklerose, Trauma) auf.

Bei **komplettem Verschluss** der Nierenarterien kommt es zur Infarzierung, wenn die Nieren nicht innerhalb von 2–3 h ausreichend durchblutet werden.

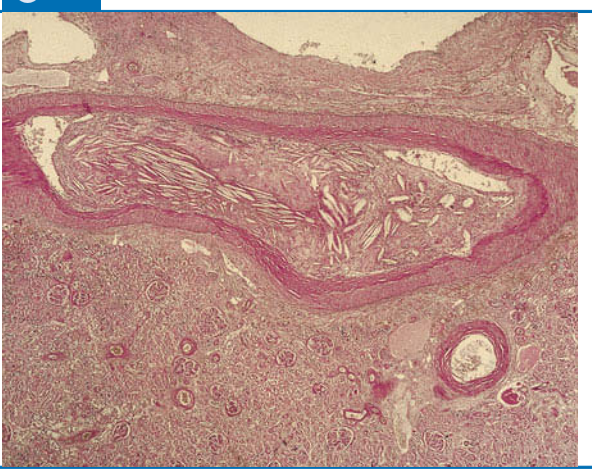
Die **Nierenarterienverschlüsse** können Folge von Embolien, Thromben oder dissezierenden Aortenaneurysmen sein.

- **Embolien:** Als Hauptquelle **nicht arteriosklerotischen** Emboliematerials erweisen sich Blutgerinnsel aus dem linken Vorhof bei absoluter Arrhythmie, murale Thromben aus dem linken Ventrikel sowie Bruchstücke bakterieller Vegetationen bei Patienten mit bakterieller Endokarditis. Embolien aus dem linken Vorhof und Ventrikel sowie aus ulzerierenden **arteriosklerotischen Plaques** der Aorta können leicht in die Nierengefäße gespült werden, da 20 % des Herzzeitvolumens durch die Niere fließt. Nicht selten wird dieses arteriosklerotische Material durch ärztliche Eingriffe, die zu Irritationen der aortalen Gefäßwand führen, mobilisiert (z. B. Koronarangiografien, aortale Gefäßplastiken sowie weitere ausgedehnte chirurgische Eingriffe an der Aorta). Es kann sich dabei in seltenen Fällen auch um Cholesterinkristalle handeln (**Cholesterinembolien**, Abb. **I-8.2**). Eine weitere seltene Embolequelle sind darüber hinaus **Tumoren**.
- **Nierenarterienthrombosen** pfropfen sich im Allgemeinen auf eine arteriosklerotische Läsion der Nierenarterie oder eine andere Schädigung der Nierenarterie (Trauma, Nierenarterienaneurysma, Vaskulitis) auf.

Kommt es zu einem **kompletten Verschluss** der Nierenarterien, führt dies zu einer irreversiblen Infarzierung des Nierengewebes, wenn die Nieren nicht innerhalb von 2–3 Stunden wieder ausreichend durchblutet werden. Bei kollateraler Durchblutung oder inkompletten Verschlüssen kann sich das Zeitfenster, in dem die Nieren noch zu retten sind, auf 24–48 Stunden öffnen, falls es gelingt, den renalen Blutfluss wiederherzustellen.

⊙ I-8.2

⊙ I-8.2 **Cholesterinembolie einer Nierenarterie**



Es zeigen sich charakteristische „Schlitze", die gelöste Cholesterinkristalle enthielten, bevor sie während der histologischen Präparataufarbeitung ausgewaschen wurden.

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Die möglichen körperlichen Beschwerden bei thromboembolischen Erkrankungen der Nieren erweisen sich als vielfältig: Einige Patienten klagen über **Abdominalbeschwerden**, **Flankenschmerzen** sowie **Übelkeit** oder **Erbrechen**.
Andere Patienten sind zunächst komplett **asymptomatisch**, fallen jedoch im Verlauf mit einer **unklaren Nierenfunktionseinschränkung** auf, die anamnestisch auf eine Nierenarterienembolie zurückgeführt werden kann (zeitliche Nähe zu Gefäßdarstellungen oder operativen Eingriffen an der Aorta). Diese Konstellation findet sich häufig bei **Embolien aus arteriosklerotischem Material** mit segmentalen Infarkten oder unvollständigen Nierenarterienverschlüssen. In solchen Fällen lassen sich darüber hinaus häufig **extrarenale Symptome** wie Gesichtsfeldausfälle, Myalgien oder auch akute Pankreatitiden oder Milzinfarkte feststellen, die ebenfalls infolge der systemischen Embolisation auftreten. Bei **systemischen Cholesterinembolien** können typischerweise gangränöse Veränderungen im Bereich der Zehen auftreten.

Klinik: vielfältig (z. B. Abdominalbeschwerden, Flankenschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen).

Gelegentlich klagen die Patienten über **Abdominalbeschwerden**, **Flankenschmerz**, **Übelkeit, Erbrechen.** Auch zunächst **asymptomatische Verläufe** sind möglich, mit sich später entwickelnden **unklaren Nierenfunktionseinschränkungen** (oft bei **Embolien aus arteriosklerotischem Material,** ggf. in Verbindung mit **extrarenalen Symptomen** [z. B. Myalgie, Milzinfarkt]). Bei **systemischen Cholesterinembolien** evtl. Gangrän der Zehen.

Diagnostik: Zum einen sollte nach **prädisponierenden Problemen** wie Herzrhythmusstörungen, abgelaufenen Myokardinfarkten oder Hinweisen auf bakterielle Endokarditis gesucht werden. Zum anderen muss anamnestisch gezielt nach o. g. Manipulationen im Bereich der Aorta gefragt werden.
Bei der **körperlichen Untersuchung** sollte auf weitere Zeichen systemischer Arterioembolien wie subkutane Knötchen, Livido reticularis oder kleinere gangränöse Veränderungen an den Zehen geachtet und die peripheren Pulse getastet werden. Letztere sind **bei Cholesterinembolie** typischerweise unauffällig.
Zu den erwähnten klinischen Symptomen treten zumeist **unspezifische Laborbefunde**. Häufig zeigt sich eine **Leukozytose**. Nach Manipulation arteriosklerotischer Plaques der aortalen Gefäßwand und damit häufig beidseitig betroffenen Nierengefäßen kann es innerhalb der ersten postinterventionellen Tage zu einem **Anstieg des Serumkreatinins** kommen.
Sollten Cholesterinembolien zur Nierenfunktionsverschlechterung beigetragen haben, finden sich im Labor häufig erniedrigte **Komplementspiegel** für C 3 und C 4 sowie eine **Eosinophilie**. Im Verlauf bleibt der Kreatininwert bei Cholesterinembolien – im Gegensatz zu Embolien andere Genese – erhöht. Ausgedehnte Verschlüsse der Nierenarterien führen zu markanten Anstiegen der **Laktatdehydrogenase** (LDH), wie sie sonst nur nach Myokardinfarkt, Hämolyse oder Rejektion eines Nierentransplantates zu beobachten sind.
Im Urin lassen sich unabhängig von der Genese der Embolie häufig eine **Mikrohämaturie** und leichte **Proteinurie** nachweisen.
Perfusionsausfälle der Niere lassen sich am schonendsten für die betroffenen Patienten über **dopplersonografische Untersuchungen** darstellen. Zur Diagnosesicherung kann eine **radiologische Gefäßdarstellung** indiziert sein.

Diagnostik: Prädisponierende Probleme wie Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte, bakterielle Endokarditis und aortale Eingriffe werden abgeklärt.

Bei der **körperlichen Untersuchung** wird auf Zeichen systemischer Arterioembolien und periphere Pulse geachtet. Letztere sind bei **Cholesterinembolie** unauffällig.

Die **Laborbefunde** sind **unspezifisch**. Es kann zu **Leukozytose** oder **Anstieg des Serumkreatinins** kommen.

Bei Cholesterinembolien finden sich oft erniedrigte **Komplementspiegel** und **Eosinophilie**. Ausgedehnte Verschlüsse der Nierenarterien führen zu markanten Anstiegen der **Laktatdehydrogenase** (LDH).

Im Urin Nachweis einer **Mikrohämaturie** und **Proteinurie**.

Renale Perfusionsausfälle werden über die **Dopplersonografie** dargestellt, ggf. **radiologische Gefäßdarstellung**.

Differenzialdiagnose: Schwierig auszuschließen sind teilweise **akute Tubulusnekrosen**, die ebenfalls häufiger im Rahmen von Angiografien oder gefäßchirurgischen Eingriffen auftreten. Hier kann es hilfreich sein, den **Verlauf der Niereninsuffizienz** zu beobachten: Im Rahmen einer akuten Tubulusnekrose steigt das Serumkreatinin kontinuierlich an, um sich nach Erholung der Nierenfunktion (meist innerhalb von 3 Wochen) wieder zu normalisieren. Bei Embolien aus arteriosklerotischem Plaquematerial steigt das Serumkreatinin hingegen an, ohne dass ein späterer Abfall zu beobachten wäre. Die Nierenschädigung erweist sich häufig als dauerhaft.

Zum differenzialdiagnostischen Ausschluss **akuter Tubulusnekrosen** wird der **Verlauf der Niereninsuffizienz** beobachtet. Bei Tubulusnekrose steigt das Kreatinin erst an und normalisiert sich nach Erholung der Nierenfunktion wieder. Bei arteriosklerotischen Embolien ist die Nierenschädigung oft dauerhaft.

Therapie: In vielen Fällen kommt es unter rein **medikamentöser Antikoagulation** (zunächst mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin, dann mit Phenprocoumon, z. B. Marcumar) selbst bei bilateralen renalen Gefäßverschlüssen mit passager dialysepflichtigem Nierenversagen zu einer beträchtlichen Erholung der Nierenfunktion. In Einzelfällen kann es jedoch ratsam sein, eine **interventionelle Embolektomie** zu versuchen oder eine **thrombolytische Therapie** zu beginnen.
Sollte es nach Angiografien oder Manipulationen an der Aorta zu einer Niereninsuffizienz gekommen sein, sollten solche Eingriffe in Zukunft, wenn möglich, vermieden werden.

Therapie: Oft kommt es unter **medikamentöser Antikoagulation** (erst Heparin, dann Marcumar) zur Erholung der Nierenfunktion. Evtl. kann eine **interventionelle Embolektomie** oder **thrombolytische Therapie** durchgeführt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Prognose: Abhängig von Ausmaß und Dauer der Nierenembolie und der verantwortlichen Grunderkrankung kommt es zur Erholung der Nierenfunktion oder zur terminalen Niereninsuffizienz. Systemische Cholesterinembolien mit Nierenversagen haben eine schlechte Prognose.

Prognose: Abhängig von Ausmaß und Dauer einer Embolie der Nierengefäße kann es sowohl zu einer weitgehenden Erholung der Nierenfunktion als auch zu einer terminalen Niereninsuffizienz kommen. Morbidität und Mortalität hängen darüber hinaus maßgeblich von zusätzlichen extrarenalen Embolien und den verantwortlichen Grunderkrankungen ab. Systemische Cholesterinembolien mit der Folge eines Nierenversagens haben generell eine schlechte Prognose quo ad vitam.

8.7 Nierenrindennekrosen

8.7 Nierenrindennekrosen

▶ Definition.

▶ Definition. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, das klinisch von einem akuten, häufig anurischen Nierenversagen geprägt ist, sowie durch Nekrosen (oder Infarzierungen) aller Komponenten der Nierenrinde (Gefäße, Glomeruli und Tubuli) ausgelöst wurde (Abb. **I-8.3**). Die tubulären und glomerulären Schäden variieren in ihrer Ausprägung häufig stark zwischen leichten bis hin zu sehr schweren Veränderungen.

⊙ I-8.3

⊙ I-8.3 **Nierenrindennekrose**



Makroskopisch sind „bleiche", nicht mehr durchblutete Nierenkortexanteile und ein massiver Blutstau in den medullären Pyramidenabschnitten nachweisbar. Scharfe Mark-Rinden-Grenze.

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

Ätiopathogenese: s. Tab. **I-8.6**.

Ätiopathogenese: Verschiedene Krankheiten zeigen Nierenrindennekrosen als Komplikation (Tab. **I-8.6**).

▶ Merke.

▶ Merke. In über 50 % aller Fälle entwickelt sich eine Nierenrindennekrose bei Frauen im letzten Schwangerschaftstrimenon mit Abruptio placentae oder Placenta praevia.

☰ I-8.6

☰ I-8.6 **Erkrankungen mit Nierenrindennekrose**

- Spätschwangerschaft (Abruptio placentae, Placenta previa)
- septischer Schock
- ausgeprägte Hypovolämie (Verbrennungen, akute hämorrhagische Pankreatitis)
- systemische Vaskulitiden
- Sklerodermie
- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS).

Eine schwere **renale Ischämie** dürfte pathogenetisch relevant sein. Eine **pathologische Aktivierung des Gerinnungssystems** verringert die renale Perfusion noch weiter. Vor allem bei Schwangeren droht eine DIC.

Wie es letztendlich zu einer Nekrose der Nierenrinde kommt, konnte bislang nicht restlos geklärt werden. Eine schwere **renale Ischämie** dürfte bei den meisten Patienten das primäre pathogenetische Ereignis sein. Zusätzlich wird angenommen, dass eine **pathologische Aktivierung des Gerinnungssystems** über Thromboplastin im Kreislaufsystem intravaskuläre Fibrinablagerungen begünstigt und somit die renale Perfusion noch weiter verringert. Vor allem bei schwangeren Patientinnen kann sich eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIC) entwickeln.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Typisch ist ein abrupter Beginn mit Oligo- und Anurie, häufig begleitet von Makrohämaturie, Flankenschmerzen und Hypotension. Der Krankheitsverlauf wird stark von den Erkrankungen geprägt, in deren Verlauf sich die Nierenrindennekrose als Komplikation entwickelt hat.

Klinik: Typisch sind plötzliche Oligo- und Anurie, Makrohämaturie, Flankenschmerz und Hypotension.

Diagnostik: Begleiterkrankungen und Symptome erweisen sich als recht charakteristisch für dieses Krankheitsbild.
Kreatinin- und Harnstoffwerte steigen in den ersten Tagen nach Beginn der kortikalen Nekrotisierung stetig an, da meist eine hohe Anzahl an Nephronen ihre Funktionstüchtigkeit eingebüßt hat.
Die Urinbefunde sind unspezifisch: Hämaturie, geringe Proteinurie, Leukozyten, tubuläre Epithelzellen, granuläre Zylinder.

Diagnostik: Begleiterkrankungen und Symptome sind charakteristisch.

Kreatinin- und Harnstoffwerte steigen durch den Untergang von Nephronen an.

Die Urinbefunde sind unspezifisch.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch muss die Nierenrindennekrose von der akuten Tubulusnekrose, anderen Gründen des ANV in der Schwangerschaft sowie anderen Ursachen einer Anurie unterschieden werden.
Bei der **akuten Tubulusnekrose** sind Makrohämaturie, Flankenschmerzen und abrupte Entwicklung einer Anurie eher ungewöhnlich.
Nur wenige **andere Ursachen des ANV** führen zu schlagartig einsetzender Oligo- und Anurie. Dies kommt vor bei schwerem Schock, völligem Verschluss der ableitenden Harnwege sowie HUS; sehr selten bei schwerer Glomerulonephritis, Vaskulitiden oder beidseitigen Verschlüssen von Nierengefäßen. Alle diese Probleme lassen sich im Allgemeinen von den typischen Umständen, unter denen eine Nierenrindennekrose auftritt, abgrenzen. Sonografisch sehen wir bei Nierenrindennekrosen eine echoärmere Zone unterhalb der Nierenkapsel. Bei anderen Ursachen eines akuten Nierenversagens ist eher eine vermehrte Echogenität in diesem Bereich typisch.
Als **Hauptproblem der Spätschwangerschaft** müssen Präeklampsie und ein Post-partum-HUS angesehen werden. Präeklampsie an sich führt nicht zu abrupter Oligo-und Anurie. Ein Post-partum-HUS entwickelt sich typischerweise zwischen 1. Tag und 8 Wochen nach einer Schwangerschaft mit unauffälliger Geburt. Die hier vorkommende mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie treten darüber hinaus bei Nierenrindennekrose üblicherweise nicht auf.

Differenzialdiagnose: Tubulusnekrose und andere Gründe für ANV bzw. Anurie.

Nur wenige **andere Ursachen des ANV** führen zu schlagartig einsetzender Oligo- und Anurie (z. B. Schock, Verschluss der ableitenden Harnwege, HUS). Diese Ursachen lassen sich i. d. R. klinisch und sonografisch gut abgrenzen.

Hauptprobleme der Spätschwangerschaft sind Präeklampsie und Post-partum-HUS. Präeklampsie führt nicht zu Oligo- und Anurie. Die hämolytische Anämie und Thrombozytopenie des HUS treten bei Nierenrindennekrose nicht auf.

Therapie und Prognose: Spezifische Behandlungsmöglichkeiten einer Nierenrindennekrose gibt es nicht. Die führenden Grundprobleme müssen behandelt werden. Bei den schweren Niereninsuffizienzen, die sich als Folge einer Nierenrindennekrose entwickeln, muss häufig dauerhaft hämodialysiert werden. Wenn die juxtaglomerulären Nephrone weniger stark von der Ischämie betroffen waren und sich deshalb regenerieren können, bessert sich die Nierenfunktion teilweise wieder. Oft erweist sich diese renale Erholung aber nicht als dauerhaft. Eine ohnehin nur marginale Erholung der Restnierenfunktion mit Hyperfiltration der noch funktionstüchtigen Nephrone führt Monate bis Jahre später zu einer terminalen Niereninsuffizienz.

Therapie und Prognose: Die führenden Grundprobleme werden behandelt. Bei schwerer Niereninsuffizienz durch Rindennekrose muss oft dauerhaft hämodialysiert werden. Eine marginale Erholung der Restnierenfunktion mit Hyperfiltration der verbliebenen Nephrone führt später erneut zur terminalen Niereninsuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Alexander Fischer / Thieme Verlagsgruppe

9 Chronische/terminale Niereninsuffizienz

9.1 Definition 954
9.2 Epidemiologie 954
9.3 Ätiologie 954
9.4 Pathogenese 955
9.5 Klinik 956
9.6 Diagnostik 959
9.7 Therapie 959
9.8 Verlauf und Prognose 961

9.1 Definition

► Definition.

Eine CNE kann ab **Kreatininwerten > 1,5–2,0 mg/dl** zu terminalem Nierenversagen führen.

9.2 Epidemiologie

Die CNE ist relativ häufig, s. Abb. **I-9.1**.

9.3 Ätiologie

Die **terminale** Niereninsuffizienz ist oft Folge **systemischer Erkrankungen mit Nierenbeteiligung** (v. a. Diabetes mellitus und Bluthochdruck) (s. Abb. **I-9.1**).

Faktoren, die zu einem Fortschreiten der Nierenerkrankung führen können:
- Verschlimmerung der Grunderkrankung
- Komplikationen (schlecht kontrollierter Bluthochdruck, Harnwegsinfekte)

⊙ I-9.1

9.1 Definition

► Definition. Irreversibler (dauerhafter) Verlust der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion mit Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut.

Viele Nierenerkrankungen neigen zu einer Chronifizierung, die schließlich zu terminalem Nierenversagen führen kann, sobald die **Serumkreatininwerte** im Plasma Werte von **1,5–2,0 mg/dl** überschreiten. Dies entspricht einer eGFR von 40–60 ml/min, somit dem Stadium 2–3 der Niereninsuffizienz.

9.2 Epidemiologie

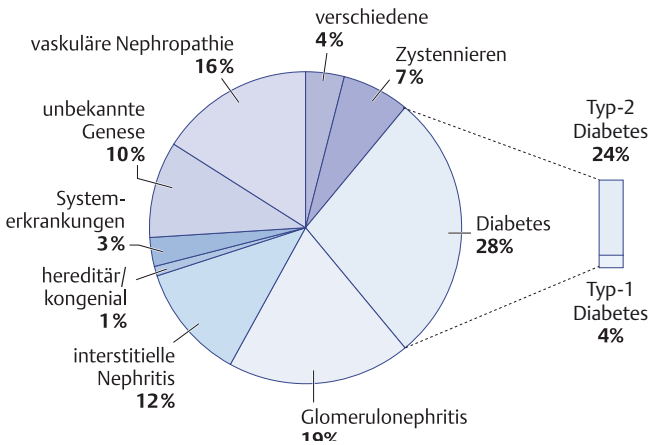
Es handelt sich um eine relativ häufige Erkrankung. In Abb. **I-9.1** ist die Häufigkeitsverteilung der zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz anderer Stadien liegt entsprechend höher.

9.3 Ätiologie

Die **terminale** Niereninsuffizienz ist häufig die Folge **systemischer Erkrankungen mit Nierenbeteiligung**, d. h. von Erkrankungen, die nicht primär die Niere als Ausgangspunkt haben (v. a. Diabetes mellitus und Bluthochdruck). Nach Erhebungen des Netzwerkes „Qualitätssicherung Niere“ (QuaSi-Niere) für das Jahr 2005 machen sie 47 % der eindeutigen Diagnosen aus, die zur terminalen Niereninsuffizienz führen (Abb. **I-9.1**).

Faktoren, die zu einem Fortschreiten einer Nierenerkrankung führen können, sind eine **Progression der Grunderkrankung** sowie **Komplikationen** wie ein schlecht eingestellter Bluthochdruck, Harnwegsinfekte oder intrarenale Kalziumphosphatablagerungen.

⊙ I-9.1 **Nierenerkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führen (Erhebungen des Netzwerkes QuaSi-Niere, 2005)**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Alexander Fischer / Thieme Verlagsgruppe

9 Chronische/terminale Niereninsuffizienz

9.1 Definition 954
9.2 Epidemiologie 954
9.3 Ätiologie 954
9.4 Pathogenese 955
9.5 Klinik 956
9.6 Diagnostik 959
9.7 Therapie 959
9.8 Verlauf und Prognose 961

9.1 Definition

► Definition.

Eine CNE kann ab **Kreatininwerten > 1,5–2,0 mg/dl** zu terminalem Nierenversagen führen.

9.2 Epidemiologie

Die CNE ist relativ häufig, s. Abb. **I-9.1**.

9.3 Ätiologie

Die **terminale** Niereninsuffizienz ist oft Folge **systemischer Erkrankungen mit Nierenbeteiligung** (v. a. Diabetes mellitus und Bluthochdruck) (s. Abb. **I-9.1**).

Faktoren, die zu einem Fortschreiten der Nierenerkrankung führen können:
- Verschlimmerung der Grunderkrankung
- Komplikationen (schlecht kontrollierter Bluthochdruck, Harnwegsinfekte)

⊙ I-9.1

9.1 Definition

► Definition. Irreversibler (dauerhafter) Verlust der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion mit Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut.

Viele Nierenerkrankungen neigen zu einer Chronifizierung, die schließlich zu terminalem Nierenversagen führen kann, sobald die **Serumkreatininwerte** im Plasma Werte von **1,5–2,0 mg/dl** überschreiten. Dies entspricht einer eGFR von 40–60 ml/min, somit dem Stadium 2–3 der Niereninsuffizienz.

9.2 Epidemiologie

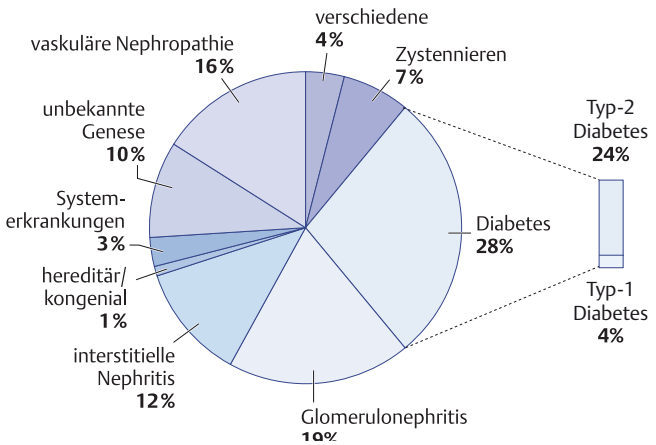
Es handelt sich um eine relativ häufige Erkrankung. In Abb. **I-9.1** ist die Häufigkeitsverteilung der zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz anderer Stadien liegt entsprechend höher.

9.3 Ätiologie

Die **terminale** Niereninsuffizienz ist häufig die Folge **systemischer Erkrankungen mit Nierenbeteiligung**, d. h. von Erkrankungen, die nicht primär die Niere als Ausgangspunkt haben (v. a. Diabetes mellitus und Bluthochdruck). Nach Erhebungen des Netzwerkes „Qualitätssicherung Niere“ (QuaSi-Niere) für das Jahr 2005 machen sie 47 % der eindeutigen Diagnosen aus, die zur terminalen Niereninsuffizienz führen (Abb. **I-9.1**).

Faktoren, die zu einem Fortschreiten einer Nierenerkrankung führen können, sind eine **Progression der Grunderkrankung** sowie **Komplikationen** wie ein schlecht eingestellter Bluthochdruck, Harnwegsinfekte oder intrarenale Kalziumphosphatablagerungen.

⊙ I-9.1 **Nierenerkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führen (Erhebungen des Netzwerkes QuaSi-Niere, 2005)**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Viele Erkrankungen, die mit permanenten Strukturschäden von Nephronen einhergehen, verschlimmern sich aber auch, wenn solche Risikofaktoren fehlen, z. B. chronische Pyelonephritis mit vesikoureteralem Reflux (S. 928).

9.4 Pathogenese

9.4.1 Glomeruläre Funktionsstörung

Mit zunehmender Schädigung der Nephrone bzw. Ausfall funktionstüchtiger Filtereinheiten kommt es zunächst in den noch intakten Nephronen zu einem adaptiven Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR), um die Funktionsausfälle zu kompensieren. Die einsetzende **glomeruläre Hyperfiltration** führt aber bald zu histologisch sichtbaren Schäden (Hypertrophie der Glomeruli, Fusion der Podozytenfüßchen, Zunahme der mesangialen Matrix), bis es schließlich zum Kollaps glomerulärer Kapillarschlingen mit glomerulärer Sklerose kommt. Somit werden auch die intakten Filtereinheiten nach und nach unwiderruflich zerstört.

Die kompensatorische **glomeruläre Hypertrophie** hängt neben der Hyperfiltration von weiteren Faktoren ab wie dem Alter der Patienten, Androgenen und Wachstumshormonen. Ein systemisch erhöhter Blutdruck, wie er bei vielen Nierenerkrankungen auftritt, kann diese glomerulären Sklerosierungsprozesse zusätzlich beschleunigen. Da die kompensatorische Hyperfiltration eine renale Vasodilatation voraussetzt, können sich die vermehrt perfundierten Glomeruli nicht durch präglomeruläre Vasokonstriktion vor dem systemischen Blutdruck schützen, wie dies bei essenzieller Hypertonie der Fall ist.

Die Notwendigkeit der Niere, Proteinmetaboliten auszuscheiden, trägt ebenfalls dazu bei, die glomeruläre Filtrationsrate der noch intakten Glomeruli zu erhöhen. Bei verminderter Nephronenzahl erreicht eine kompensatorische Erhöhung der glomerulären Filtration von Einzelnephronen, dass diese Proteinmetaboliten in höchstmöglicher Konzentration pro Glomerulus filtriert werden. Eine deletäre glomeruläre Hyperfiltration wird somit weiter begünstigt.

9.4 Pathogenese

9.4.1 Glomeruläre Funktionsstörung

Die zunehmende Schädigung der Nephrone führt in den intakten Nephronen zu einer kompensatorischen **glomerulären Hyperfiltration.**

Faktoren, die die **glomeruläre Hypertrophie** zusätzlich beeinflussen, sind: Alter der Patienten, Androgene, Wachstumshormone, systemisch erhöhter Blutdruck.

Die Notwendigkeit der Niere, Proteinmetaboliten auszuscheiden, trägt zur Erhöhung der GFR noch intakter Glomeruli bei.

▶ Exkurs. **Zusammenhang zwischen GFR und Plasmakreatinin:** Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) fällt in annähernd **linearer Weise** über die Zeit ab. Der voraussichtliche Abfall der GFR in der Zukunft lässt sich dabei in gewissen Grenzen über den Wert 1/Plasmakreatinin abschätzen. Verständlich wird dieses rechnerische Manöver, wenn wir die Formel zur Kreatinin-Clearance (C_{Kr}) genauer betrachten.

$$C_{Kr} = \frac{\text{Urinkreatinin} \times \text{Urinvolumen}}{\text{Plasmakreatinin}}$$

Im Zähler steht die Kreatininausscheidung, die ungefähr der Kreatininproduktion entspricht. Dieser Wert bleibt, sofern sich die Muskelmasse nicht ändert, in einer stabilen Krankheitssituation recht konstant. Die Kreatinin-Clearance und dadurch die GFR ändern sich somit über den reziproken Wert des Plasmakreatinins.

▶ Exkurs.

9.4.2 Tubuläre Funktionsstörung

Proteinurien selbst sind ein eigenständiger Risikofaktor der Funktionsverschlechterung bei chronischer Niereninsuffizienz, die nicht allein mit glomerulärer Fibrosierung zu erklären ist. Vielmehr korreliert eine fortschreitende Niereninsuffizienz in vielen klinischen Studien eher mit **Fibrosierungstendenzen des Tubulointerstitiums** als nur mit Schäden der Glomeruli. Ein erhöhter tubulärer Proteinanfall, wie er bei chronischer Niereninsuffizienz zu finden ist, scheint direkte **tubulotoxische Effekte** zu haben. Proximale Tubuluszellen (S. 850) resorbieren aktiv Proteine zurück. Eine pathologisch erhöhte Proteinfiltration in das Tubuluslumen führt zu einer Sezernierung **proinflammatorischer** Zytokine und Chemokine und **profibrotischer** Zytokine durch die Tubuluszellen. Durch die gestörte Ultrafiltrationsbarriere der Glomeruli sammeln sich Zytokine und Komplementfaktoren im Ultrafiltrat, die die Tubuli schädigen. Tubuluszellen wandeln sich in Fibroblasten um. Diese sezernieren verstärkt extrazelluläre Matrixproteine und verstärken dadurch die interstitielle Fibrose. Die Umwandlung von Tubulusepithelzellen in Fibroblasten erklärt die **tubuläre Atrophie**, die Bestandteil einer fortschreitenden Niereninsuffizienz ist.

Tubuläre Schäden sind also nicht nur Folge glomerulärer Pathologien, sondern kommen auch als Ausgangspunkt von fortschreitendem Nephronuntergang infrage.

9.4.2 Tubuläre Funktionsstörung

Proteinurien führen durch **tubulotoxische Effekte** zu **Fibrosierungen des Tubulointerstitiums**. Die Tubuluszellen sezernieren **proinflammatorische** und **profibrotische** Zytokine und schädigen sich damit selbst.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Eine **cholesterinreiche Diät** kann eine fokale Glomerulosklerose begünstigen.

Eine **cholesterinreiche Diät** führt in verschiedenen Modellen einer experimentell induzierten Glomerulonephritis zu einer erhöhten Inzidenz fokaler Glomerulosklerosen. Das Ausmaß der glomerulären Läsion korreliert in der Regel mit der Höhe der zirkulierenden Cholesterinspiegel.

9.5 Klinik

Es kommt zu Störungen der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion sowie des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts.

9.5 Klinik

Infolge der chronischen Nierenschädigung kommt es zu einer Störung der verschiedenen renalen Funktionen, die eine entsprechende klinische Symptomatik nach sich ziehen:

- Störung der exkretorischen Nierenfunktion
- Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt
- Störung der inkretorischen Nierenfunktion.

Störung der exkretorischen Nierenfunktion: Bei Ausfall von 60 % des Nierenparenchyms steigen harnpflichtige Substanzen im Plasma. Durch Hyperfiltration der verbliebenen Nephrone (S. 892) kommt es zur osmotischen Diurese mit **Polyurie, Nykturie** und **Polydipsie**, zu **Isosthenurie** und schließlich zu **Anurie** mit **Ödembildung, Herzinsuffizienz** und **Verschlechterung der renoparenchymatösen Hypertonie.**

Störung der exkretorischen Nierenfunktion: Sind etwa 60 % des Nierenparenchyms ausgefallen, kommt es zu einem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Plasma. Durch den Untergang der Nephrone liegt an den verbleibenden Nephronen ein Überangebot an ausscheidungspflichtigen Stoffen vor, die über eine kompensatorische Hyperfiltration eliminiert werden (S. 892). Die theoretisch logische Folge ist eine osmotische Diurese, die sich klinisch in Form einer **Polyurie, Nykturie** und **Polydipsie** zeigen kann. Mit zunehmendem Fortschreiten der Nierenschädigung nimmt die Konzentrationsfähigkeit der Niere ab (**Isosthenurie**), d. h. die Niere ist nicht mehr in der Lage, die anfallenden Stoffe mithilfe eines konzentrierten Endharns auszuscheiden. Klinisch sind diese Befunde kaum relevant, da sie für den Patienten subjektiv nicht spürbar sind, was u. a. auch an einer erheblichen kompensatorischen Leistung der verbliebenen Nephrone liegt. Bei progressivem Fortschreiten des Nephronenuntergangs kommt es schließlich zum Sistieren der Urinproduktion. Die klinischen Folgen sind **Anurie** mit **peripherer Ödembildung, Lungenödem, Herzinsuffizienz** und **Verschlechterung der renoparenchymatösen Hypertonie.**

Störungen im Elektrolythaushalt:

- **Natrium:** Ab einer GFR von 10–20 ml/min kommt es zur **Retention von Natrium und Wasser** mit **Hypervolämie**. Bei tubulärer Schädigung kann es zu **renalem Natriumverlust** kommen.
- **Kalium:** Werden die renalen Kompensationsmechanismen überschritten, droht eine Hyperkaliämie mit lebensgefährlichen **Herzrhythmusstörungen.**
- **Kalzium- und Phosphat:** frühzeitig kommt es zu einer Hyperphosphatämie mit Abnahme des ionisierten Kalziums und Vit. D_3, mit Entwicklung eines sHPT (S. 800). Klinisch zeigt sich eine **renale Osteopathie.**

Störungen im Elektrolythaushalt:

- **Natrium:** Die erhöhte Natriumelimination bei Abnahme der GFR wird zunächst durch die Hyperfiltration kompensiert. Bei einer GFR von 10–20 ml/min ist dieser Kompensationsmechanismus erschöpft, die Folge ist eine **Retention von Natrium und Wasser** mit **Hypervolämie** (**Ödembildung, Hypertonie** – interindividuell erhebliche Unterschiede des klinischen Bildes). Bei tubulärer Schädigung kann es durch die abnehmende Resorptionsleistung zu einem erhöhten **renalen Natriumverlust** („Salzverlustniere") kommen.
- **Kalium:** Eine Hyperkaliämie bei Niereninsuffizienz wird häufig durch eine kompensatorische Zunahme der renalen und intestinalen Kaliumsekretion vermieden, bis diese Kompensationsmechanismen aufgebraucht sind, was ebenfalls erheblichen interindividuellen Schwankungen des klinischen Verlaufs unterliegt. Bei erhöhter exogener Zufuhr von Kalium oder Azidose werden die renalen Kompensationsmechanismen aber dann sehr überschritten. In der Folge kann sich eine Hyperkaliämie mit Gefahr lebensgefährlicher **Herzrhythmusstörungen** entwickeln.
- **Kalzium- und Phosphat:** Bereits im Frühstadium einer Niereninsuffizienz kommt es zu einer Phosphatretention (Hyperphosphatämie) mit einer konsekutiven Abnahme des ionisierten Kalziums, auch durch verminderte Bildung von Vitamin D_3. Die Hypokalzämie ist der Schlüsselreiz für eine gesteigerte PTH-Sekretion in der Nebenschilddrüse mit Entwicklung eines sekundären (renalen) Hyperparathyreoidismus (S. 800). Klinisch findet sich das Bild der **renalen Osteopathie.**

Störungen im Säure-Basen-Haushalt:
Es kommt zur **metabolischen Azidose** (S. 460).

Störungen im Säure-Basen-Haushalt: Durch die abnehmende renale Säureelimination bzw. Bikarbonatrückresorption kommt es zu einer **metabolischen Azidose** (S. 460).

Störungen der inkretorischen Nierenfunktion:

- Erythropoetinmangel → **renale Anämie** (S. 1179)
- Vit.-D-Mangel → **renale Osteopathie** (S. 800)
- aktiviertes RAAS → renoparenchymatöse Hypertonie (S. 1004)

Zu Stadien der chronischen/terminalen Niereninsuffizienz s. Tab. **I-9.1**.

Störungen der inkretorischen Nierenfunktion:

- Abnahme der Erythropoetinbildung: **renale Anämie** (S. 1179).
- Abnahme der Vitamin-D-Bildung: **renale Osteopathie** (S. 800).
- Aktiviertes Renin-Angiotensin-System: **renoparenchymatöse Hypertonie** (S. 1004)

Die Klinik der chronischen/terminalen Niereninsuffizienz verläuft dabei in Stadien, in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Tab. **I-9.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-9.1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/ 1,73 m²)	Klinik
G1	Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion	≥ 90	▪ keine (aber bereits erhöhte Eiweißausscheidung/Albuminurie: : A1–A3)
G2	Nierenschädigung mit leichter Nierenfunktionsschädigung (voll kompensierte Niereninsuffizienz)	60–89	▪ Retentionsparameter normal; aber erhöhte Eiweißausscheidung/Albuminurie: A1–A3) ▪ ggf. Hypertonie und sek. Hyperparathyreoidismus.
G3a/b	Nierenschädigung mit mittelschwerer Nierenfunktionsschädigung (teilkompensierte Niereninsuffizienz)	30–59	▪ Anstieg der Retentionsparameter ▪ renale Anämie ▪ Hypertonie ▪ sek. Hyperparathyreoidismus
G4	Nierenschädigung mit hochgradiger Nierenfunktionsschädigung (dekompensierte Niereninsuffizienz)	15–29	▪ beginnende Urämie
G5	terminale Niereninsuffizienz	< 15	▪ Urämie (s. unten)

▶ Merke. Bereits ab einer eGFR zwischen 40–60 ml/min (= **Stadium 3a**) steigt das **kardiovaskuläre Risiko** deutlich an. Neben der Albuminurie und Proteinurie als Ursache müssen noch andere Faktoren eine Rolle spielen, die bisher nicht verstanden sind.

▶ Merke.

9.5.1 Urämische Intoxikation

9.5.1 Urämische Intoxikation

▶ Definition. Urämie beschreibt eine klinische Situation, in der **Stoffwechselabbauprodukte**, die normalerweise renal ausgeschieden werden müssten, so stark **akkumulieren**, dass es schließlich zu lebensgefährlichen Störungen im Körper der Patienten kommt.

▶ Definition.

Mittlerweile wird Urämie etwas umfassender als ein generalisierter Symptomenkomplex angesehen, der sich entwickelt, wenn es bei chronischem Nierenleiden zu einer **gestörten Balance zwischen aktuellem Stoffwechsel des Organismus und der Nierenfunktion** kommt. Nach dieser Definition kann **„Urämie“** nicht mit **„Azotämie“** (abnorm erhöhte Konzentration niedrigmolekularer stickstoffhaltiger Substanzen im Blut) gleichgesetzt werden, da die komplexen Vorgänge bei Urämie letztendlich noch nicht vollständig verstanden werden.

Urämie entwickelt sich bei **gestörter Balance zwischen Stoffwechsel und Nierenfunktion**. **Urämie** ist nicht gleich **Azotämie**.

Die klinischen Zeichen und Symptome variieren mit den biologischen Charakteristika des einzelnen Patienten, der Ätiologie der spezifischen renalen Erkrankung, dem zeitlichen Verlauf der Entwicklung der Urämie und der Art der Behandlung.

Die Symptome sind sehr variabel.

Ätiopathogenese: Faktoren, die ein **urämisches Syndrom** begünstigen, sind die metabolische Azidose, Überwässerung, Elektrolytstörungen, die Akkumulation von Endprodukten des Proteinstoffwechsels, Malnutrition, hormonelle Störungen und urämische Toxine. Zu metabolischen Störungen und Organdysfunktionen kommt es, wenn urämische Toxine pathologisch akkumulieren.

Ätiopathogenese: Das **urämische Syndrom** wird u. a. begünstigt durch: metabolische Azidose, Überwässerung, Elektrolytstörungen, Akkumulation von Proteinstoffwechselprodukten.

Die Konzentration verschiedener urämischer Toxine, die normalerweise renal eliminiert werden, ist beim urämischen Patienten erhöht. Allerdings akkumulieren im Rahmen der Urämie auch Substanzen, für die sich keine Korrelation zu eindeutigen Funktionsstörungen nachweisen lassen. Verschiedene beschriebene und bislang noch nicht identifizierte Urämietoxine mit niedrigem Molekulargewicht lassen sich wohl wenigstens teilweise durch die Dialysebehandlung entfernen, wodurch sich multiple Organdysfunktionen und klinische Symptome bessern. Allerdings persistieren eine Reihe metabolischer und klinischer Störungen. Es wird vermutet, dass dafür die hohe Proteinbindung verschiedener Urämietoxine oder deren großes Molekulargewicht verantwortlich sind, sodass ihre Clearance während der Dialyse niedrig bleibt.

Kreatinin (ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels) und **Harnstoff** werden als Marker der Niereninsuffizienz genutzt, obwohl Kreatinin kein eigentliches Toxin darstellt. Harnstoff hemmt in hohen Konzentrationen Na^+-K^+-$2Cl^-$-Transporter der Erythrozyten. Neben Harnstoff gibt es weitere Urämietoxine, die im klinischen All-

Kreatinin und **Harnstoff** sind Marker der Niereninsuffizienz, obwohl Kreatinin kein Toxin, sondern Stoffwechselprodukt des Muskelmetabolismus ist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

tag in der Regel nicht gemessen werden, weil ihre Bestimmung teuer und ohne zusätzlichen diagnostischen Nutzen wäre und weil die Art, wie diese Stoffe zur Urämie beitragen, immer noch nicht genau verstanden ist, sei es, weil wir gar nicht wissen, ob diese Liste vollständig ist.

Klinik: typische Symptome zeigt Tab. **I-9.2**.

Klinik: Probleme, die typisch für eine Urämie sind, zeigt Tab. **I-9.2**. In der rechten Spalte der Tabelle stehen die klinischen Zeichen und Symptome, die bei terminaler Niereninsuffizienz schließlich am ehesten dazu führen, dass eine chronische Dialysebehandlung eingeleitet wird, wenn nicht Azidose, Anurie oder Elektrolytentgleisungen wie Hyperkaliämien den behandelnden Arzt bereits akut dazu zwangen.

I-9.2

I-9.2 Klinische Zeichen und Symptome der Urämie

dringliche Dialyseindikation	elektive Dialyseindikationen
▪ Gastritis (Übelkeit, Erbrechen)	▪ Knochenerkrankung
▪ Enteritis (Diarrhö)	▪ gestörte Insulinsekretion
▪ Anämie	▪ Kohlenhydratintoleranz
▪ Blutungsneigung	▪ Hyperlipidämie
▪ Juckreiz	▪ Störungen der Sexualfunktion
▪ Enzephalopathie	▪ immunologische Störungen
▪ Perikarditis	▪ Kardiomyopathie, Neuropathie
▪ Pleuritis.	▪ Weichteilverkalkung und -nekrose
	▪ Dialysedemenz.

Therapie: Urämietoxine werden mittels **Eiweißrestriktion**, **Korrektur der Azidose** und **Dialyse** gesenkt.

Therapie: Eine Senkung von Urämietoxinen gelingt durch **Eiweißrestriktion** (S. 960) **mit der Nahrung**, **Korrektur der metabolischen Azidose** (S. 961) und im Terminalstadium durch eine **effektive Dialysetherapie** (S. 984).

9.5.2 Renale Anämie

Siehe renale Anämie (S. 1179).

9.5.2 Renale Anämie

Siehe Kap. Hämatologie (S. 1179).

9.5.3 Renale Osteopathie

Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (rsHPT)

Siehe sHPT (S. 802).

9.5.3 Renale Osteopathie

Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (rsHPT)

Siehe Kap. Endokrinologie (S. 802).

Aluminiumosteopathie

▶ Definition.

Aluminiumosteopathie

▶ Definition. Die Aluminiumosteopathie ist Folge einer erhöhten Aluminiumzufuhr (z. B. aluminiumhaltige Phosphatbinder).

▶ Merke.

▶ Merke. Die Aluminiumosteopathie ist eine iatrogene Konsequenz der therapeutischen Bemühungen!

Ätiopathogenese: Aluminiumakkumulation nach Therapie mit **Phosphatbindern** oder **Dialyse** (sehr selten) verursacht **Osteotoxizität**. Histologisch unterscheidet man die **Osteomalazie** und die **adynamische Osteopathie**.

Ätiopathogenese: Aluminiumakkumulation nach lang dauernder Therapie mit hohen Dosen aluminiumhaltiger **Phosphatbinder** oder Aluminiumbelastung durch zu hohe Konzentrationen im **Dialysat** (heute sehr selten) verursacht eine **Osteotoxizität**. Es kommt zu einer Mineralisationsstörung des Osteoids und einer ausgeprägten Verminderung des endostalen Knochenumbaus (Osteopenie). Histologisch lassen sich 2 Varianten unterscheiden:

- **Osteomalazie** mit ausgeprägter Osteoidose und
- **adynamische Osteopathie** mit Reduktion der Zahl der Osteoblasten relativ zur Osteoidoberfläche.

Obgleich aluminiumhaltige intestinale **Phosphatbinder** weit weniger als früher verschrieben werden und niedrige Aluminiumkonzentrationen im **Dialysewasser** heute die Regel sind, erweist sich die Prävalenz der ossären Aluminiumakkumulation nach manchen Untersuchungen immer noch als hoch.

Aluminium führt zu einer **Mineralisationsstörung.** Die Osteoblasten werden gehemmt und ihre Zahl vermindert. Die Reduktion der Osteoidproduktion führt zur **adynamischen Osteopathie**, der Mineralisationsdefekt zu **Osteomalazie**.

Aluminium führt zu einer **Mineralisationsstörung**, da das Wachstum von Hydroxylapatitkristallen unterdrückt wird. Die Funktion der Osteoblasten wird durch eine pa-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

thologische aluminiuminduzierte Quervernetzung von Kollagenfibrillen gehemmt. Durch toxische Aluminiumeffekte wird die Osteoblastenzahl vermindert. Die Reduktion von Osteoidproduktion und die Mineralisationsstörung führen zur **adynamischen Osteopathie**. Dominiert der Mineralisationsdefekt, sehen wir **Osteomalazie**.

Klinik: Zur Klinik der renalen Osteopathie (S. 800). Extraossäre Folgen der Aluminiumtoxizität betreffen das Gehirn (**Enzephalopathie**, kognitive Defizite), die Erythropoese (mikrozytäre, hypochrome **Anämie**; Erythropoetinresistenz), die zelluläre Abwehr (**Immunsuppression**, Infektionsrisiko) und die Muskulatur (**Myopathie**, periartikulare Weichteilverkalkungen).

Diagnostik: Bestimmung von Aluminium (aluminiumhaltige Phosphatbinder, Cave: Aluminium in der Wasseraufbereitung bei Dialysepatienten) in halbjährlichen Abständen. Zur allgemeinen Diagnostik der renalen Osteopathie (S. 800).

Therapie: Aluminiumhaltige Phosphatbinder sollten – wenn möglich – vermieden werden. Zielwerte:
- Serum-Aluminiumkonzentration < 60 µg/l (2,26 µmol/l)
- Aluminiumkonzentration des Dialysats < 30 µg/l (1,13 µmol/l).

Bei klinischem Verdacht und erhöhter Serum-Aluminiumkonzentration wird während der letzten Stunde der Hämodialysebehandlung der **Desferrioxamin-(DFO)Test** durchgeführt (5 µg DFO/kg Körpergewicht i. v.). DFO führt zu einer Mobilisation von Aluminium aus dem Skelettsystem. Liegen die Serum-Aluminiumwerte unter DFO > 150 µg/l, schließt sich eine **mehrmonatige DFO-Therapie** an.

► Merke. Der DFO-Test kann auch bei der Differenzierung zwischen renaler Osteopathie aufgrund eines sekundären Hyperparathyreoidismus und Aluminiumosteopathie helfen: Ein negativer DFO-Test, verbunden mit stark erhöhten Parathormonwerten, schließt eine Aluminiumosteopathie praktisch aus. Dagegen spricht ein positiver DFO-Test mit normalen oder leicht erhöhten Werten für intaktes Parathormon mit hoher Spezifität für das Vorliegen einer Aluminiumosteopathie.

Klinik: Zur renalen Osteopathie (S. 800). Extraossäre Folgen der Aluminiumtoxizität sind **Enzephalopathie**, **Anämie**, **Immunsuppression** und **Myopathie**.

Diagnostik: Bestimmung von Aluminium alle 6 Monate. Zur renalen Osteopathie (S. 800).

Therapie: Aluminiumhaltige Phosphatbinder sollten vermieden werden. Zielwert des Serum-Aluminiums ist < 60 µg/l (2,26 µmol/l).

Bei klinischem Verdacht wird der **Desferrioxamin-(DFO)Test** und anschließend ggf. eine **mehrmonatige DFO-Therapie** durchgeführt.

► Merke.

9.6 Diagnostik

In der täglichen Routine werden lediglich **Harnstoff** und **Kreatinin** als Marker verwendet, um die Nierenfunktion zu beurteilen. Das Serumkreatinin reflektiert zuverlässig die Nierenfunktion. Schwierigkeiten, diese Werte zu beurteilen, ergeben sich aber durch die **nicht lineare Beziehung zwischen Kreatinin und GFR**, der wir in den letzten Jahren mit Schätzformeln zur Filtrationsrate begegnen. Überproportional hohe Harnstoffwerte sind bei terminaler Niereninsuffizienz anders als bei akutem Nierenversagen zu beurteilen. Sie finden sich bei sehr hoher Eiweiß- oder zu niedriger Kalorienzufuhr, ferner bei metabolischer Azidose (Proteinkatabolismus), Sepsis (Hyperkatabolismus), Steroidmedikation (Proteinkatabolismus) und gastrointestinalen Blutungen (Blutabbau durch Darmbakterien).
Weitere zu bestimmende Parameter sind: kleines Blutbild, Eisenstoffwechsel (renale Anämie), Kalzium, Phosphat und PTH (rsHPT), Blutgasanalysen (Säure-Basen-Status).

9.6 Diagnostik

Routinemäßig werden **Harnstoff** und **Kreatinin** als Marker der Nierenfunktion verwendet. Es besteht jedoch eine **nicht lineare Beziehung zwischen Kreatinin und GFR.** Weiterhin werden bestimmt: Blutbild, Eisen, Kalzium, Phosphat, PTH und die BGA.

9.7 Therapie

► Merke. Ziel ist eine Verminderung der glomerulären Hyperfiltration und ein Progressionstopp der glomerulären und tubulären Sklerose.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben bereits im Frühstadium ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen mit aggressivem Verlauf. Die kardiovaskuläre Mortalität ist deutlich erhöht. Dieses **kardiovaskuläre Risiko** ist deutlich höher als das Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu erleiden. Dies liegt auch daran, dass viele Ärzte Nierenkranken keine ausreichende kardiovaskuläre Therapie zukommen lassen. So erhalten z. B. Patienten nach Herzinfarkt seltener Statine, β-Rezeptoren-Blocker und Azetylsalizylsäure (ASS), wenn sie an einer chronischen Nierenerkrankung leiden.

9.7 Therapie

► Merke.

Das **kardiovaskuläre Risiko** bei CNE ist deutlich höher als das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Patienten mit Niereninsuffizienz sollten unabhängig von ihrer renalen Grunderkrankung wie alle anderen kardiovaskulären Hochrisikopersonen therapiert werden!

9.7.1 Behandlung der Grunderkrankung

Glomerulonephritiden profitieren zu Beginn von einer immunsuppressiven Therapie. Eine spezifische Therapie bei diabetischer Nephropathie oder Amyloidose gibt es nicht.

9.7.1 Behandlung der Grunderkrankung

Glomerulonephritiden profitieren zu Beginn abhängig von der histologischen Diagnose von einer immunsuppressiven Therapie mit Steroiden, Ciclosporin A, Azathioprin, Chlorambucil, Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid. Bei Entwicklung einer chronischen Glomerulonephritis können Immunsuppressiva die Prognose allerdings nicht mehr nachhaltig verbessern. Eine spezifische Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie oder Amyloidose der Niere gibt es nicht.

9.7.2 Antihypertensive Therapie

Der **Zielwert** von 140/90 mmHg soll durch Medikamente (s. u.) und **Reduktion des Salzkonsums** erreicht werden.

► Merke.

ACE-Hemmer und **AT_1-Rezeptoren-Blocker** verbessern die intrarenale Hämodynamik. Die Hemmung von Angiotensin II hat außerdem einen **antiproteinurischen Effekt**.

9.7.2 Antihypertensive Therapie

Der **Blutdruckzielwert** bei terminal Nierenkranken liegt bei 140/90 mmHg. Neben einer medikamentösen Therapie (s. u.) ist hierfür eine **Reduktion des Salzkonsums** (auf 50 mmol bzw. 3 g/d) notwendig.

► Merke. Der arterielle Bluthochdruck bei chronischer Niereninsuffizienz ist meist salzsensitiv.

Besonders geeignet sind **ACE-Hemmer** oder **AT_1-Rezeptoren-Blocker**. Beide Substanzen führen durch eine Weitstellung der efferenten Glomeruluskapillare zu einem reduzierten intraglomerulären Druck und damit zu einer Verbesserung der intrarenalen Hämodynamik. Da Angiotensin II auch als Wachstumsfaktor wirkt, führt seine Inhibition zusätzlich über eine Verminderung der glomerulären Sklerosierung zu einer reduzierten Proteinausscheidung (**antiproteinurischer Effekt**) und Abnahme der tubulointersititiellen Fibrosierungstendenzen.

Der antiproteinurische Effekt von ACE-Hemmern und AT_1-Rezeptoren-Blockern ist nicht allein an die antihypertensive Wirkung gebunden. Beide Wirkstoffe reduzieren die Eiweißausscheidung bei Patienten mit glomerulären Erkrankungen unterschiedlicher Genese bereits vor Senkung des systemischen Blutdrucks. Dabei kommt es vor allem zu einem Rückgang hochmolekularer Proteine (Änderung der Permselektivität der glomerulären Basalmembran durch ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptoren-Blocker).

Therapieversagen kann auf eine inadäquate (zu niedrige) Dosierung des ACE-Hemmers oder AT_1-Rezeptoren-Blockers sowie eine hohe Salzzufuhr mit der Nahrung zurückzuführen sein.

9.7.3 Eiweißrestriktion

Patienten profitieren von einer **Proteineinschränkung** auf **0,8 g Eiweiß/kg KG**.

9.7.3 Eiweißrestriktion

In Abhängigkeit von der Grunderkrankung (frühzeitige Eiweißrestriktion bei Patienten mit diabetischer Nephropathie) profitieren Patienten von einer **Einschränkung der Proteinzufuhr** auf ca. **0,8 g Eiweiß/kg KG**. Schärfere Eiweißrestriktion bringt die Gefahr einer Malnutrition mit sich und wird daher nicht mehr allgemein empfohlen.

9.7.4 Lipidsenkung

Lipidsenker führen bei nephrotischem Syndrom, Hyperlipidämie, Fettstoffwechselstörung und Diabetes mellitus zu einem Rückgang der Proteinurie.

9.7.4 Lipidsenkung

Studien mit **lipidsenkenden Pharmaka** (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Fibraten, Probucol, Cholestyramin) führten bei nephrotischem Syndrom und Hyperlipidämie sowie Fettstoffwechselentgleisung und Diabetes mellitus zu einem Rückgang der Proteinurie und einer Verlangsamung der glomerulären Sklerosierung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

9.7.5 Normalisierung des Phosphat- und Kalziumstoffwechsels

Bereits im **Initialstadium einer Niereninsuffizienz** kommt es zu einer Phosphatretention, sodass eine frühe **Phosphatrestriktion**, im fortgeschrittenen Stadium eine phosphatsenkende Therapie mit **Phosphatbindern** (bevorzugt auf Kalziumbasis) sowie eine Substitution von 1,25-$(OH)_2$Vitamin D_3 indiziert ist. Günstige Wirkungen einer verminderten Phosphatzufuhr mit der Nahrung und einer phosphatsenkenden Therapie auf die Nierenfunktion sind sehr wahrscheinlich. Als mögliche Erklärungen werden geringere Gewebekalzifizierung, Senkung des zellulären Energiestoffwechsels, Minderung des sHPT sowie weniger ausgeprägte Veränderungen des Lipidstoffwechsels diskutiert. Zur Wirkung des PTH bei chronischer Niereninsuffizienz und therapeutischen Konsequenzen (S. 800).

9.7.6 Therapie der metabolischen Azidose

Es wird angenommen, dass die metabolische Azidose (Bikarbonat < 20 mmol/l) bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz die katabole Stoffwechsellage der Patienten unterhält und zu einer Stimulation von Parathormon führt. Sie sollte deshalb rechtzeitig durch orale Gabe von Natriumhydrogencarbonat behandelt werden.

9.7.7 Dialysebehandlung

Siehe Dialyseformen (S. 984).

9.8 Verlauf und Prognose

Die lebensbedrohlichen Konsequenzen einer Urämie lassen sich zwar beherrschen, die Langzeitkonsequenzen für einen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, der jahrelang an der Dialyse zubringen muss, stellen aber immer noch ein großes Problem dar: Patienten **nehmen** langfristig **ab**, verlieren Körpersubstanz, **Schäden am Herz-Kreislauf-System** können sich verschlimmern, schließlich kommt es immer wieder zu spezifischen **Begleiterkrankungen** wie der **β2-Mikroglobulin-Amyloidose** (S. 909).

Internet-Link: National Kidney Foundation

9.7.5 Normalisierung des Phosphat- und Kalziumstoffwechsels

Im **Initialstadium einer Niereninsuffizienz** ist eine **Phosphatrestriktion**, später eine Therapie mit **Phosphatbindern** und Vitamin-D_3-Substitution indiziert. Zur Wirkung des PTH bei CNE (S. 800).

9.7.6 Therapie der metabolischen Azidose

Die metabolische Azidose sollte mit Natriumhydrogencarbonat behandelt werden.

9.7.7 Dialysebehandlung

Siehe Dialyseformen (S. 984).

9.8 Verlauf und Prognose

Bei terminaler Niereninsuffizienz kommt es langfristig zu Gewichtsabnahme, **Schäden am Herz-Kreislauf-System** und **Begleiterkrankungen** wie **β2-Mikroglobulin-Amyloidose** (S. 909).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© ccvision

10 Wasser- und Elektrolythaushalt

10.1 Wasserhaushalt 962
10.2 Elektrolythaushalt 967

10.1 Wasserhaushalt

10.1.1 Verteilung des Körperwassers

Grundlagen

Der Anteil des **Gesamtkörperwassers** am Gewicht ist abhängig von Geschlecht und Alter (Abb. **I-10.1**).

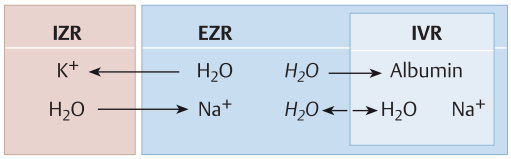
10.1 Wasserhaushalt

10.1.1 Verteilung des Körperwassers

Grundlagen

Das **Gesamtkörperwasser** ist unter anderem abhängig von Geschlecht, Körperbau und Alter – bei Neugeborenen liegt der Anteil bei 70–80 % des Körpergewichts, bei Erwachsenen bei 50–60 % (Abb. **I-10.1**).

I-10.1 Die drei wichtigsten Körperkompartimente



Dargestellt sind Intrazellulärraum (IZR), Extrazellulärraum (EZR) und intravaskulärer Raum (IVR) mit den Stoffen, die in diesen Kompartimenten hauptsächlich für den Aufbau osmotischer Gradienten verantwortlich sind (im IZR Kalium [K^+], im EZR Natrium [Na^+], im IVR Albumin). Der osmotische Gradient über intravaskuläres Albumin wird als kolloidosmotischer Druck bezeichnet, ohne dass sich die physikochemischen Charakteristika von den osmotischen Kräften unterscheiden, die sich über Natrium aufbauen können. (Natrium findet sich auch intravaskulär, da das intravaskuläre Kompartiment in den Extrazellulärraum eingebettet ist und damit einen Teil von ihm bildet.)

Das Körperwasser verteilt sich auf den **Extrazellulärraum** (**EZR** = interstitieller + intravasaler Raum) und **Intrazellulärraum** (**IZR**). Bei Erwachsenen ist der IZR doppelt so groß wie der EZR.
Unter pathologischen Bedingungen kann es auch Flüssigkeitsverschiebungen in den sog. **„3. Raum“** (z. B. Peritoneum, Pleura, Perikard, Interstitium) geben.
Im EZR dominiert **Natrium** als Kation, im IZR **Kalium** (Tab. **I-10.1**).

Das Körperwasser verteilt sich vor allem auf die beiden Hauptkompartimente **Extrazellulärraum** (**EZR** = interstitieller + intravasaler Raum) und **Intrazellulärraum** (**IZR**). Bei Erwachsenen ist der Intrazellulärraum etwa doppelt so groß wie der Extrazellulärraum (bei Neugeborenen sind Intra- und Extrazellulärraum etwa gleich groß).
Unter pathologischen Bedingungen kann es auch Flüssigkeitsverschiebungen in den sog. **„3. Raum“** geben. Gemeint sind damit u. a. der peritoneale, pleurale und perikardiale Raum sowie das Interstitium besonders der Haut und der Muskulatur, Räume also, die unter physiologischen Bedingungen nicht mit Flüssigkeit gefüllt sind.
In den beiden Hauptkompartimenten ist die **Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten** unterschiedlich (Tab. **I-10.1**). In der extrazellulären Flüssigkeit dominiert **Natrium** als Kation (wesentliches Anion ist hier Chlorid), in der intrazellulären Flüssigkeit **Kalium** (wesentliche Anionen sind hier die Proteine und Phosphate).

I-10.1 **Elektrolyt- bzw. Ionenzusammensetzung der Flüssigkeitskompartimente (nach Rümelin, Bischoff)**

	Extrazellulärraum (mval/l)		Intrazellulärraum (mval/l)
	Plasma	Interstitium	
Kationen			
Na^+	141	143	15
K^+	4	4	140
Ca^{2+}	5	2,6	0
Mg^{2+}	2	1,4	30
Anionen			
Cl^-	103	115	8
HCO_3^-	25	28	15
SO_4^{2-}	1	1	20
PO_4^{3-} und organische Säuren	6	7	87
Proteine	17	0	55

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Einflussfaktoren

Extrazelluläre und intrazelluläre Flüssigkeitsräume sind durch semipermeable Membranen getrennt. Wasser kann diese Membran frei passieren, die Richtung des Flüssigkeitsstroms wird bestimmt durch den Konzentrationsgradienten der in den Kompartimenten gelösten Stoffe – das Wasser strömt auf die Seite mit der höheren Teilchen-/Elektrolytkonzentration, bis dieser Gradient ausgeglichen ist (Osmose). Dieser „Sog" wird auch **osmotischer Druck** genannt (Einheit: Osmolarität in mosmol/l bzw. Osmolalität in mosmol/kg; die normale Osmolalität beträgt circa 290 mosmol/kg).

Die Plasma-Natriumkonzentration bestimmt maßgeblich die **Plasmaosmolalität** (P_{osm}), wie folgende Formel zeigt:

(1) $P_{osm} = 2 \times$ Plasma-Natrium + Glukose : 18 + Harnstoff-N : 2,8
(oder Harnstoff : 6)

Der Natriumwert in der Formel wird verdoppelt, da Chlorid – der „ewige" Begleiter – zur osmotischen Wirkung von Natrium beiträgt. (Die eingeführten Teiler von Glukose [18], Harnstoff-N [2,8] oder Harnstoff [6] ermöglichen die Umrechnung dieser mg/dl-Werte in mmol/l).

Harnstoff-N passiert, wenn auch erschwert, Zellmembranen und kann deshalb als kaum osmolar wirksamer Stoff angesehen werden. Wenn man schließlich noch berücksichtigt, dass Glukose und Harnstoff-N meist weniger als 10 mosmol/kg zur Gesamtosmolalität beitragen, wird Natrium zur wichtigsten Größe der **extrazellulären Osmolalität**; diese kann – da Natrium im Interstitium und den Gefäßen in gleicher Konzentration gefunden wird – über die Plasma-Natriumkonzentration ausreichend abgeschätzt werden:

(2) $P_{Osm} = 2 \times Na^+$ [Plasma]

Diese zweite Formel führt nur bei erheblich erhöhten Plasmaglukosespiegeln zu einer falschen Einschätzung. (Aber auch mit Formel [1] kann im klinischen Alltag gut gearbeitet werden, um rasch und ohne aufwendige Spezialuntersuchungen klinisch völlig ausreichende Näherungswerte der Osmolalität zu erhalten.)

► Merke. Ansonsten gilt in den allermeisten Fällen:
- Hypernatriämie bedeutet Hyperosmolalität.
- Hyponatriämie spricht für Hypoosmolalität.

(Eine mögliche Ausnahme sind z. B. Vergiftungen, wenn dabei andere nicht routinemäßig gemessene osmotisch wirksame Stoffe im Blut vorliegen.)

Die Grenzflächen zwischen den einzelnen Körperkompartimenten (zwischen vaskulärem Raum und Extrazellulärraum die Gefäßwände, zwischen Extra- und Intrazellulärraum die Zellmembranen) bieten für Wasser – wie oben ausgeführt – kein Hindernis. Die normale Flüssigkeitsverteilung zwischen diesen Kompartimenten kann damit nur aufrechterhalten werden, wenn sich fein abgestimmte **osmotische Gradienten** zwischen diesen Räumen aufbauen.

In jedem der drei Kompartimente findet sich ein gelöster Stoff, der in „seinem" Kompartiment vordringlich diese osmotischen Gradienten ermöglicht: in den **Gefäßen Albumin**, im **Extrazellulärraum Natrium** (Na^+), im **Interzellulärraum Kalium** (K^+). Befinden sich die osmotischen Gradienten über diese Stoffe zwischen den verschieden Räumen im Gleichgewicht, bleibt die physiologische Flüssigkeitsverteilung erhalten; verändern sich die Gradienten, kommt es zu pathologischen Verschiebungen.

Albumin: Verminderte Albuminspiegel führen zu generalisierter **Ödembildung**, da der hydrostatische Druck (= Kapillarblutdruck) nun die osmotische Kraft des Albumins, Wasser in den Gefäßen zu halten, übersteigt, Wasser aus den Gefäßen in das Interstitium übertritt.

Kalium: Da Kalium im Extrazellulärraum in engen Grenzen reguliert werden muss, damit es nicht zu tödlichen kardialen Problemen kommt (S. 974), spielen gestörte osmotische Kaliumgradienten zwischen Extra- und Intrazellulärraum für die Osmoregulation klinisch keine vordringliche Rolle.

Einflussfaktoren

EZR und IZR sind durch semipermeable Membranen getrennt. Wasser kann diese Membran frei passieren (Osmose). Der **osmotische Druck** wird als Osmolarität in mosmol/l bzw. Osmolalität in mosmol/kg ausgedrückt.

Die Natriumkonzentration bestimmt die **Plasmaosmolalität** (P_{osm}):
(1) $P_{osm} = 2 \times$ Plasma-Natrium + Glukose : 18 + Harnstoff-N : 2,8
(oder Harnstoff : 6) (Glukose und Harnstoff sind mg/dl-Werte)

Die **extrazelluläre Osmolalität** kann über die Plasma-Natriumkonzentration abgeschätzt werden:
(2) $P_{Osm} = 2 \times Na^+$ [Plasma]

► Merke.

Die normale Flüssigkeitsverteilung zwischen den Kompartimenten wird durch **osmotische Gradienten** aufrechterhalten.

Der osmotische Gradient wird in den **Gefäßen** v. a. durch **Albumin**, im **EZR** durch **Natrium** und im **IZR** durch **Kalium** ermöglicht.

Albumin: Albuminmangel führt zu **Ödemen**, wenn der hydrostatische Druck den osmotischen Druck übersteigt.

Kalium: Gestörte Kaliumgradienten spielen für die Osmoregulation keine wichtige Rolle.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Natrium: Die Natriumspiegel im EZR können erheblich schwanken, ohne dass dies bedrohlich wäre. Eine **Hypernatriämie** führt jedoch zu Wasserabgabe vom IZR an den EZR, während bei **Hyponatriämie** Zellen durch **einströmende Flüssigkeit** anschwellen. Besonders empfindlich reagieren **Neurone** des ZNS auf Volumenänderungen, es kommt zu Verwirrtheit oder Krampfanfällen und Koma.

Natrium: Da nicht sofort elektrophysiologische Probleme wie bei veränderter Kaliumkonzentration entstehen, können die ohnehin hohen Natriumspiegel im Extrazellulärraum zunächst erheblich schwanken, ohne dass so rasch mit dem Tod des Patienten zu rechnen wäre. Die unangenehmen, im schlimmsten Falle ebenfalls tödlichen Konsequenzen solcher Schwankungen sind dennoch beträchtlich, da eine erhöhte Natriumkonzentration im Plasma (**Hypernatriämie**) zu einem **osmotischen Gradienten** aus dem Intra- in den Extrazellulärraum führt (s. o.) – die Zellen schrumpfen –, während bei verminderter Natriumkonzentration im Plasma (**Hyponatriämie**) Zellen durch **einströmende Flüssigkeit** anschwellen.
Über die Plasmaosmolalität, die von der extrazellulären Natriumkonzentration abhängt, reguliert der Körper somit das intrazelluläre Volumen. Besonders empfindlich reagieren **Neurone** des Zentralnervensystems auf Volumenänderungen – mögliche Folgen sind neurologische Probleme wie Desorientiertheit, Verwirrtheit oder schlimmstenfalls Krampfanfälle und komatöse Zustände.

▶ Merke.

▶ Merke. Sobald die extrazelluläre Natriumkonzentration stärker schwankt, ändert sich die Plasmaosmolalität. Wasser strömt aus den oder in die Zellen, deren Volumen sich ändert. Besonders die Funktion der Neuronen des Zentralnervensystems kann pathologisch gestört werden.

Regulationsmechanismen: Osmoregulation versus Volumenregulation

Osmolalität und Volumen werden über weitgehend unterschiedliche Mechanismen reguliert, (s. Tab. **I-10.2**):
- Durch Schwitzen verliert der Mensch mehr Wasser als Natrium: die Plasmaosmolalität steigt, das Flüssigkeitsvolumen des Körpers sinkt.
- Ein ADH-produzierender Tumor induziert Flüssigkeitsrückresorption in der Niere: das Flüssigkeitsvolumen steigt, die Plasmaosmolalität sinkt.

Regulationsmechanismen: Osmoregulation versus Volumenregulation

Die bisherigen Erklärungen weisen auf die enorme Bedeutung von Natrium für die extrazelluläre Osmolalität hin und man könnte annehmen, dass die Osmo- und Volumenregulation physiologischerweise eng gekoppelt über dieselben Steuerungsvorgänge abläuft (schließlich führt eine Zunahme des Gesamtkörpernatriums zu einer Vermehrung des Gesamtflüssigkeitsvolumens).
Aber: Das Gegenteil ist der Fall! **Osmo- und Volumenregulation** haben wenig miteinander zu tun und werden über weitgehend unterschiedliche Mechanismen reguliert, s. Tab. **I-10.2** und folgende Beispiele:
- Durch das Schwitzen, z. B. beim Laufen an heißen Tagen, verliert der menschliche Organismus Wasser, aber nicht im gleichen Ausmaß Natrium. Damit steigt die Natriumkonzentration im Plasma (also auch die Plasmaosmolalität), während das Gesamtflüssigkeitsvolumen des Körpers sinkt.
- Ein ADH-produzierender Tumor induziert eine vermehrte Flüssigkeitsrückresorption in den Sammelrohren der Niere. Das Gesamtflüssigkeitsvolumen des Körpers steigt an, das Gesamtkörpernatrium hingegen bleibt unverändert, sodass die Natriumkonzentration im Plasma (und damit die Plasmaosmolalität) sinkt.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Natriumkonzentration im Plasma verrät uns nichts über das Gesamtkörpernatrium.

I-10.2 Hauptfaktoren in der Volumen- und Osmoregulation

Faktor	Volumenregulation	Osmoregulation
kontrollierte Variable	▪ effektives zirkulierendes Volumen	▪ Plasmaosmolalität (bzw. Na^+-Konzentration)
Sensoren	▪ afferente glomeruläre Arteriole ▪ Karotissinus ▪ Vorhöfe.	▪ hypothalamische Osmorezeptoren
Effektoren	▪ Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ▪ sympathisches Nervensystem ▪ atriale natriuretische Peptide ▪ Urodilatin ▪ Drucknatriurese ▪ antidiuretisches Hormon (AVP) (unter pathologischen Bedingungen).	▪ antidiuretisches Hormon (AVP) ▪ Durstempfinden.
regulierte Variable	▪ Urin-Na^+-Ausscheidung	▪ Urinosmolalität und durch das Durstempfinden die Wasserzufuhr

nach: Kuhlmann U.: Nephrologie. Thieme; 2015

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

10.1.2 Flüssigkeitsbilanz

Bei der Flüssigkeitsbilanzierung werden Flüssigkeitsein- und -ausfuhr berücksichtigt (Tab. **I-10.3**).

I-10.3 Flüssigkeitsbilanz (gesunder Erwachsener, 24 h)

Einfuhr:	Ausfuhr:
▪ Flüssigkeit (Trinken): 1000–1500 ml	▪ Urin: 1000–1500 ml
▪ feste Nahrung: 700 ml	▪ Haut und Lunge (Perspiratio insensibilis): 850 ml[2]
▪ Oxidationswasser (15 ml/100 kcal Energieumsatz): 300 ml[1].	▪ Stuhl: 150 ml.
Gesamt: 2000–2500 ml	2000–2500 ml

[1] erhöht durch katabole Stoffwechselvorgänge (z. B. Fieber)
[2] beeinflusst durch Atmung (Frequenz, Tiefe), Körper-/Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit

10.1.2 Flüssigkeitsbilanz

Zur Flüssigkeitsbilanz s. Tab. **I-10.3**.

10.1.3 Diagnostisches Vorgehen und Hydratationszustände

▶ Definition. Bei Störungen des Flüssigkeitshaushalts werden vor allem zwei Zustände unterschieden:

- **Störungen der Osmolalität** (bzw. Plasma-Natriumkonzentration, weil sie extrazellulär hauptsächlich durch Natrium aufrechterhalten wird): isotone, hypotone (Hyponatriämie), hypertone (Hypernatriämie) Zustände.
- **Störungen des Volumenstatus:** Normovolämie (Euvolämie), Hypovolämie (Dehydratation), Hypervoläme (Hyperhydratation).

▶ Merke. Die Plasma-Natriumkonzentration erlaubt keine Aussage über den Gesamt-Natriumbestand! So kann eine Hyponatriämie bei einem Wasserüberschuss auftreten und umgekehrt kann eine Hypernatriämie durch ein Wasserdefizit hervorgerufen werden. Man sollte die Plasma-Natriumkonzentration deshalb getrennt vom Wasser- und Volumenstatus beurteilen.

▶ Merke. Volumenstörungen liegen grundsätzlich Salzprobleme zugrunde, dagegen sind Osmolalitätsstörungen (Hyper-, Hyponatriämie) grundsätzlich durch Wasserprobleme zu erklären.

Einschätzung des Volumenstatus:

- **Klinik, Anamnese:** periphere Ödeme, Lungenödem, Hautturgor, Venenfüllung, Feuchtigkeit der Schleimhäute, Urinausscheidung?
- **apparativ (Optionen!):** Parameter wie GEDI (globaler enddiastolischer Volumenindex) und ELWI (extravaskulärer Lungenwasserindex) als Vorlastparameter (ermittelt mittels sog. PiCCO-System); von eingeschränkter Aussagekraft sind dagegen Herzzeitvolumen, zentraler Venendruck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck.

Hyperhydratation

Ätiologie: Wesentliche Ursachen sind eine **vermehrte** – iatrogene – **Flüssigkeitszufuhr** (v. a. im Rahmen einer Infusionstherapie), eine **reduzierte Flüssigkeitsausscheidung** über die Nieren (akute/chronische Niereninsuffizienz) sowie eine pathologische **Flüssigkeitsretention** (z. B. bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom).

Klinik: Typisch sind periphere **Ödeme**, eine deutlich sichtbare **Venenfüllung** (ggf. auch gestaute Halsvenen). In schweren Fällen kann es auch zu einem Lungen- und/oder **Hirnödem** (mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörung) kommen.

Diagnostik: An erster Stelle stehen die Anamnese und körperliche Untersuchung, Labordiagnostik (Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Protein, Blutbild, Urin-Osmolalität, Urin-Eiweiß). In schweren Fällen sollte ein **Blasenkatheter** gelegt werden, um die Urinausscheidung kontrollieren zu können; ggf. zusätzlich Anlage eines zentralen Venenkatheters zur Messung des zentralen Venendrucks.

10.1.3 Diagnostisches Vorgehen und Hydratationszustände

▶ Definition.

▶ Merke.

▶ Merke.

Einschätzung des Volumenstatus:

- **Klinik, Anamnese:** periphere Ödeme, Lungenödem, Hautturgor, Venenfüllung, Schleimhäute, Urinausscheidung?
- **apparativ:** GEDI (globaler enddiastolischer Volumenindex) und ELWI (extravaskulärer Lungenwasserindex) als Vorlastparameter.

Hyperhydratation

Ätiologie: Wesentliche Ursachen sind eine **vermehrte Flüssigkeitszufuhr, reduzierte renale Ausscheidung** über die Nieren und pathologische **Flüssigkeitsretention** (z. B. bei Herzinsuffizienz).

Klinik: Typisch sind periphere **Ödeme** und deutliche **Venenfüllung**, in schweren Fällen kommt es zu Lungen- oder **Hirnödem**.

Diagnostik: Nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Labordiagnostik sollte in schweren Fällen die Urinausscheidung über einen **Blasenkatheter** kontrolliert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Ursachenbehandlung, sonst symptomatische Therapie mit **Flüssigkeitsbilanzierung, -restriktion** und **-elimination** mit Diuretika, antihypertensiver Therapie, ggf. Dialyse (S. 984).

► Merke.

Therapie: Nach Möglichkeit Therapie der Ursache (siehe Ätiologie), ansonsten symptomatische Therapie: **Flüssigkeitsbilanzierung, Flüssigkeitsrestriktion**, Förderung der **Flüssigkeitselimination** (Schleifendiuretika), Laborkontrollen, antihypertensive Therapie, ggf. Nierenersatzverfahren (S. 984).

► Merke. Wenn es die Situation zulässt, sollte eine schonende Ausschwemmung von Ödemen erfolgen, sonst droht ggf. eine überschießende Reaktion mit Hypovolämie und – erneuter – Verschlechterung der Nierenfunktion!

Dehydratation

Ätiologie: Ursachen sind **Flüssigkeitsverluste** (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Schwitzen, Verbrennungen), **unzureichende Trinkmenge** (bei älteren Patienten) oder **iatrogen** (Diuretikaeinnahme).

Klinik: Man sieht **stehende Hautfalten**, trockene Schleimhäute oder Zunge und reduzierte Venenfüllung. Außerdem treten **niedriger Blutdruck**, **Tachykardie** und **Oligurie** auf. Es kann zu Fieber und Benommenheit kommen.

Diagnostik: In schweren Fällen müssen engmaschig Blutdruck, Urinausscheidung, ZVD und Labor kontrolliert werden (siehe Hyperhydratation).

Therapie: kausal! Volumensubstitution zunächst oral oder mit Vollelektrolytlösungen. Bei Herz- und Niereninsuffizienz ist wegen der Gefahr des Lungenödems Vorsicht geboten.

Dehydratation

Ätiologie: Wesentliche Ursachen sind **Flüssigkeitsverluste** (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Schweiß [Hyperhidrosis], Polyurie, Diuretikatherapie, Verbrennungen, Pankreatitis, Peritonitis) bzw. eine **unzureichende Flüssigkeitsaufnahme** (typischerweise bei älteren Patienten), **iatrogen** (übermäßige Zufuhr osmotisch wirksamer Substanzen oder Diuretika).

Klinik: Auf den ersten Blick erkennbare Zeichen sind **stehende Hautfalten**, trockene Schleimhäute oder Zunge und eine reduzierte Venenfüllung. Weitere Zeichen sind ein **niedriger Blutdruck** sowie eine ggf. reaktiv erhöhte Herzfrequenz (**Tachykardie**); die Urinproduktion kann eingeschränkt sein (**Oligurie** bis ggf. Anurie). Darüber hinaus kann es zu Fieber, Benommenheit und Verwirrtheit kommen.

Diagnostik: Die diagnostischen Maßnahmen orientieren sich an der klinischen Ausprägung der Dehydratation. In leichten Fällen ist eine Anamnese und klinische Untersuchung ausreichend, in ausgeprägteren Fällen müssen unter Umständen (intensivmedizinische) Maßnahmen ergriffen werden: engmaschige Blutdruckmessung (primär nichtinvasiv), Kontrolle der Urinausscheidung (Blasenkatheter), ZVD-Messung, Laborkontrollen (siehe Hyperhydratation).

Therapie: Nach Möglichkeit **kausal**! In leichten Fällen orale Flüssigkeitssubstitution, in schwereren Fällen **Volumensubstitution** zunächst mit Vollelektrolytlösungen (ggf. auch zusätzlich kolloidale Volumenersatzmittel; Cave: diese können den extravasalen Volumenmangel noch verstärken, weil sie zu einer vermehrten Flüssigkeitreabsorption aus dem Interstitium in die Gefäße führen) – Vorsicht bei Herz- und Niereninsuffizienz, um einer Überwässerung und damit einem Lungenödem vorzubeugen. Engmaschige Kontrolle von Elektrolyten, Urinproduktion, Blutdruck, ggf. ZVD.

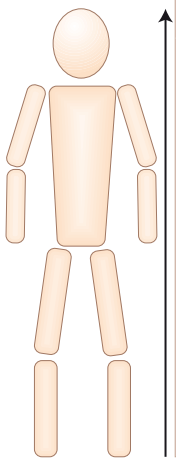
Ödeme

Details siehe Kap. Kardiologie (S. 46) und Abb. **I-10.2**.

Ödeme

Zu Details siehe Kap. Kardiologie (S. 46). Zur klinischen Einschätzung der Volumenüberladung s. Abb. **I-10.2**.

I-10.2 Beurteilung einer Volumenüberladung



Ödembildung in	bei Volumenüberschuss von
Kopf	25 kg
Schultern	20 kg
Körpermitte	15 kg
Oberschenkel	10 kg
Unterschenkel	5 kg

typische Störungen:
- Herzinsuffizienz
- Leberzirrhose
- Nierenversagen
- Sepsis-Therapie
- Volumen-Therapie

Knöchelödeme treten normalerweise erst bei Volumenüberschuss von 3-4 kg auf. Reichen die Ödeme höher in die entsprechenden Körperregionen (Pfeil), sind als Faustregel jeweils 5 kg zu addieren, woraus sich die angegebenen kg-Werte ergeben ("5-kg-Regel").

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

10.2 Elektrolythaushalt

10.2.1 Allgemeines

Die **Elektrolythomöostase** – klinisch besonders relevant sind Natrium, Kalium und Kalzium – hängt stark von einer intakten **Nierenfunktion** ab. Je stärker sich eine renale Insuffizienz verschlimmert, umso schwerwiegender können die Elektrolytentgleisungen werden.

Elektrolytstörungen werden aber nicht immer durch die Niere verursacht, sondern können sich auch aus anderen Gründen ergeben, v. a. bei ausgeprägten Säure-Basen-Störungen, schweren gastrointestinalen Erkrankungen, Erkrankungen mit pathologisch gesteigerter Volumenretention (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom) sowie endokrinen Problemen. Die Nieren sind in dieser Situation zwar nicht primär erkrankt, aber auch nicht mehr in der Lage, die Elektrolytabweichungen zu normalisieren. Daher werden Elektrolytstörungen im folgenden Abschnitt ausführlicher besprochen, und nicht nur im engen Zusammenhang mit fortgeschrittenen Niereninsuffizienzen diskutiert.

10.2.2 Natrium

Grundlagen

Bedeutung: Abweichungen von der normalen Plasma-Natriumkonzentration müssen immer zusammen mit Störungen der Plasmaosmolalität beurteilt werden, da – wie oben erläutert – Hypernatriämie im Allgemeinen Hyperosmolalität und Hyponatriämie Hypoosmolalität bedeutet.

Osmolalitätsstörungen werden meist im Zusammenhang mit Volumendysregulationen besprochen, da sie häufig gemeinsam auftreten. Beide Parameter hängen aber nicht voneinander ab, sondern müssen getrennt voneinander beurteilt werden. Deshalb wäre es logischer, **Osmolalitätsstörungen zusammen mit Abweichungen der Natriumbalance** zu besprechen, da diese Größen direkt aufeinander bezogen werden können, s. Osmo- versus Volumenregulation (S. 963).

▶ Merke. Die Natriumkonzentration im Plasma ist eine außerordentlich wichtige Stellgröße zur Regulation des Intrazellulärvolumens.

Da besonders Neuronen des Zentralnervensystems sensibel auf Änderungen der Zellgröße reagieren, führen Natriumkonzentrationsstörungen mit den entsprechenden pathologischen Osmolalitätswerten vordringlich zu **neurologischen Symptomen**.

Aufnahme und Ausscheidung: Die normale Natriumzufuhr über die Nahrung liegt bei etwa 150 mmol/d, diese Menge wird im Allgemeinen auch wieder über den Urin ausgeschieden.

Verteilung: s. Tab. **I-10.1**.

▶ Merke. Die Plasmanatriumkonzentration liegt normalerweise zwischen **135–145 mmol/l**.

Regulation: Bei einer Natriumzufuhr über oder unter 150 mmol/d detektieren **Baro- und Volumenrezeptoren** auch kleine Volumenveränderungen, die mit dem veränderten Gesamtkörpernatrium einhergehen – die **Natriumausscheidung im Urin** nimmt dann entweder zu oder ab (Tab. **I-10.2**). Die Möglichkeiten der Niere zur Aufrechterhaltung der Natriumhomöostase sind so ausgeprägt, dass Unterschiede in der Natriumaufnahme von 10–500 mmol/d ohne Änderungen des Extrazellulärvolumens bewältigt werden können.

10.2 Elektrolythaushalt

10.2.1 Allgemeines

Die **Elektrolythomöostase** ist von der **Nierenfunktion** abhängig. Elektrolytstörungen können aber auch bei Säure-Basen-Störungen, gastrointestinalen Erkrankungen, pathologisch gesteigerter Volumenretention und endokrinen Problemen auftreten.

10.2.2 Natrium

Grundlagen

Bedeutung: Abweichungen der Natriumbalance müssen **zusammen mit Osmolalitätsstörungen** beurteilt werden, da diese Größen direkt aufeinander bezogen werden können (S. 963).

▶ Merke.

Natriumkonzentrationsstörungen mit Osmolalitätsveränderungen können zu **neurologischen Symptomen** führen.

Aufnahme und Ausscheidung: Die normale Natriumzufuhr liegt bei 150 mmol/d, diese Menge wird wieder renal ausgeschieden.

Verteilung: Tab. **I-10.1**.

▶ Merke.

Regulation: Baro- und Volumenrezeptoren detektieren Volumenveränderungen und regulieren darüber die **renale Natriumausscheidung** (Tab. **I-10.2**). Unterschiede in der Natriumaufnahme von 10–500 mmol/d können so kompensiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hyponatriämie

Hyponatriämie

▶ Definition.

▶ Definition. Fällt die Plasmanatriumkonzentration auf **< 130 mmol/l**, spricht man von Hyponatriämie.

- **leichte** Hyponatriämien: 120–130 mmol/l
- **schwere** Hyponatriämien: 100–115 mmol/l (häufig bei SIADH).

Epidemiologie: Auf internistischen Stationen haben **9 %** der Patienten eine Hyponatriämie.

Epidemiologie: Die Hyponatriämie ist bei stationären internistischen Patienten **sehr häufig** – etwa **9 %** (fast jeder 10. Patient!) sind betroffen.

Ätiopathogenese: Der Hyponatriämie liegt eine **gestörte Wasserbalance** zugrunde. Sie findet sich bei normalem, erniedrigtem und erhöhtem Gesamtkörpernatriumgehalt und -flüssigkeitsstatus.

Ätiopathogenese: Der Hyponatriämie liegt eine **gestörte Wasserbalance** zugrunde. Sie findet sich bei normalem, erniedrigtem und erhöhtem Gesamtkörpernatriumgehalt und -flüssigkeitsstatus. Entscheidend für die Beurteilung einer Hyponatriämie bleibt somit immer auch der Hydratationszustand des Patienten (Isovolämie, Hypervolämie oder Hypovolämie). Besonders bei alten Patienten sind viele tubuläre Vorgänge, die mit dem renalen Natriummetabolismus und der Flüssigkeitsregulation zu tun haben, weniger leistungsfähig sowie nur noch eingeschränkt in der Lage, Störungen der Natrium- und Volumenhomöostase effizient gegenzuregulieren. Dies zeigt sich bei alten Menschen häufig in mehr oder weniger milden Hyponatriämien, die nur über Diuretikaeinnahme nicht immer ausreichend erklärbar sind.

Die Hyponatriämie ist meist auf eine **Störung der ADH-vermittelten Wasserausscheidung** zurückzuführen (inadäquate oder barorezeptorvermittelte ADH-Sekretion).

Die Normonatriämie wird physiologischerweise durch Regulation der Wasseraufnahme (Durst) und Wasserausscheidung über Vasopressin, syn. ADH, antidiuretisches Hormon (S. 855), aufrechterhalten. Die Hyponatriämie ist meist auf eine **Störung der ADH-vermittelten Wasserausscheidung** zurückzuführen, wobei differenziert werden kann zwischen:

- einer inadäquat hohen ADH-Sekretion, dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH (S. 759), mit konsekutiver Plasmavolumenexpansion (wobei bei SIADH üblicherweise keine Ödeme auftreten) und
- einer nerval barorezeptorvermittelten ADH-Sekretion bei Leberzirrhose, Herzinsuffizienz oder Volumenmangel, die dann die osmorezeptorvermittelte ADH-Regulation völlig überspielt.

Klassifikation:

Klassifikation: Hyponatriämien lassen sich anhand der Plasmaosmolalität einteilen in isoosmotische, hypoosmotische und hyperosmotische Hyponatriämien (Abb. **I-10.3**). Die hypoosmotischen können wiederum eingeteilt werden in:

- **Hyponatriämie bei absolutem oder relativem Wasserüberschuss** (Überschuss an Gesamtkörpernatrium): z. B. bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom, chronischem Nierenversagen.

- **Hyponatriämie bei absolutem oder relativem Wasserüberschuss = hypervolämisch (Überschuss an Gesamtkörpernatrium):**
  Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom kommt es bei verminderter Natriumexkretion mit dem Harn (Urin-Na < 10 mmol/l) zur **Natriumretention**. Störungen der Osmoregulation auf der Ebene der hypothalamischen Osmorezeptoren, der hypophysären ADH-Sekretion und/oder der renalen Exkretion freien Wassers führen sekundär zu einem Wasserüberschuss. Bei diesen Patienten verhält sich die Niere trotz- Normo- oder Hypervolämie so, als wäre das extrazelluläre Volumen vermindert. Deshalb übersteigt die **Wasserretention** die Natriumretention, die über ein stimuliertes sympathisches Nervensystem ebenfalls zugenommen hat.
  Das verminderte effektive arterielle Blutvolumen dieser Patienten (durch vermindertes Herzzeitvolumen, periphere Vasodilatation, venöses Pooling im Splanchnikusbereich, verminderten onkotischen Druck des Plasmas) führt zu **vermehrter Flüssikeitsrückresorption** im proximalen Tubulus und Sammelrohr und stimuliert die ADH-Freisetzung, sodass schließlich völlig unphysiologisch große Wassermengen im Körper akkumulieren.
  Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz können bei **vermehrter renaler Natriumexkretion** eine Hyponatriämie durch relativen Wasserüberschuss erleiden. Die stark verminderte Ultrafiltration bei deutlich reduzierter GFR erlaubt in der Regel nur ein Urinvolumen, das unter der täglichen Flüssigkeitszufuhr liegt. Auf diese Weise kann die Wasserbilanz schließlich deutlich positiv werden.

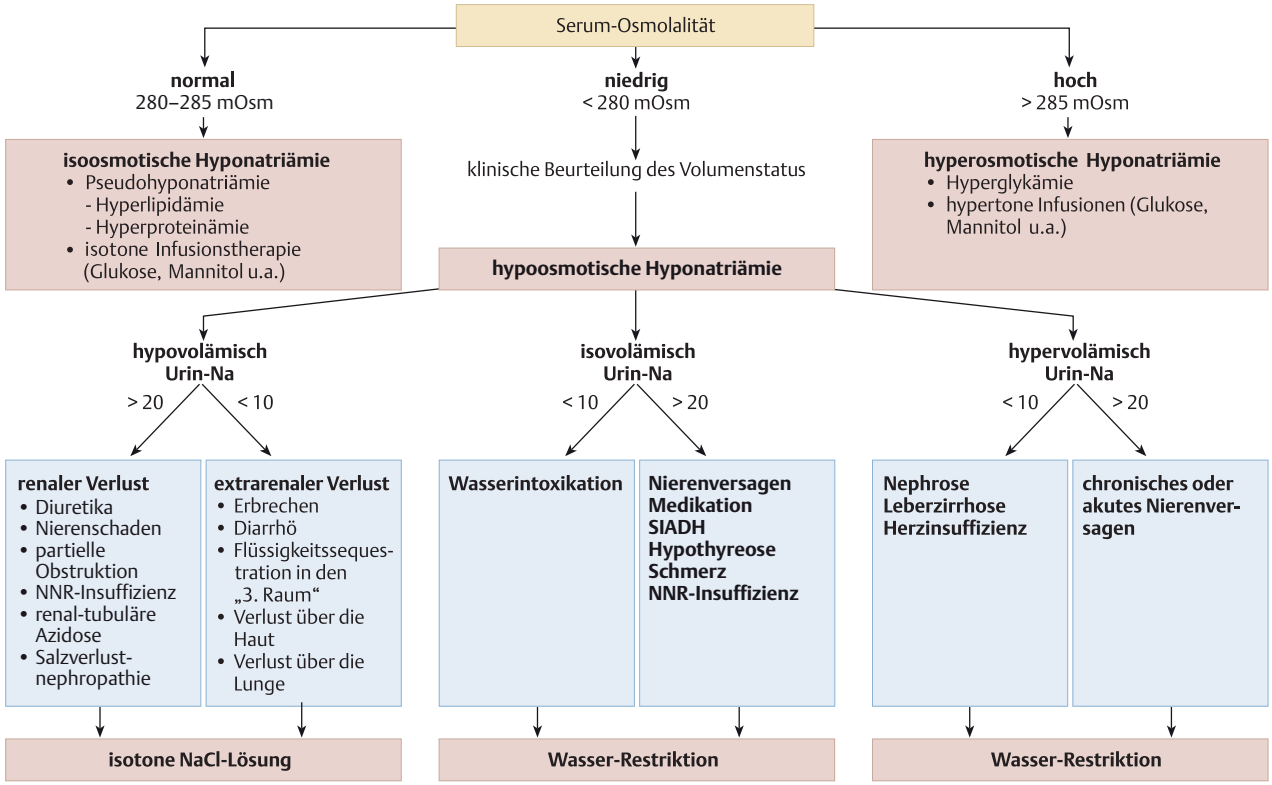
- **Hyponatriämie bei extrazellulärem Volumenmangel** (Mangel an Gesamtkörpernatrium):
  - **extrarenal:** z. B. Erbrechen, Diarrhö, Sepsis, Pankreatitis, Peritonitis, Verbrennung
  - **renal:** z. B. Diuretika, Mineralokortikoidmangel.

- **Hyponatriämie bei extrazellulärem Volumenmangel = hypovolämisch (Mangel an Gesamtkörpernatrium):**
  - **extrarenaler** Natrium- und Flüssigkeitsverlust (Urin-Na < 10 mmol/l): durch Erbrechen (Urin-Cl < 20 mmol/l), Diarrhö, Flüssigkeitssequestration in den dritten Raum (Sepsis, Pankreatitis, Peritonitis) oder Verbrennung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-10.3 Vorgehen bei Hyponatriämie



– **renaler** Natrium- und Flüssigkeitsverlust (Urin-Na > 20 mmol/l): durch Diuretikatherapie, Mineralokortikoidmangel, renal-tubuläre Azidose oder bei chronischer Nephritis.

- **Hyponatriämie bei Isovolämie (Gesamtkörpernatrium im Normbereich):** Bei diesen Patienten erweisen sich ADH-Sekretion oder -Wirkung als gestört:
  – **medikamentös:** erhöhte ADH-**Freisetzung** durch Chlorpropamid (v. a. bei Diabetikern), Clofibrat, Cyclophosphamid, Vincristin, Carbamazepin, Amitriptylin, Isoproterenol, Nikotin oder Morphin; erhöhte ADH-**Wirkung** durch Chlorpropamid, Cyclophosphamid (relativ häufig) oder Indometacin (auch andere nichtsteroidale Antiphlogistika)
  – **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)** (S. 759).

- **Hyponatriämie bei Isovolämie** (Gesamtkörpernatrium im Normbereich):
  – **medikamentös:** z. B. Clofibrat, Cyclophosphamid, Amitriptylin, Morphin
  – **SIADH.**

Klinik: Milde Hyponatriämien – wie sie bei schwereren Niereninsuffizienzen häufig vorkommen – verlaufen bei der Mehrzahl der Patienten asymptomatisch. Lethargie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Muskelschwäche und/oder Kopfschmerz können auftreten, wenn Plasmanatriumwerte auf < 120 mmol/l abfallen.
Bei **schweren** Hyponatriämien (< 110 mmol/l) drohen Bewusstseinstrübung, Koma und Grand-Mal-Anfälle. Ausmaß und Schwere der Symptome sind maßgeblich vom Zeitraum abhängig, in dem sich die Hyponatriämie entwickelt. Schwere Hyponatriämien können sich **polysymptomatisch** erweisen, wenn sie innerhalb von wenigen Tagen entstehen, oder **oligosymptomatisch** verlaufen, wenn sie sich über viele Wochen entwickelt haben (Salzverlustniere bei chronischer Niereninsuffizienz unter Salzrestriktion).

Klinik: Milde Hyponatriämien verlaufen meist asymptomatisch. Bei Plasmanatriumwerten < 120 mmol/l können Lethargie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Muskelschwäche, Kopfschmerz auftreten. Bei **schweren** Hyponatriämien (< 110 mmol/l) drohen Bewusstseinstrübung, Koma und Grand-Mal-Anfälle. Sie können je nach Entstehungszeitraum **poly-** oder **oligosymptomatisch** verlaufen.

Diagnostik: Wegweisend ist die Bestimmung der Elektrolyte (Plasma und Urin), Plasmaosmolalität, Nierenfunktionsparameter sowie eine genaue Beurteilung des Volumenstatus. Anamnestisch ist nach Hinweisen auf eine Grunderkrankung, nach Medikamenteneinnahmen sowie Volumentherapien zu fahnden. Ferner muss über die Krankenunterlagen versucht werden, etwas über den Zeitraum der Entwicklung der Störung herauszufinden.

Diagnostik: Es werden Elektrolyte, Plasmaosmolalität, Nierenfunktionsparameter und der Volumenstatus beurteilt. Anamnestisch ist nach Ursachen zu fahnden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei **nicht symptomatischen** Patienten reicht eine **Wasserrestriktion** zur Behandlung aus.

Therapie: Die Vorstellungen über die Therapie der Hyponatriämie bleiben teilweise immer noch kontrovers. Früher galt, dass rasch entstandene Hyponatriämien rasch und langsam entstandene langsam korrigiert werden sollten. Allerdings führt die zu langsame und vor allem die zu späte Korrektur der Hyponatriämie zu einer Zunahme der Morbidität und der Mortalität bei schwer symptomatischen Patienten (i. d. R. mit Hirnödem), da schwere Hyponatriämien mit Hirnschwellung und metabolischen Störungen der Hirnzellen und zerebraler Hypoxie assoziiert sind.
Bei **nicht symptomatischen** Patienten reicht eine **Wasserrestriktion** zur Behandlung aus.

Liegt **keine schwere neurologische Symptomatik** vor, sollte die Korrektur **langsam** erfolgen (max. 10–12 mmol/24 h), da sonst das Risiko einer **pontinen Myelinolyse** besteht.

Liegt **keine schwere neurologische Symptomatik** vor, fehlt ein Hirnödem oder gibt es Hinweise darauf, dass sich die Hyponatriämie über einen längeren Zeitraum (> 2–3 Tage) entwickelt hat, ist eine schnelle Korrektur der Hyponatriämie kontraindiziert. Bei zu schneller Korrektur (> 0,5 mmol/h während der ersten 24 h oder > 10–12 mmol/24 h) der Hyponatriämie besteht das Risiko der Entstehung einer **pontinen Myelinolyse** (osmotische Demyelinisierung), die klinisch durch Dysarthrie, Dysphagie, Para- oder Tetraparese, Verhaltensauffälligkeiten, Lethargie oder Koma gekennzeichnet ist. Die Prognose ist sehr schlecht – Erholungen sind nur in Einzelfällen beschrieben, eine Restitutio ad integrum ist praktisch unmöglich.

Bei **schwerster Symptomatik** ist eine **schnellere** Korrektur indiziert (1–2 mmol/h in den ersten 3–4 h).

Nur **bei schwerster Symptomatik** mit raschem Natriumabfall, der häufig von einem Hirnödem begleitet wird, ist eine **schnellere Korrektur** indiziert, da eine zu langsame und vor allem eine zu späte Korrektur der Hyponatriämie eine Zunahme der Morbidität und der Mortalität zur Folge hat. Das Natrium sollte während der ersten 3–4 Stunden um **1–2 mmol/h** bis zur Besserung der Symptomatik angehoben werden. Dies kann durch Verabreichung einer hyperosmolaren NaCl-Lösung erfolgen.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine Überkorrektur > 140 mmol/l ist auf jeden Fall immer zu vermeiden wegen der Gefahr bleibender neurologischer Schäden (s. o.).

Klinische Studien mit ADH-Antagonisten (z. B. Tolvaptan) ließen eine effektive Korrektur akuter und chronischer Hyponatriämien erwarten (Tolvaptan ist inzwischen in Deutschland zur Behandlung des SIADH zugelassen).

▶ Merke.

▶ Merke. Ganz allgemein sollte beachtet werden, dass die überwiegende Zahl von Hyponatriämien mit einem Wasserüberschuss einhergeht. Deshalb ist die Wasserrestriktion die wichtigste therapeutische Maßnahme (< 700 ml/24 h).

Sonderformen

Hyponatriämie und primäre Polydipsie: Störung mit exzessiver Wasserzufuhr und konsekutiv supprimierter ADH-Sekretion sowie Polyurie. Mögliche Ursachen: psychiatrische Erkrankungen, hypothalamischer Defekt. Die Plasmanatriumwerte sind häufig **normal** oder nur **leicht erniedrigt**, solange die Trinkmenge die renale Wasserausscheidung nicht wesentlich übersteigt.

Hyponatriämie und primäre Polydipsie: Dabei handelt es sich um eine Störung, bei der es zu exzessiver Wasserzufuhr mit konsekutiv supprimierter ADH-Sekretion und Polyurie kommt. Mögliche Ursachen sind psychiatrische Erkrankungen oder ein sehr seltener hypothalamischer Defekt mit exzessiv gesteigertem Durstgefühl.
Patienten mit primärer Polydipsie (bei Polyurie und exzessivem Durst) zeigen häufig **normale** oder nur **leicht erniedrigte Plasmanatriumwerte**, solange die Trinkmenge die renale Wasserausscheidung nicht wesentlich übersteigt. Fatale Hyponatriämien sind bei diesen Patienten möglich, wenn die Nierenfunktion stärker eingeschränkt ist. Es besteht eine normale Beziehung zwischen Serum-ADH und Plasmaosmolalität (daher keine Indikation zur ADH-Therapie bei partieller ADH-Resistenz).

Pseudohyponatriämie: Erniedrigte Plasmanatriumwerte finden sich bei
- **normaler Plasmaosmolalität:** nach transurethraler Prostata- und Blasenresektion, bei ausgeprägter Hyperlipidämie und Hyperproteinämie
- **erhöhter Plasmaosmolalität:** bei Hyperglykämie und Therapie mit hypertoner Mannit-Lösung (selten).

Pseudohyponatriämie: Meist isoosmotische Hyponatriämie als Ergebnis osmotischer Effekte durch Hyperglykämie, Behandlung mit Mannitol, Glycin, Sorbitol oder Folge der Veränderung des relativen Wassergehaltes des Blutplasmas bei exzessiver Hypertriglyzeridämie oder Hyperproteinämie.
Diese Form der Hyponatriämie kann entweder mit einer normalen oder einer erhöhten Plasmaosmolalität einhergehen.
- Erniedrigte Plasmanatriumwerte bei **normaler Plasmaosmolalität** finden sich nach transurethraler Prostata- und Blasenresektion (TUR-Syndrom) sowie bei ausgeprägter Hyperlipidämie und Hyperproteinämie. Ionenselektive Elektroden erlauben mittlerweile eine Natriumbestimmung auch bei exzessiver Hyperlipoproteinämie und Hyperproteinämie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- Erniedrigte Plasmanatriumwerte bei **normaler oder erhöhter Plasmaosmolalität** sieht man bei Hyperglykämie sowie Therapie mit hypertoner Mannit-Lösung, die heute allerdings nur noch selten verordnet wird.

Wird während einer Hyperglykämie Wasser aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum verschoben, ergibt sich eine Hyponatriämie, ohne dass sich Gesamtkörpernatrium und Gesamtkörperwasser verändert hätten. Steigt der Blutglukosewert um 62,5 mg/dl an, geht die Plasmanatriumkonzentration um 1 mmol/l zurück (Natriumabfall um 1,6 mmol/l pro 100 mg/dl Blutglukoseerhöhung).

▶ Merke. Die Hyponatriämie bei erhöhten Blutzuckerspiegeln lässt sich daher durch **konsequente Blutzuckernormalisierung** (und keinesfalls durch Kochsalzzufuhr) beseitigen.

▶ Merke.

Hypernatriämie

Hypernatriämie

▶ Definition. Steigt das Plasma-Natrium **> 150 mmol/l** an, spricht man von Hypernatriämie. Schwere Hypernatriämien treten seltener auf als schwere Hyponatriämien, allerdings weist die Hypernatriämie eine höhere Morbidität und Mortalität auf.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Hypernatriämien können durch **Wasserverlust** oder **Natriumretention** bedingt sein (Tab. **I-10.4**). Sie finden sich ebenfalls bei normalem, erhöhtem und erniedrigtem Gesamtkörpernatrium.

Ätiopathogenese: s. Tab. **I-10.4**.

I-10.4 Ursachen der Hypernatriämie

Wasserverlust	Natriumretention
▪ insensibler Verlust – starkes Schwitzen (z. B. Fieber) – Verbrennungen ▪ renaler Verlust – zentraler Diabetes insipidus – nephrogener Diabetes insipidus – osmotische Diurese (Hyperglykämie, Mannit-Therapie) ▪ Flüssigkeitsverlust über den Gastrointestinaltrakt ▪ Erkrankungen des Hypothalamus.	▪ Infusion hypertoner NaCl- oder $NaHCO_3$-Lösungen ▪ gesteigerte orale Natriumzufuhr.

I-10.4

Hypernatriämie geht mit **Hyperosmolalität** und **Flüssigkeitsverschiebung** aus dem Intra- in den Extrazellulärraum einher. Der Anstieg der Plasmaosmolalität > 295 mosmol/kg führt zu vermehrtem Durst und damit zur gesteigerten Flüssigkeitsaufnahme. So trinken Patienten mit zentralem Diabetes insipidus 10–12 l/d, um einen Anstieg der Plasmaosmolalität zu verhindern. Werden daher Patienten mit hypotonem Flüssigkeitsverlust (Diarrhö, exzessives Schwitzen, osmotische Diurese) hypernatriämisch, so fehlt ihnen entweder die Möglichkeit der adäquaten Flüssigkeitszufuhr oder der Durstmechanismus ist nachhaltig gestört.

Eine Hypernatriämie geht mit **Hyperosmolalität** und **Flüssigkeitsverschiebung** aus dem Intra- in den Extrazellulärraum einher.

Klinik: Je nach der Schwere der Hypernatriämie und Hyperosmolalität finden sich Symptome wie Ruhelosigkeit/Lethargie, Übererregbarkeit, Ataxie oder zerebrale Krampfanfälle. Die Mortalität erweist sich über die zugrunde liegende Elektrolytstörung als hoch (bei Plasma-Natrium > 160 mmol/l: Mortalität > 50 %). Die zerebralen Probleme können auch nach erfolgreicher Therapie der Hypernatriämie noch längere Zeit fortbestehen.

Klinik: Es finden sich Symptome wie Ruhelosigkeit/Lethargie, Übererregbarkeit, Ataxie oder zerebrale Krampfanfälle.

Diagnostik: s. Vorgehen bei Hyponatriämie (S. 969).

Diagnostik: wie bei Hyponatriämie (S. 969).

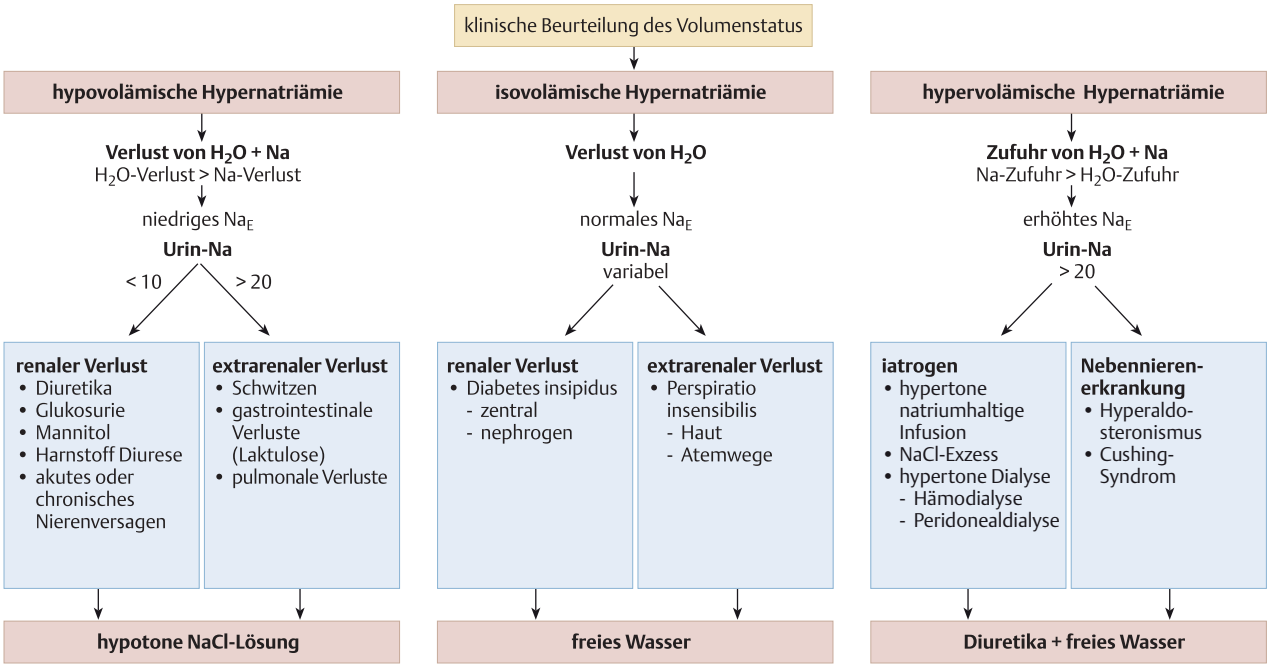
Therapie: Abhängig von der Grundstörung wird hypotone NaCl-Lösung, freies Wasser, oder Diuretika in Kombination mit freiem Wasser verordnet. Freies Wasser wird in Form von 5 %iger Glukoselösung infundiert (die Glukose wird metabolisiert, freies Wasser bleibt zurück) (Abb. **I-10.4**).

Therapie: s. Abb. **I-10.4**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-10.4 Vorgehen bei Hypernatriämie



Na_E=Na exchangeable (Gesamtkörpernatrium)

10.2.3 Kalium

Bedeutung: Kalium ist das Hauptkation des Intrazellulärraums und wird als wichtig für die Regulation der zellulären Protein- und Glykogensynthese angesehen.

10.2.3 Kalium

Bedeutung: Kalium ist das Hauptkation des Intrazellulärraums und wird als wichtig für die Regulation der zellulären Protein- und Glykogensynthese angesehen. Renale Tubuluszellen reagieren nur adäquat auf ADH, wenn intrazellulär keine unphysiologisch niedrigen Kaliumkonzentrationen bestehen. Im Übrigen sind zelluläre Erregbarkeit (Ruhemembranpotenzial) und die neuromuskuläre Transmission von einem physiologischen Verhältnis der intra- zu extrazellulären Kaliumkonzentration abhängig.

Aufnahme und Ausscheidung: 90 % des zugeführten Kaliums werden renal, 10 % enteral ausgeschieden.

Aufnahme und Ausscheidung: Mit der Nahrung werden täglich etwa 0,75–1,25 mmol Kalium/kg KG aufgenommen. Bei intakter Nierenfunktion werden etwa 90 % der zugeführten Kaliummenge renal und 10 % enteral ausgeschieden, sodass die extra- und intrazelluläre Kaliumkonzentration konstant gehalten werden kann.

Verteilung: Kalium findet sich hauptsächlich **intrazellulär** (98 %).

Verteilung: Der Gesamtkörper-Kaliumgehalt liegt bei 58 mmol/kg KG, wobei Frauen einen etwa 25 % niedrigeren und Patienten in höherem Lebensalter (> 65 Jahre) einen etwa 20 % niedrigeren Kaliumgehalt aufweisen. Kalium findet sich hauptsächlich **intrazellulär** (98 %). Verschiebungen von Kalium aus dem Intra- in den Extrazellulärraum und umgekehrt machen Hyper- und Hypokaliämien bei normalem Gesamtkörper-Kaliumgehalt möglich.

▶ Merke.

▶ Merke. Der Normbereich der Plasmakaliumkonzentration liegt zwischen **3,5–5,0 mmol/l**. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration beträgt 150–155 mmol/l.

Regulation: Wesentliche Regulationsmechanismen, die die intra- und extrazelluläre Kaliumbalance beeinflussen, zeigt Tab. **I-10.5**.

Regulation: Das Nahrungskalium wird nahezu vollständig im Dünndarm reabsorbiert. Die Fähigkeit, eine physiologische extrazelluläre Kaliumkonzentration aufrechtzuerhalten, hängt von verschiedensten homöostatischen Mechanismen ab (Anpassung der renalen Kaliumausscheidung an die tägliche Kaliumaufnahme, Regulation der Verteilung des Kaliums zwischen Intra- und Extrazellulärraum). Im Verlauf des Tubulus wird nahezu das gesamte filtrierte Kalium rückresorbiert, das Sammelrohr ist der Ort der Kaliumausscheidung: Natriumkanäle (aldosteron- und flussabhängig, ohne Kotransport von Chlorid) spielen die wesentliche Rolle für die Generierung eines elektrochemischen Gradienten, der die Exkretion von Kalium über spezielle Ionenkanäle fördert. Ein geringer Anteil wird über den Stuhl ausgeschieden. Umgekehrt führen ANP, Volumenbelastung und Aldosteronblockade zu einer

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Natriurese und konsekutiv erhöhter Rückresorption von Kalium. Zu weiteren wesentlichen Regulationsmechanismen, die die intra- und extrazelluläre Kaliumbalance beeinflussen, siehe Tab. **I-10.5**.

I-10.5 Hauptfaktoren mit Einfluss auf transmembranöse Verschiebungen von Kalium

	Einflussgröße	Mechanismus
physiologisch	Plasmakalium	erhöhte Plasmakaliumwerte stimulieren die zelluläre Kaliumaufnahme
	Katecholamine	β_2-Rezeptoren stimulieren die Na^+-K^+-ATPase
	Insulin	stimuliert die Na^+-K^+-ATPase
pathologisch	Azidose/Alkalose	Aufnahme und Abgabe von Protonen in und aus der Zelle führt zu gegensinnigem Kaliumtransport, um Elektroneutralität zu wahren
	Zelluntergang	nekrotische Zellen setzen Kalium frei
	Hyperosmolalität	Wasser, das aus den Zellen strömt, reißt Kalium mit sich (solvent drag)

Hypokaliämie

Hypokaliämie

▶ Definition. Ein Abfall der Plasmakaliumkonzentration **< 3,5 mmol/l** wird als Hypokaliämie bezeichnet.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Hypokaliämien können durch eine Verteilungsstörung (Verschiebung von Kalium aus dem Extra- in den Intrazellulärraum, sog. Redistributionshypokaliämie), bedingt sein oder durch renalen oder gastrointestinalen Kaliumverlust hervorgerufen werden.

Ätiopathogenese: Verteilungsstörungen oder renale oder gastrointestinale Kaliumverluste.

- Verteilungsstörungen:
  - **metabolische Alkalose:** Protonen werden im Austausch gegen Kalium aus den Zellen geschleust (Diuretika, Erbrechen, gastrale Sonden, Mineralkortikoidexzess, Penicillin-Derivate).

- **Verteilungsstörungen:** metabolische Alkalose.

▶ Merke. Dies erlaubt aber nicht den Umkehrschluss, dass eine metabolische Alkalose immer mit einer Hypokaliämie und eine metabolische Azidose immer mit einer Hyperkaliämie vergesellschaftet wäre!
(Bei folgenden Ursachen einer metabolischen Azidose sind Hypokaliämien typisch: Diarrhö, Laxanzien [Verlust über distales Kolon], renal-tubuläre Azidose, Salt-wasting-Nephropathien, Ketoazidose, Laktatazidose.)

▶ Merke.

- **Therapie mit Insulin** (und Glukose): Insulin erhöht die Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase (Tab. **I-10.5**).

- **Therapie mit Insulin** (und Glukose)

- renale Kaliumverluste:
  - **primärer Hyperaldosteronismus** (S. 826).
  - **Diuretikatherapie:** Die reduzierte tubuläre Natriumrückresorption führt neben der größeren Urinausscheidung auch zu Kaliumverlusten (Kaliumausscheidung nimmt mit dem tubulären Flüssigkeitsfluss zu). Außerdem kann sich unter Diuretika ein sekundärer Hyperaldosteronismus entwickeln.

- **renale Kaliumverluste:** primärer Hyperaldosteronismus, Diuretikatherapie

- **enterale Kaliumverluste:** entweder direkt (Kaliumverlust über das distale Kolon, z. B. bei Diarrhö oder Laxanzientherapie) oder indirekt (Kaliumverschiebung nach intrazellulär durch metabolische Alkalose bei Erbrechen oder gastralen Sonden = Protonenverlust).

- **enterale Kaliumverluste:** direkt (z. B. Diarrhö) oder indirekt (z. B. Kaliumverschiebungen durch metabolisch Alkalose bei Erbrechen).

▶ Merke. Hypokaliämien beruhen selten auf einer verminderten Kaliumzufuhr mit der Nahrung.

▶ Merke.

Klinik: Milde Hypokaliämien (3,0–3,5 mmol/l) verlaufen meist symptomlos. Selten klagen Patienten über Müdigkeit, Schwächegefühl, Muskelkrämpfe oder kardiale Symptome (gesteigerte Digitalisempfindlichkeit, Neigung zu ventrikulären Arrhythmien, Flimmergefahr, auch bei Herzgesunden). Da Hypokaliämie die Insulinsekretion beeinträchtigt, entwickelt sich eine Kohlenhydratintoleranz.

Klinik: meist symptomlos; selten kommt es zu Müdigkeit, Schwächegefühl, Muskelkrämpfen oder kardialen Symptomen. Es entwickelt sich eine Kohlenhydratintoleranz.

Diagnostik: In der Anamnese muss nach Hinweisen auf Erbrechen, Diarrhö und Diuretikaeinnahme geachtet werden. Wichtige Laboruntersuchungen sind die Bestimmung der **Plasmaelektrolyte** Natrium, Kalium und Chlorid sowie der **Säure-Basen-Status**; ggf. können zum Nachweis oder Ausschluss eines Diuretikaabusus die Diure-

Diagnostik: Wichtige Laboruntersuchungen: Bestimmung der **Plasmaelektrolyte** Natrium, Kalium, Chlorid sowie der **Säure-Basen-Status**. Die Kaliumausscheidung im **Urin** gibt

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

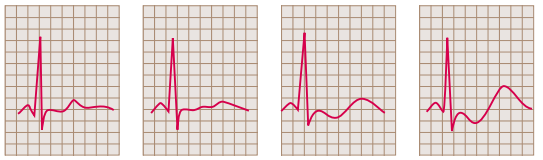
t to terms and conditions of license.

Auskunft über einen extrarenalen oder renalen Kaliumverlust. Das **EKG** gibt Hinweise auf die intrazelluläre Kaliumkonzentration (Abb. **I-10.5**).

tikametaboliten im Urin bestimmt werden. Eine niedrige Kaliumausscheidung (< 20 mmol/l) im **Urin** weist auf extrarenale Kaliumverluste hin, während eine Kaliumkonzentration > 20 mmol/l im Urin für renale Kaliumverluste spricht. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration lässt sich in Grenzen aus dem **EKG**-Bild abschätzen (Abb. **I-10.5**).

I-10.5

I-10.5 Veränderungen des EKG-Bildes bei fallenden Kaliumwerten



K^+ 2,8 mmol/l | K^+ 2,5 mmol/l | K^+ 2,0 mmol/l | K^+ 1,7 mmol/l

$K^+ < 2{,}8$ mmol/l bis $K^+ < 2{,}5$ mmol/l: zunehmende TU-Verschmelzungswelle.
$K^+ < 2{,}0$ mmol/l bis $K^+ < 1{,}7$ mmol/l: Ausgeprägte U-Wellen-Bildung bei progredienter T-Negativierung.

Therapie: Je nach Ausmaß der Hypokaliämie erfolgt die **Kaliumsubstitution** oral oder intravenös mit **Kaliumchlorid**. Bei milder Hypokaliämie genügt eine **kaliumreiche Ernährung**.

Therapie: Je nach Ausmaß der Hypokaliämie erfolgt die **Kaliumsubstitution** oral oder intravenös mit **Kaliumchlorid**. Bei milder und asymptomatischer Hypokaliämie genügt meist eine **kaliumreiche Ernährung**. Die intravenöse Substitution muss langsam erfolgen (max. 20 mmol Kalium/h), da die Gefahr von potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen auch beim Herzgesunden besteht.
Das Plasmakalium sollte dabei kurzfristig kontrolliert und weitere EKGs geschrieben werden.
Ursächliche Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (z. B. Alkalose) oder hormonelle Entgleisungen (z. B. primärer Hyperaldosteronismus) müssen zusätzlich medikamentös oder chirurgisch behandelt werden.

Ursächliche Störungen des Säure-Basen-Haushaltes oder hormonelle Entgleisungen müssen zusätzlich behandelt werden.

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie

▶ Definition.

▶ Definition. Bei Plasmakaliumwerten **> 5,0 mmol/l** spricht man von Hyperkaliämie. Werte > 7,5 mmol/l sind lebensbedrohlich.

Ätiopathogenese:

Ätiopathogenese: Die Hyperkaliämie resultiert aus einer vermehrten Zufuhr, Verteilungsstörungen (Mobilisierung von Kalium aus dem Intra- in den Extrazellulärraum) und einer verminderten Ausscheidung.

- vermehrte Kaliumzufuhr: oral oder intravenös
- **Verteilungsstörungen:** z. B. Azidose, Insulinmangel, Katabolismus, Medikamente

- **vermehrte Kaliumzufuhr:** oral oder intravenös (Cave: bei zu rascher Zufuhr droht eine fatale Hyperkaliämie)
- **Verteilungsstörungen:** z. B. durch metabolische oder respiratorische Azidose, Insulinmangel, Hyperglykämie, Katabolismus, Medikamente wie β-Rezeptoren-Blocker, Arginin-HCl, Succinylcholin oder Digitalisintoxikation

▶ Merke.

▶ Merke. Die metabolische Azidose führt nicht zwangläufig zu einer Hyperkaliämie! Die begleitende Kaliumverschiebung hängt von der Art der zugrunde liegenden Säure ab – gerade bei schweren, lebensbedrohlichen Azidosen durch organische Säuren (Laktat, Ketokörper) können ausgeprägte Hypokaliämien auftreten!
(Bei Azidosen durch organische Säuren [Ketosäuren, Milchsäure] ist das begleitende Anion für die Zellwand permeabel, somit kommt es nicht zu einem Shift von Kalium aus der Zelle. Bei mineralischen Säuren ist dagegen meist mit einer Hyperkaliämie zu rechnen.)

- **verminderte Ausscheidung:** z. B. Niereninsuffizienz, Hypoaldosteronismus, Medikamente.

- **verminderte Ausscheidung:** z. B. bei Niereninsuffizienz, Hypoaldosteronismus, durch Medikamente wie ACE-Inhibitoren,, AT_1-Blocker, Renininhibitoren, Aldosteronantagonisten, Ciclosporin, Heparin, Prostaglandin-Synthesehemmer.

Klinik: Es treten **neurologische, muskuläre** und **kardiale** Symptome auf.

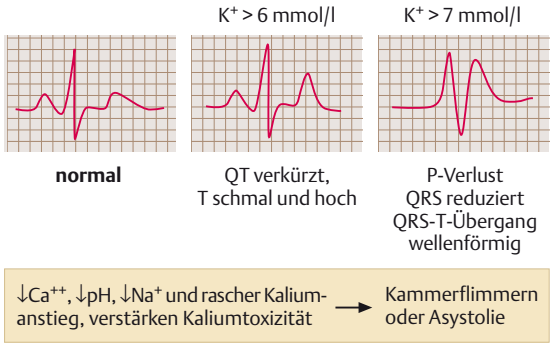
Klinik: neurologische und **muskuläre Störungen:** Mit Anstieg der Plasmakaliumkonzentration nimmt das Membranpotenzial ab, was **Muskelschwäche** und **Paralysen** zur Folge hat (beginnend an besonders dicht innervierten Muskelgruppen – perioral, periorbital, Hände, mit Ausbreitung auf übrige Muskulatur); **kardiale** Symptome wie Herzrhythmusstörungen (harmlose Extrasystolie bis hin zu malignen Tachykardien oder Kammerflimmern) treten in Abhängigkeit von der Plasmakaliumkonzentration und des intra-/extrazellulären Kaliumquotienten auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Bei der Beurteilung der Ergebnisse einer **Kaliumbestimmung** sollten eine renale Funktionseinschränkung oder eine Azidose berücksichtigt werden. Ein Bestimmungsfehler durch inadäquate Blutentnahme oder durch zu langes Stehen der Blutprobe sollte ausgeschlossen werden. Im **EKG** finden sich mit zunehmender Kaliumkonzentration typische Befunde (Abb. **I-10.6**).
Es sollte immer bedacht werden, dass nicht nur der absolute Kaliumspiegel pathologische Konsequenzen haben kann, sondern auch die Geschwindigkeit eines Kaliumanstieges nicht aus dem Auge verloren werden darf: Ein Serumkalium von 6 mmol/l mag bei einem Dialysepatienten völlig symptomlos auftreten. Bei einem herzinsuffizienten Patienten hingegen, dessen Kalium bei forcierter Diuretikatherapie auf 2,6 mmol/ abgefallen war, sodass über Kaliumgabe der Plasmaspiegel zu rasch auf überhöhte Werte ausgeglichen wurde, kann die Klinik weit pathologischer ausfallen.

Diagnostik: Bei der Beurteilung der **Kaliumbestimmung** sollten eine renale Funktionseinschränkung oder eine Azidose berücksichtigt und Bestimmungsfehler ausgeschlossen werden. Im **EKG** finden sich typische Befunde (Abb. **I-10.6**).

I-10.6 Veränderungen des EKG-Bildes bei steigenden Kaliumwerten



I-10.6

Therapie: Eine Behandlungsindikation besteht bei Plasmakaliumwerten > 6,0 mmol/l, vor allem bei Hyperkaliämiezeichen im EKG. Die schnellste Akutmaßnahme bietet die **Infusion von Glukose + Insulin** (1 I.E. Alt-Insulin pro 2 g Glukose). Eine hypertone 10 %ige Kochsalzlösung führt zu kurzfristiger Besserung der Symptome. **Kalziumglukonat** (5–10 %ig) sollte nur eingesetzt werden, wenn der Patient sicher keine Herzglykoside einnimmt und ein EKG-Monitoring möglich ist. **Natriumbikarbonat** (40–100 ml, 8,4 %ig) zum Azidoseausgleich senkt ebenfalls rasch das extrazelluläre Kalium. Außerdem können β_2-Mimetika (z. B. Terbuatlin s. c., Salbutamol inhalativ) kaliumsenkend wirken.

Therapie: Die wichtigsten Akutmaßnahmen sind die **Hämodialyse** mit kaliumarmem Dialysat und die **Infusion von Glukose/Insulin**. Außerdem können **Natriumbikarbonat** und **Kalziumglukonat** (nur bei Patienten ohne Herzglykosideinnahme) eingesetzt werden.

► Merke. Alle diese Maßnahmen verschieben Kalium in den Intrazellulärraum, das Gesamtkörperkalium wird dabei aber nicht gesenkt! Nach einiger Zeit kommt es erneut zur Umverteilung und das Plasmakalium steigt wieder an.

► Merke.

Eine Senkung des Körperkaliums kann mit **Diuretika** erreicht werden. Sie kommen allerdings nur infrage, wenn durch die Niere noch eine ausreichende Wasserausscheidung möglich ist. Die Gabe von **Kationenaustauschern** (per os oder als Klysma) reduziert zwar effektiv das extrazelluläre Körperkalium, eignet sich aber besonders per os nicht zur Akuttherapie, da der Plasmakaliumspiegel zu langsam sinkt. Wenn die Nierenfunktion höhergradig eingeschränkt ist, kann häufig nur über **Hämodialyse** mit Einsatz eines kaliumarmen Dialysats eine rasche und adäquate Senkung des Plasmakaliums erreicht werden.

Diuretika kommen infrage, wenn durch die Niere noch eine ausreichende Wasserausscheidung möglich ist. Die Gabe von **Kationenaustauschern** eignet sich nicht zur raschen Kaliumsenkung.

10.2.4 Kalzium

10.2.4 Kalzium

Grundlagen

Grundlagen

Bedeutung: Mit einem Körperbestand von 1–1,1 kg erweist sich Kalzium als der mengenmäßig am stärksten vertretene Mineralstoff im menschlichen Organismus. Kalzium ist an der Blutgerinnung, an der Erregung von Muskeln und Nerven sowie an der Aktivierung einiger Enzyme und Hormone beteiligt. Die Normwerte im Blut liegen bei 2,2–2,65 mmol/l. Sie werden durch die Hormone Calcitriol (Vitamin $D_{1,25}$), Kalzitonin und Parathormon reguliert (s. Tab. **H-3.2**).

Bedeutung: beteiligt an der Blutgerinnung, der Erregung von Muskeln und Nerven sowie an der Aktivierung einiger Enzyme und Hormone.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Aufnahme und Ausscheidung: Das täglich aufgenommene Kalzium wird zu 75 % über den Stuhl und zu 25 % über den Urin ausgeschieden.

Aufnahme und Ausscheidung: Über den Darm nehmen wir täglich etwa 25 mmol Kalzium auf. Davon werden im Darm 25 % resorbiert, der Rest über den Stuhl ausgeschieden. (Der Kalziumtransport im Darm läuft bidirektional in beiden Richtungen ab, da Kalzium im oberen Dünndarm sowohl resorbiert als auch sezerniert werden kann. Die Summe der beiden Vorgänge führt zur Nettoresorption. Bei einer ausgeglichenen Kalziumbalance scheiden wir die gesamte im Darm resorbierte Kalziummenge über die Nieren aus.) Dies bedeutet: Das täglich aufgenommene Kalzium wird zu 75 % über den Stuhl und zu 25 % über den Urin wieder vollständig aus dem Organismus entfernt.

Verteilung: 99 % befinden sich im **Skelettsystem**, 1 % **extrazellulär** und 0,1 % **intrazellulär**.

45 % des **Plasmakalziums** sind **proteingebunden** (v. a. Albumin), 5 % an **Anionen** gebunden und 50 % liegen als **freies** (ionisiertes) Kalzium vor.

Verteilung: Etwa **99 %** des Gesamtkörperkalziums befindet sich im **Skelettsystem**, etwa 1 % findet sich **extrazellulär** und weniger als 0,1 % des Gesamtkörperkalziums entfällt auf die **intrazelluläre** Flüssigkeit.
Etwa 45 % des **Plasmakalziums** liegen **proteingebunden** vor, ca. 5 % sind an entsprechende **Anionen** (Phosphat, Chlorid, Azetat) gebunden. Ungefähr 50 % liegen als **freies** (**ionisiertes**) **Kalzium** vor. Kalzium bindet vorwiegend an **Albumin** (0,8–1,0 mg Kalzium/g Albumin), während zu Globulinen nur eine geringe Affinität besteht (0,2–0,3 mg Kalzium/g Protein).
Daher entwickeln sich bei hypoproteinämischen und vor allem hypalbuminämischen Krankheitsbildern Hypokalzämien, die nicht durch Kalziumsubstitution korrigiert werden können (s. u.).

Regulation: Die Regulation des Kalziumspiegels (S. 792) erfolgt durch 3 **Hormone**.

Regulation: Die Regulation des Kalziumspiegels (S. 792) erfolgt durch die 3 **Hormone** Parathormon (PTH), 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 (Kalzitriol) und Kalzitonin eingebunden.

Hypokalzämie

▶ Definition.

▶ Definition. Eine Erniedrigung der Plasmakalziumwerte auf **< 2,2 mmol/l** (< 8,8 mg/dl) bezeichnet man als Hypokalzämie.

Ätiopathogenese:

- **proteingebundenes Kalzium ↓:** z. B. bei Hypalbuminämie (nephrotisches Syndrom), Leberzirrhose, Malnutrition
- **ionisiertes Kalzium ↓:** z. B. bei Hypoparathyreoidismus, Niereninsuffizienz, Vitamin-D_3-Mangel, Hyperphosphatämie.

Ätiopathogenese: Bei Hypokalzämie kann das proteingebundene und/oder ionisierte Kalzium betroffen sein.

- **Verminderung des proteingebundenen Kalziums:** z. B. bei Hypoalbuminämie durch nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose, Malnutrition, einer exsudativen Enteropathie oder Pankreatitis.
- **Verminderung des ionisierten Kalziums** (echte Hypokalzämie): z. B. bei Hypoparathyreoidismus, Resistenz des Skelettsystems gegenüber der kalzämischen Wirkung von PTH (akute und chronische Niereninsuffizienz, Vitamin-D_3-Mangel), Hyperphosphatämie, Gewebeverkalkung bei Rhabdomyolyse oder akuter Pankreatitis sowie Komplexbildung von Kalzium im Blut durch Zitrat-(Bluttransfusion) oder EDTA-Gabe.

Klinik: Chronische und milde Hypokalzämien sind oft symptomlos, ausgeprägte Hypokalzämien werden symptomatisch, v. a. wenn das ionisierte freie Kalzium abfällt, schlimmstenfalls kommt es dann zu **Krampfanfällen**.

Klinik: Chronische und milde Hypokalzämien sind häufig symptomlos, ausgeprägte Hypokalzämien werden symptomatisch, vor allem, wenn das ionisierte freie Kalzium abfällt, kommt es schlimmstenfalls zu **Krampfanfällen**. Weitere Symptome sind die typische „Pfötchenstellung“ sowie Parästhesien in besonders dicht innervierten Hautarealen (Gesicht und Hand). Bei der klinischen Untersuchung fällt das Chvostek-Zeichen positiv aus (Zucken des Gesichts nach Beklopfen der Haut im Verlauf des N. facialis als Zeichen der erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit) sowie eine ausgeprägte Hyperreflexie. Bei schwerer Hypokalzämie besteht eine vitale Gefährdung durch Herzrhythmusstörungen und einen Laryngospasmus.

Diagnostik: s. Haupttext.

Diagnostik: Bestimmung des Gesamt- und des ionisierten Kalziums, Albumin, Nierenfunktionswerte, PTH und Vitamin D.

Therapie: Sie besteht in der Gabe von **Kalziumpräparaten** und ggf. der Substitution von **Vitamin D**.

Therapie: Symptomatische Patienten mit Hypokalzämie erhalten intravenös (langsame Injektion) oder oral ein entsprechendes **Kalziumpräparat**. Hypokalzämien auf dem Boden eines Albuminmangels bedürfen keiner Kalziumsubstitution, sondern einer ursachenorientierten Normalisierung des Serumalbumin- oder des Serumgesamteiweißspiegels (oft erweist sich eine erfolgreiche Therapie des nephrotischen Syndroms aber als schwierig). Hypokalzämische Patienten mit Vitaminmangel bedürfen keiner Kalziumsubstitution, sondern einer **Substitution von Vitamin D (0,25 mg Cholecalciferol pro Tag oder 0,25–1,0 µg 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 bei Niereninsuffizienz)**. Bei Niereninsuffizienz wird wegen der gestörten Rezeptorempfindlichkeit

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

für 1,25$(OH)_2$-Vitamin D_3 auch die Bolusgabe von z. B. 2–4 µg nach Hämodialysebehandlung vorgeschlagen.

Hyperkalzämie

Hyperkalzämie

▶ **Definition.** Plasmakalziumwerte > **2,65 mmol/l** werden als Hyperkalzämie bezeichnet.

▶ **Definition.**

Ätiopathogenese: 80 % der Hyperkalzämien sind auf **Malignome** oder einen **primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)** zurückzuführen. Weitere Ursachen zeigt Tab. **I-10.6**.

Ätiopathogenese: 80 % sind auf **Malignome** oder einen **pHPT** zurückzuführen, weitere Ursachen s. Tab. **I-10.6**.

I-10.6 Ursachen der Hyperkalzämie

Erkrankung	Mechanismus	wegweisende Diagnostik
endokrine Ursachen		
▪ primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	▪ Kalziumfreisetzung aus Knochen ↑	▪ Ca^{2+} ↑, PTH ↑
▪ tertiärer Hyperparathyreoidismus	▪ Kalziumfreisetzung aus Knochen ↑	▪ Anamnese: langjähriger sekundärer HPT
▪ Hyperthyreose	▪ gesteigerter Knochenstoffwechsel	▪ T_3, T_4, TSH
tumorinduziert ▪ vorwiegend osteolytische Hyperkalzämie (z. B. bei Knochenmetastasen, Plasmozytom)	▪ Sekretion von Zytokinen (z. B. TNF, TGFα, IL-1, IL-6) und osteolytischen Wirkstoffen wie Prostaglandine, 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3	▪ Tumorsuche, Blutbild, Knochenmarkbiopsie oder -ausstrich, Skelettszintigramm
▪ paraneoplastische Hyperkalzämie (z. B. Bronchial-Ca).	▪ ektope Synthese PTH-artiger Peptide (PTHrP).	▪ PTHrP, PTH intakt erniedrigt.
Immobilisation bei Osteoporose **schwere Frakturen** (Jüngere) **Morbus Paget** (Cave: Koinzidenz mit primärem HPT)	▪ Kalziumfreisetzung aus dem Skelett ↑	▪ Anamnese, Röntgen
Ausfall der Glukokortikoide ▪ akuter Morbus Addison ▪ Z. n. Operation eines Cushing-Syndroms.	▪ Ausfall eines „PTH-Antagonisten“	▪ NNR-Diagnostik
akutes Nierenversagen, Exsikkose	▪ Verminderung Kalzurie	▪ Anamnese, Nierenfunktion
familiäre benigne hypokalzurische Hyperkalzämie (selten)	▪ Verminderung Kalzurie	▪ Kalzurie, Phosphaturie (Ca^{2+}, PTH)
Sarkoidose	▪ Bildung von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 ↑	▪ Röntgen-Lunge, ACE-Spiegel, Leberbiopsie
Tuberkulose	▪ Bildung von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 ↑	▪ Röntgen-Lunge, ACE-Spiegel, Tbc-Diagnostik
Histoplasmose	▪ Bildung von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 ↑	▪ Röntgen-Lunge, Serologie
Aids	▪ Osteolyse durch Viren	▪ Anamnese, Serologie
infantile idiopathische Hyperkalzämie	▪ Mechanismus unklar	▪ Kindesalter, Ausschluss anderer Ursachen
medikamentös induziert		
▪ Vitamin-D-, Vitamin-A-Intoxikation etc.	▪ Kalziumabsorption ↑ (Vit.-D-Intox.), Osteolyse ↑	▪ Anamnese, Spiegelbestimmung
▪ Thiazidmedikation (bei „belasteter“ Kalziumhomöostase)	▪ Kalzurie ↓	▪ Anammnese
▪ Tamoxifen bei Brustkrebsmetastasen	▪ Aufflammen des Karzinoms	
▪ Theophyllin, ASS-Intoxikation	▪ Mechanismus unklar	
Hartes-Wasser-Syndrom (heute nur noch historische Bedeutung)	▪ Kalzium im Dialysatwasser durch unzureichende Wasser-Entionisierung	▪ Überprüfung Dialyse

Klinik: Milde Hyperkalzämien sind häufig symptomlos (Diagnosestellung bei Routineuntersuchung). **Ausgeprägte** Hyperkalzämien können zu einer Reihe von Symptomen führen:

- **Gastrointestinaltrakt:** Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
- **Nervensystem:** Kopfschmerzen, Lethargie, Desorientiertheit, Depression, Koma
- **Niere:** Polyurie und Polydipsie, Nykturie, Nephrolithiasis

Klinik: Milde Hyperkalzämien sind häufig symptomlos, **ausgeprägte** Hyperkalzämien können mit zahlreichen Symptomen einhergehen, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Rhythmusstörungen, Koma.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Muskeln, Knochen, Gelenke:** Schwächegefühl, Arthralgie, Knochenschmerzen (fokale Knochenläsionen)
- **Herz:** Rhythmusstörungen, QT-Verkürzung.

Hyperkalzämische Krise: Dramatisches Krankheitsbild bei extrem starkem Anstieg des Kalziumspiegels: Das klinische Bild ist geprägt von Koma, Krampfanfällen, Hyperthermie, trockener warmer Haut, malignen Herzrhythmusstörungen und akutem Nierenversagen. Intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.
Diagnostik: s. Diagnostik der Hypokalzämie (S. 976).

Hyperkalzämische Krise: Dramatisches Krankheitsbild bei raschem und extrem starkem Anstieg des Kalziumspiegels: Das klinische Bild ist geprägt von Koma, Krampfanfällen, Hyperthermie, trockener warmer Haut, malignen Herzrhythmusstörungen und akutem Nierenversagen. Dieses Syndrom ist ein medizinischer Notfall, der intensivmedizinische Maßnahmen erfordert: Intubation wegen der Gefahr des Laryngospasmus, maschinelle Beatmung, Nierenersatztherapie, Kreislaufmonitoring.

Diagnostik: s. Diagnostik der Hypokalzämie (S. 976). Zusätzlich sollte das PTH-related-Peptide gemessen werden, das von soliden Tumoren gebildet werden kann, aber über die normalen PTH-Assays nicht erfasst wird. Darüber hinaus sollte das 1,25-DHCC gemessen werden (Hinweis auf exogene Vitamin-D-Intoxikation).

Therapie: Allgemeine (symptomatische) Maßnahmen (Tab. **I-10.7**) sind:
- **Flüssigkeitszufuhr** (physiologische Kochsalzlösung)
- **forcierte Diurese** (Furosemid)
- **Glukokortikoide** (z. B. Methylprednisolon).

Therapie: Vor Diagnosestellung können aus vitaler Indikation folgende allgemeine Therapiemaßnahmen (s. Tab. **I-10.7**) indiziert sein:
- **Flüssigkeitszufuhr** von vorwiegend physiologischer Kochsalzlösung, um die Dehydratation der Patienten („Zwangspolyurie" bei Hyperkalzämie) auszugleichen.
- **Forcierte Diurese** unter Gabe von Furosemid nach Ausgleich des Volumendefizits, um eine verstärkte renale Exkretion von Kalzium zu erreichen.
- **Glukokortikoide** (z. B. Methylprednisolon 50 mg/d), um die Freisetzung von Kalzium aus dem Skelettsystem oder aktivierten Makrophagen ($1,25\text{-}[OH]_2$-Vitamin-D_3-Bildung) zu supprimieren. Dadurch wird die intestinale Kalziumresorption vermindert, die Niere hingegen scheidet vermehrt Kalzium aus.

I-10.7 Symptomatische Therapie der Hyperkalzämie

Mittel	Dosierung	spezielle Indikation	Wirkmechanismus	Komplikationen
sehr rascher Wirkungseintritt (binnen 1 Stunde)				
▪ 0,9 % NaCl i. v.	4–6 (10) l/d	universal	Steigerung der Kalziurie	Hypokaliämie, Volumenbelastung (Übelkeit)
▪ Furosemid	20–40–500 mg/d	universal bei Retention	Steigerung der Diurese	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
	100 mg/h → 24 h		Steigerung der Kalziurie	
▪ Hämodialyse	Ca^{2+}-freies Dialysat	Krise mit akutem Nierenversagen	Herausdialysieren von Kalzium	dialysebedingt
rascher Wirkungseintritt (binnen weniger Stunden)				
▪ reichliches Trinken Ca^{2+}-armer Flüssigkeit	2–3 l/d	universal	Steigerung der Kalziurie	–
▪ Kalzitonin	200–500 I.E./d	universal	Hemmung der Osteolyse, Analgesie	–
▪ Bisphosphate*				
▪ Zoledronat	4 mg i. v. über 15 min	bevorzugt Malignome	Hemmung der Osteolyse	Nebenwirkung: Serumkreatinin ↑ (Cave: Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz!)
▪ Clodronat (Ostac)	300 mg/d i. v. (über mehrere Stunden) 400–3 200 mg/d oral über Tage bis Wochen	bevorzugt Malignome	Hemmung der Osteolyse	Niereninsuffizienz (bei zu schneller Infusion)
▪ Pamidronat (Aredia)	15–90 mg i. v. (über Stunden)			gelegentlich passager Fieber, Niereninsuffizienz (bei zu schneller Infusion)
▪ Ibandronat (Bondronat)	2–6 mg i. v. (Kurzinfusion)			–
langsamer Wirkungseintritt (Tage)				
▪ Ca^{2+}-, Vitamin-D-arme Diät	< 100 mg Ca^{2+}/d	universal	Verminderung der Kalziumabsorption	–
▪ Prednison	40–100 mg/d	Vitamin-D-Intoxikation, Sarkoidose	Hemmung der Kalziumaufnahme	iatrogener Cushing

* seltene Komplikation v. a. bei Tumorpatienten mit Zahnschäden: Kiefernekrose

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die Therapie hat sich ansonsten nach der **Grunderkrankung** zu richten:

- **Malignome:** Bei Plasmakalziumwerten > 3,25–3,3 mmol/l (> 13–14 mg/dl) und klinischen Symptomen durch die Hyperkalzämie: sofortige Notfalltherapie. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Rehydratation und Elektrolytausgleich sollten spezifische, die Knochenresorption hemmende Substanzen (Kalzitonin, Bisphosphonate) verabreicht werden.
- **Primärer Hyperparathyreoidismus:** Therapie der Wahl ist die Parathyreoidektomie.
- **Thyreotoxikose:** aggressive thyreostatische Therapie in Kombination mit Propranolol (additive Senkung der Kalziumspiegel) indiziert.
- **Vitamin-D_3-Intoxikation:** Kalzitonin und diätetische Kalziumrestriktion. Glukokortikoide sind nur bei schweren Intoxikationen indiziert.
- **Immobilisation:** Kalzitonin oder Biphosphonat.
- **Sekundärer/tertiärer Hyperparathyreoidismus:** Therapie der Wahl ist beim autonomen tertiären HPT die subtotale Parathyreoidektomie. Beim sekundären HPT lässt sich häufig eine PTH-Suppression mit Kalzitriol oder 1α-Hydroxyvitamin D_3 in adäquat hoher Dosierung (Rezeptorunempfindlichkeit bei Urämie) erzielen.

Ansonsten erfolgt die Therapie entsprechend der **Grunderkrankung**.

10.2.5 Phosphat

Grundlagen

Bedeutung: Phosphat ist im Körper ungleich verteilt. Dies kann dazu führen, dass schon kleinste Mengen, die akut aus dem großen Phosphatspeicher des Knochens mobilisiert wurden, bereits zu einer erheblichen Plasmaphosphaterhöhung mit ernsten Folgen (Kristallbildung in Gelenken und Niere) führen. Andererseits kann der Knochen chronisch an Phosphaten verarmen, ohne dass sich der Plasmaphosphatspiegel dabei ändert, denn die gesunde Niere hat Zeit, ihre Entsorgungsfunktion wahrzunehmen und das vermehrt freigesetzte Phosphat auszuscheiden.
Beinahe das gesamte Blutphosphat liegt in Form von Phosphatmolekülen (PO_4^{3-}) vor, die an der Bildung anorganischer Phosphate und organischer Ester- und Lipidverbindungen beteiligt sind. Phosphat erweist sich als das häufigste intrazelluläre Anion, das für viele molekularbiologische Vorgänge (Phosphorylierung) unabdingbar ist. Darüber hinaus sind die zellulären „Energielieferanten" wie ATP und GTP ohne Phosphat nicht denkbar. Schließlich bilden Phosphate eines der wichtigsten intrazellulären Puffersysteme.

Aufnahme und Ausscheidung: Phosphat wird über den Darm in den Körper aufgenommen, überschüssige Mengen durch die Nieren mit dem Urin wieder ausgeschieden. Phosphor kommt in der Nahrung in Verbindung mit Eiweiß vor, wird im Übrigen als Stabilisator bei der Herstellung von Nahrungsmitteln verwendet. Als besonders reich an Phosphor erweisen sich daher die meisten eiweißreichen Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch und Geflügel, Milch und Milcherzeugnisse einschließlich Joghurt und Schmelzkäse, Nüsse, Mandeln, Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte. Je nach Ernährungsgewohnheiten schwankt die Menge an Phosphor somit stark, die täglich mit der Nahrung aufgenommen wird.

Verteilung: Im Körper finden sich 500–700 g Phosphat. 75–85 % des Gesamtkörperphosphates liegen im **Skelettsystem** vor, nur 0,1 % des Gesamtkörperphosphates lassen sich in der **extrazellulären** Flüssigkeit nachweisen (500–700 mg), in dessen Regulation die Niere eine wichtige Rolle spielt.

► Merke. Der Normbereich des Plasmaphosphatwertes liegt bei **2,5–5,0 mg/dl** (0,8–1,6 mmol/l).

Regulation: Der Plasmaphosphatspiegel wird über Parathormon und Calcitriol reguliert. PTH senkt bei intakter Niere die Phosphatkonzentration, da die renale Resorption gehemmt wird, fördert zugleich jedoch die Phosphatmobilisierung aus dem Knochen. Calcitriol steigert den Plasmaphosphatspiegel, da enterale Absorption und renale Resorption gesteigert werden.

10.2.5 Phosphat

Grundlagen

Bedeutung: Im Organismus befinden sich 700 g Phosphat, davon 85 % im Knochen, 14 % in weichen Gewebestrukturen sowie weniger als 1 % in der extrazellulären Flüssigkeit. Beinahe das gesamte Blutphosphat liegt in Form von Phosphatmolekülen (PO_4^{3-}) vor, die an der Bildung anorganischer Phosphate und organischer Ester- und Lipidverbindungen beteiligt sind. Phosphat erweist sich als das häufigste intrazelluläre Anion, das für viele molekularbiologische Vorgänge (Phosphorylierung) unabdingbar ist.

Aufnahme und Ausscheidung: Phosphat wird über den Darm in den Körper aufgenommen, überschüssige Mengen durch die Nieren mit dem Urin wieder ausgeschieden.

Verteilung: 75–85 % des Gesamtkörperphosphates befinden sich im **Skelettsystem** und nur 0,1 % in der **extrazellulären** Flüssigkeit.

► Merke.

Regulation: Der Plasmaphosphatspiegel wird über Parathormon und Calcitriol reguliert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hypophosphatämie

▶ Definition.

▶ Definition. Plasmaphosphatwerte < **2,5 mg/dl** weisen auf eine Hypophosphatämie hin. Werte zwischen zwischen 1,0 und 2,5 mg/dl sprechen für eine **milde** Hypophosphatämie, Werte < 1,0 mg/dl für eine **schwere** Hypophosphatämie.

Ätiopathogenese (Tab. I-10.8):
- **akuter Phosphatmangel:** Sepsis, Insulingabe, Alkalose, parenterale Hyperalimentation
- **chronischer Phosphatmangel:** Alkoholabusus (häufig)

Ätiopathogenese: Eine Hypophosphatämie kann sich **akut** bei (vorwiegend gramnegativer) Sepsis, Therapie des Coma diabeticum (Insulingabe) mit Aufnahme von Phosphat aus dem Extrazellulärraum in den Intrazellulärraum (zusammen mit Glukose), bei respiratorischer Alkalose oder mehrwöchiger parenteraler Hyperalimentation ohne Phosphatsubstitution entwickeln.
Ein **chronischer** Phosphatverlust entwickelt sich häufig bei Alkoholabusus: Auf dem Boden einer verminderten Phosphatzufuhr mit der Nahrung in Kombination mit reichlichem Gebrauch von Antazida, einem gesteigerten renalen Phosphatverlust und einer Verschiebung von Phosphat aus dem Extra- in den Intrazellulärraum (Hyperventilation) entwickelt sich der Phosphatmangelzustand (Phosphatdepletion). Darüber hinaus finden sich Hypophosphatämien bei chronischen gastrointestinalen Sekretverlusten, Vitaminmangel und bei Mangelernährung (Tab. **I-10.8**).

I-10.8

I-10.8 Ursachen der Hypophosphatämie

leichte Formen	schwere Formen
▪ Alkoholismus	▪ Alkoholentzugssyndrom
▪ Diuretikatherapie	▪ diabetische Ketoazidose
▪ Malabsorption	▪ phosphatbindende Antazida
▪ Hyperparathyreoidismus	▪ Hyperalimentation
▪ Nierentransplantation (sekundäres Fanconi-Syndrom bei Tubulusschaden)	▪ respiratorische Alkalose
▪ renal-tubuläre Defekte	▪ Sepsis
▪ Vitamin-D-Mangel.	▪ Verbrennungen.

Klinik: Hypophosphatämien führen teilweise zu schweren Funktionsstörungen des gesamten Organismus. Typisch sind **periphere Myopathien**, **Kardiomyopathien** und **respiratorische Störungen**. Bei Abfall des 2,3-Diphosphoglyzeratspiegels in den Erythrozyten entwickelt sich eine **Gewebehypoxämie**.

Klinik: Hypophosphatämien haben teilweise schwere Funktionsstörungen des gesamten Organismus zur Folge. Der Abfall der Plasmaphosphatkonzentration und später der intrazellulären Phosphatkonzentration führen zu einem intrazellulären Mangel an energiereichen Phosphaten, v. a. an ATP. Die Organschäden betreffen vorwiegend die Skelettmuskulatur, den Herzmuskel, aber auch das Zwerchfell, sodass sich **periphere Myopathien**, eine durch Phosphatdepletion induzierte **Kardiomyopathie**, **respiratorische Störungen** durch Insuffiizienz der Atemmuskulatur einstellen (hypophosphatämische Patienten sind postoperativ länger respiratorpflichtig). Fällt der 2,3-Diphosphoglyzeratspiegel in den Erythrozyten ab, nimmt die Sauerstoffaffinität zu. Dadurch kommt es zu einem Rückgang der peripheren O_2-Abgabe und eine **Gewebehypoxämie** entwickelt sich.

Schwere Verlaufsformen (Tab. **I-10.8**) können sich innerhalb von 24–48 Stunden oder auch erst nach einigen Tagen einstellen.

Schwere Verlaufsformen (Tab. **I-10.8**) der Hypophosphatämie können sich innerhalb von 24–48 Stunden wie bei diabetischer Ketoazidose entwickeln oder sich erst nach etwa 10 Tagen, wie bei parenteraler Alimentation ohne Phosphatsubstitution, einstellen.

Diagnostik: s. bei Kalziumstörung (S. 976).

Diagnostik: Primäre Größe ist das Plasmaphosphat. Da der Phosphatmetabolismus eng an den Kalziumhaushalt gekoppelt ist, sollten alle Parameter wie bei Kalziumstörungen bestimmt werden (S. 976).

Therapie: Bei leichten Formen ist eine **orale** Zufuhr (Milchprodukte) ausreichend, bei schweren Formen ist eine **i. v. Substitution** indiziert.

Therapie: Bei leichten Formen kann manchmal eine **orale Phosphatsubstitution** durch Milchprodukte ausreichen. Ein Liter Milch enthält etwa 1 g Phosphat (33 mmol). Die **intravenöse** Therapie ist Patienten mit schwerer Hypophosphatämie vorbehalten, die keine Nahrung oral aufnehmen können. 1–3 g/d (33–100 mmol) sollten verordnet werden. Eine Überdosierung führt zu Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und Weichteilverkalkungen.

Hyperphosphatämie

▶ Definition.

▶ Definition. Plasmaphosphatwerte > **5,0 mg/dl** sprechen für eine Hyperphosphatämie. Werte zwischen 5 und 8 mg/dl bezeichnet man als **milde**, Werte zwischen 9–15 mg/dl als **schwere** Hyperphosphatämien.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Die wichtigste Ursache der Hyperphosphatämie ist die verminderte renale Ausscheidung bei **Niereninsuffizienz**.
Patienten mit malignen Lymphomen und Leukämien können unter Chemotherapie Hyperphosphatämien entwickeln, da unreifzellige Lymphozyten etwa 4-mal mehr Phosphat enthalten als reife Zellen.
Mit Anstieg des Plasmaphosphates droht bei normalem Plasmakalzium und besonders bei erhöhter Kalziumkonzentration ein Überschreiten des kritischen Kalzium-Phosphat-Produktes mit Gefahr der **extraossären Kalzium-Phosphat-Präzipitation** (**Verkalkung**).

Ätiopathogenese: Wichtigste Ursache ist die **Niereninsuffizienz**.

Klinik: Hyperphosphatämische Patienten leiden häufig an Pruritus, Red-Eye-Syndrom, Tetanien (bei begleitender Hypokalzämie) oder **ektopen Kalzifikationen** von Arterien bei Überschreitung des kritischen Kalzium-Phosphat-Produktes.

Klinik: Häufig findet man Pruritus, Red-Eye-Syndrom, Tetanien oder **ektope Kalzifikationen** von Arterien.

Diagnostik: Das Vorgehen ist identisch mit den Bestimmungen bei Hypophosphatämie (s. o.).

Diagnostik: s. oben bei Hypophosphatämie.

Therapie: Eine Senkung erhöhter Phosphatspiegel bei chronischer Niereninsuffizienz gelingt durch **diätetische Phosphatrestriktion**. Vereinfacht gilt, dass Nahrungsmittel mit niedriger Eiweißkonzentration auch eine niedrige Phosphatkonzentration enthalten. Da Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig eine eiweißarme Diät zu sich nehmen, wird so schon eine niedrige Phosphatzufuhr ermöglicht. Wesentliche phosphathaltige Nahrungsmittel sind Käse, Eier, Nüsse, Haferflocken, Wurst, Eiskrem, Milch.
Phosphatbinder auf Kalziumbasis (z. B. Kalziumkarbonat, Kalziumglukonat, Kalziumzitrat, Kalziumazetat) werden zur Therapie der Hyperphosphatämie jeglicher Genese verwendet. Die Dosis limitiert sich durch die mögliche Entwicklung einer Hyperkalzämie und Überschreiten des kritischen Kalzium-Phosphat-Produktes. Aluminiumhaltige Phosphatbinder werden nur noch nach strenger Indikation verschrieben (Gefahr von erhöhten Serumaluminiumwerten und Aluminiumablagerungen in Skelettsystem und Gehirn). Mittlerweile können auch kalziumfreie Phosphatbinder wie Lanthankarbonat und Sevelamerkarbonat verschrieben werden.
Im Dialysestadium bietet der Einsatz von **Dialysatoren** mit hoher Phosphat-Clearance eine zusätzliche Möglichkeit der Phosphatsenkung, zumal eine in diesem Stadium empfohlene höhere Eiweißzufuhr (ca. 1 g Eiweiß/kg KG) die Aufnahme von Phosphat mit der Nahrung wieder erhöht.

Therapie: Bei chronischer Niereninsuffizienz ist eine **diätetische Phosphatrestriktion** indiziert. Wesentliche phosphathaltige Nahrungsmittel sind Käse, Eier, Nüsse, Haferflocken, Wurst, Eiskrem, Milch.

Phosphatbinder auf Kalziumbasis (z. B. Kalziumkarbonat, Kalziumglukonat, Kalziumzitrat, Kalziumazetat) sowie kalziumfreie Substanzen (Lanthankarbonat, Sevelamerkarbonat) werden zur Therapie der Hyperphosphatämie verwendet.

Im Dialysestadium bietet der Einsatz von **Dialysatoren** mit hoher Phosphat-Clearance eine zusätzliche Möglichkeit der Phosphatsenkung.

10.2.6 Magnesium

Grundlagen

Aufnahme und Ausscheidung: Normalerweise werden mit der Nahrung etwa 300–360 mg Magnesium pro Tag aufgenommen. Zu den wesentlichen magnesiumhaltigen Nahrungsmitteln zählen Getreide, Nüsse, Milchprodukte und Blattgemüse. Etwa 25–60 % des Magnesiums in der Nahrung wird intestinal resorbiert. 40–70 % der aufgenommenen Magnesiummenge wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Etwa 100 mg Magnesium werden pro Tag renal ausgeschieden, dies entspricht etwa 3 % der glomerular filtrierten Magnesiummenge von etwa 3500 mg pro Tag (hohe tubuläre Reabsorption von Magnesium).

Verteilung: Etwa 20 % des **Plasmamagnesiums** sind an **Albumin** gebunden, 55–65 % entfallen auf das **freie** filtrierbare Magnesium (ionisiertes Magnesium), etwa 20–25 % des Magnesiums liegen in Form filtrierbarer **Komplexe** mit Phosphat, Oxalat, Sulfat und anderen Anionen vor.

▶ Merke. Der Plasmamagnesiumspiegel liegt normalerweise bei **1,8–2,6 mg/dl** (0,73–1,06 mmol/l).

Regulation: Die **Niere** spielt die Hauptrolle in der Regulation der extrazellulären Magnesiumkonzentration.

Hypomagnesiämie

▶ Definition. Eine Hypomagnesiämie liegt bei Plasmakonzentrationen **≤ 1,7 mg/dl** (≤ 0,7 mmol/l) vor.

10.2.6 Magnesium

Grundlagen

Aufnahme und Ausscheidung: Etwa 25–60 % des mit der Nahrung aufgenommenen Magnesiums werden intestinal resorbiert. Etwa 100 mg Magnesium werden pro Tag renal ausgeschieden.

Verteilung: 20 % des **Plasmamagnesiums** sind an **Albumin** gebunden, 65 % liegen als **freies** (ionisiertes) Magnesium und 20–25 % in Form filtrierbarer **Komplexe** vor.

▶ Merke.

Regulation: primär über die Niere.

Hypomagnesiämie

▶ Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese:
- **renale Magnesiumverluste:** hyperkalzämische Patienten, Hyperthyreose, primärer Hyperaldosteronismus, Diuretikatherapie
- **intestinale Magnesiumverluste:** z. B. Malabsorptionssyndrom, Diarrhö, Colitis ulcerosa
- verminderte Magnesiumzufuhr: z. B. Alkoholismus
- Pankreatitis.

Klinik: Es zeigen sich Gewichtsverlust, Übelkeit, Schwächegefühl, Lethargie, Apathie, muskuläre Fibrillation, Tremor, Ataxie, Schwindel, Tetanie, Hyperreflexie, Depression, vermehrte Reizbarkeit, psychische Störungen und kardiale Symptome.

Diagnostik: Blutgasanalyse, Bestimmung von Magnesium im Plasma sowie im 24-h-Urin, EKG, Elektromyogramm.

Therapie: Bei milden Formen werden eine **magnesiumreiche Diät** und eine **orale Magnesiumsubstitution** mit Magnesiumsalzen empfohlen. Bei klinischen Symptomen ist eine **i. v. Magnesiumtherapie** indiziert.

Ätiopathogenese:
- **renale Magnesiumverluste:** hyperkalzämische Patienten (Hemmung der tubulären Magnesiumreabsorption), Hyperthyreose und primärer Hyperaldosteronismus, Diabetes mellitus (bei Glukosurie und metabolischer Azidose), Diuretikatherapie, tubuläre Schädigung durch Medikamente wie Cisplatin, Aminoglykoside oder Ciclosporin A
- **intestinale Magnesiumverluste:** Malabsorptionssyndrom, Diarrhö, Enteritiden, Colitis ulcerosa, villöse Adenome, Laxanzienabusus
- **verminderte Magnesiumzufuhr** mit der Nahrung: z. B. Alkoholismus (auch vermehrte renale Ausscheidung), Fehl- oder Unterernährung
- Pankreatitis (Magnesiumseifen in Fettnekrosen).

Klinik: Symptome der Hypomagnesiämie zeigen sich in der Regel bei Plasmamagnesiumwerten **< 1,25 mg/dl** (< 0,5 mmol/l). Im Vordergrund stehen Gewichtsverlust, Übelkeit, Schwächegefühl, Lethargie, Apathie, muskuläre Fibrillation, Tremor, Ataxie, Schwindel, Tetanie, Hyperreflexie, Depression, vermehrte Reizbarkeit, psychische Störungen (Psychose). Kardiale Symptome sind Arrhythmie, Herzinsuffizienz und erhöhte Digitalisempfindlichkeit. Häufig bestehen begleitend Hypokalzämie, Hypokaliämie und/oder Hypophosphatämie.

Diagnostik: Blutanalyse, Bestimmung der **Plasmaelektrolyte** Magnesium, Kalium, Kalzium und Phosphor sowie der Blutglukosewerte und des Säure-Basen-Status (bei Bedarf auch Lipase, Amylase, Schilddrüsenhormonwerte, Parathormon und Aldosteron). Die Erfassung des Magnesiums im **24-h-Sammelurin** kann bei der Differenzierung des Magnesiummangels weiterhelfen: bei einer Magnesiumausscheidung von > 1 mmol/d liegt ein renaler Magnesiumverlust vor. Im **EKG** findet man eine Verlängerung des QT-Intervalls, ferner eine Abflachung der T-Welle, das **Elektromyogramm** zeigt myopathieähnliche Potenziale.

Therapie: Bei milden Formen und fehlender Symptomatik werden eine **magnesiumreiche Diät** (Zerealien, Nüsse, Milchprodukte, Blattgemüse, Obst) und manchmal eine **orale Magnesiumsubstitution** mit Magnesiumsalzen empfohlen. Bei klinischen Symptomen ist eine **i. v. Magnesiumtherapie** indiziert (Infusion von 25 mmol Magnesiumsulfat in 1000 ml 5 % Glukose über 3 h). Nach Ausgleich des Magnesiumdefizits sollten begleitende Hypokaliämien, Hypokalzämien und/oder Hypophosphatämien korrigiert werden. Engmaschige Kontrollen der Plasmaelektrolyte sind unter Substitutionstherapie erforderlich.

Hypermagnesiämie

Hypermagnesiämie

▶ Definition.

▶ Definition. Leichte Erhöhungen der Plasmamagnesiumkonzentration sind klinisch unbedeutend, deshalb wird von einer Hypermagnesiämie erst bei Plasmamagnesiumwerten > **4 mg/dl** (> 1,6 mmol/l) ausgegangen.

Ätiopathogenese: am häufigsten bei akuter oder chronischer **Niereninsuffizienz** und unter Magnesiumsubstitution.

Ätiopathogenese: Erhöhte Magnesiumwerte findet man am häufigsten bei akuter und chronischer **Niereninsuffizienz** sowie unter Magnesiumsubstitution, ferner bei Nebenniereninsuffizienz und Akromegalie. Bei ausgeprägter Hypermagnesiämie kann die renale Exkretion die glomerulär filtrierte Magnesiummenge erreichen oder durch tubuläre Sekretion sogar übersteigen.

Klinik: Es treten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hyporeflexie, Muskelschwäche, Hypotonie und schlaffe Lähmungen auf, bei hohen Plasmawerten auch respiratorische Insuffizienz sowie Atem- und Herzstillstand.

Klinik: Klinische Symptome treten meist erst bei Plasmakonzentrationen > 5 mg/dl (> 2 mmol/l) durch Blockade der Erregungsübertragung an der neuromuskulären Endplatte und am Reizleitungssystem des Herzens auf. Entsprechend dominieren Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hyporeflexie, Muskelschwäche, Hypotonie und schlaffe Lähmungen. Eine respiratorische Insuffizienz zeigt sich bei Plasmawerten > 8,75 mg/dl (> 3,5 mmol/l). Eine vitale Bedrohung mit Atem- und Herzstillstand besteht bei Plasmawerten > 12,5 mg/dl (> 5 mmol/l).

Diagnostik: Plasmamagnesiumwerte und Nierenfunktionsparameter, Magnesium im 24-Stunden-Urin.

Therapie: Bei milden Formen werden eine **magnesiumarme Diät** empfohlen, bei schwereren Formen sind **Infusionen** (Kalziumglukonat, Glukose/Insulin) und ggf. eine **Hämodialyse** indiziert.

Diagnostik: Bestimmung der Plasmamagnesiumwerte und der Nierenfunktionsparameter sowie Analyse der Magnesiumausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Therapie: Bei milden Formen der Hypermagnesiämie wird eine **magnesiumarme Diät** empfohlen, ferner die Vermeidung magnesiumhaltiger Pharmaka (z. B. Antazida). Bei ausgeprägter Hypermagnesiämie mit klinisch manifesten Symptomen sind **Infusionen** mit Kalziumglukonat (10 %), Glukose/Insulin-Infusionen und ggf. eine **Hämodialysebehandlung** indiz

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

11 Nierenersatzverfahren und Nierentransplantation

11.1 Nierenersatzverfahren 983
11.2 Nierentransplantation (NTX) 990



© Thieme Verlagsgruppe

11.1 Nierenersatzverfahren

Nierenersatzverfahren ermöglichen ein Überleben des Patienten, wenn die exkretorische Nierenfunktion entweder bei akutem Nierenversagen überbrückt oder bei chronischer Niereninsuffizienz dauerhaft ersetzt werden muss. Ziel ist es, die Konzentration urämischer Giftstoffe unter die potenziell toxische Grenze zu senken, um eine urämische Intoxikation zu vermeiden.

11.1.1 Indikationen

► Merke. Generelle Indikationen für Nierenersatzverfahren sind:

- **A**zidosen/Alkalosen, die sich konservativ nicht mehr beherrschen lassen
- **E**lektrolytentgleisungen, insbesondere Hyperkaliämien bei eingeschränkter oder fehlender Ausscheidung
- **I**ntoxikation, z. B. bei Urämie oder durch Arzneimitteltoxine
- **O**verload (Überwässerung)
- **U**rämie (s. Tab. **I-9.2**).

Die Indikation zur Nierenersatztherapie besteht im Allgemeinen, wenn die eGFR auf < 10 ml/min absinkt, allgemeine Zeichen einer Urämie wie Juckreiz, Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit oder Erbrechen einsetzen oder zunehmen, sich schließlich Ödeme mit Diuretika immer schlechter ausschwemmen lassen und gleichzeitig Körpergewicht und Ödeme zunehmen. Harnstoffwerte per se eignen sich nicht zur Indikationsstellung der Nierenersatztherapie (sehr hohe Harnstoffwerte finden sich z. B. akutem prä- oder postrenalem Nierenversagen, Katabolie oder gastrointestinalen Blutungen).

Bei Diabetikern ließ sich zeigen, dass, sofern man eine Nierenersatzbehandlung bereits beginnt, bevor erste Urämiezeichen einsetzen, später weniger Komplikationen auftreten. Ein bemerkenswerter Befund, da die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit terminaler diabetischer Nephropathie immer noch bei 5 Jahren liegt und sich nur durch eine Nierentransplantation etwas weiter anheben lässt.

11.1.2 Physikalische Prinzipien

Semipermeable Membranen: Sie sind je nach Porengrößen nur für Teilchen bis zu einer bestimmten Größe bzw. Molekulargewicht durchlässig („klein“: z. B. Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin; „mittel“: Harnsäure, Glukose; „groß“: Albumin, β_2-Mikroglobulin).

Diffusion: Gelöste Stoffe bewegen sich von Bereichen hoher Konzentration zu Bereichen niedriger Konzentration, bis ein Ausgleich der Konzentrationen erreicht ist.

Ultrafiltration: Wasser wird infolge eines Druckgradienten durch eine Membran transportiert bzw. filtriert.

Konvektion: Gelöste Stoffe werden im Flüssigkeitsstrom durch eine Membran transportiert.

11.1 Nierenersatzverfahren

Nierenersatzverfahren werden eingesetzt, wenn die exkretorische Nierenfunktion entweder bei akutem Nierenversagen überbrückt oder bei chronischer Niereninsuffizienz dauerhaft ersetzt werden muss.

11.1.1 Indikationen

► Merke.

Die Indikation zur Nierenersatztherapie besteht im Allgemeinen bei: eGFR < 10 ml/min, allgemeinen Urämiezeichen und therapieresistenten Ödemen. Harnstoffwerte per se eignen sich nicht zur Indikationsstellung!

11.1.2 Physikalische Prinzipien

Zu den Prinzipien der Nierenersatzverfahren zählen:

- **semipermeable Membran**
- **Diffusion**
- **Ultrafiltration**
- **Konvektion**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

11 Nierenersatzverfahren und Nierentransplantation

11.1 Nierenersatzverfahren 983
11.2 Nierentransplantation (NTX) 990



© Thieme Verlagsgruppe

11.1 Nierenersatzverfahren

Nierenersatzverfahren ermöglichen ein Überleben des Patienten, wenn die exkretorische Nierenfunktion entweder bei akutem Nierenversagen überbrückt oder bei chronischer Niereninsuffizienz dauerhaft ersetzt werden muss. Ziel ist es, die Konzentration urämischer Giftstoffe unter die potenziell toxische Grenze zu senken, um eine urämische Intoxikation zu vermeiden.

11.1.1 Indikationen

► Merke. Generelle Indikationen für Nierenersatzverfahren sind:

- **A**zidosen/Alkalosen, die sich konservativ nicht mehr beherrschen lassen
- **E**lektrolytentgleisungen, insbesondere Hyperkaliämien bei eingeschränkter oder fehlender Ausscheidung
- **I**ntoxikation, z. B. bei Urämie oder durch Arzneimitteltoxine
- **O**verload (Überwässerung)
- **U**rämie (s. Tab. **I-9.2**).

Die Indikation zur Nierenersatztherapie besteht im Allgemeinen, wenn die eGFR auf < 10 ml/min absinkt, allgemeine Zeichen einer Urämie wie Juckreiz, Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit oder Erbrechen einsetzen oder zunehmen, sich schließlich Ödeme mit Diuretika immer schlechter ausschwemmen lassen und gleichzeitig Körpergewicht und Ödeme zunehmen. Harnstoffwerte per se eignen sich nicht zur Indikationsstellung der Nierenersatztherapie (sehr hohe Harnstoffwerte finden sich z. B. akutem prä- oder postrenalem Nierenversagen, Katabolie oder gastrointestinalen Blutungen).

Bei Diabetikern ließ sich zeigen, dass, sofern man eine Nierenersatzbehandlung bereits beginnt, bevor erste Urämiezeichen einsetzen, später weniger Komplikationen auftreten. Ein bemerkenswerter Befund, da die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit terminaler diabetischer Nephropathie immer noch bei 5 Jahren liegt und sich nur durch eine Nierentransplantation etwas weiter anheben lässt.

11.1.2 Physikalische Prinzipien

Semipermeable Membranen: Sie sind je nach Porengrößen nur für Teilchen bis zu einer bestimmten Größe bzw. Molekulargewicht durchlässig („klein“: z. B. Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin; „mittel“: Harnsäure, Glukose; „groß“: Albumin, β_2-Mikroglobulin).

Diffusion: Gelöste Stoffe bewegen sich von Bereichen hoher Konzentration zu Bereichen niedriger Konzentration, bis ein Ausgleich der Konzentrationen erreicht ist.

Ultrafiltration: Wasser wird infolge eines Druckgradienten durch eine Membran transportiert bzw. filtriert.

Konvektion: Gelöste Stoffe werden im Flüssigkeitsstrom durch eine Membran transportiert.

11.1 Nierenersatzverfahren

Nierenersatzverfahren werden eingesetzt, wenn die exkretorische Nierenfunktion entweder bei akutem Nierenversagen überbrückt oder bei chronischer Niereninsuffizienz dauerhaft ersetzt werden muss.

11.1.1 Indikationen

► Merke.

Die Indikation zur Nierenersatztherapie besteht im Allgemeinen bei: eGFR < 10 ml/min, allgemeinen Urämiezeichen und therapieresistenten Ödemen. Harnstoffwerte per se eignen sich nicht zur Indikationsstellung!

11.1.2 Physikalische Prinzipien

Zu den Prinzipien der Nierenersatzverfahren zählen:

- **semipermeable Membran**
- **Diffusion**
- **Ultrafiltration**
- **Konvektion**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

11.1.3 Dialyseformen

Es gibt zwei Dialysemethoden:
- **Hämodialyse** (extrakorporal)
- **Peritonealdialyse** (intrakorporal).

11.1.3 Dialyseformen

Es existieren grundsätzlich zwei Möglichkeiten, Patienten zu dialysieren:
- **Hämodialyse:** Blutwäsche mit der Maschine, sog. **extrakorporales** Verfahren (Abb. **I-11.1**)
- **Peritonealdialyse:** Blutwäsche über das Bauchfell, sog. **intrakorporales** Verfahren (Abb. **I-11.2**).

Im Jahr 1946 konnte zum ersten Mal ein Patient erfolgreich hämodialysiert werden. Allerdings bedurfte es noch vieler technischer Verbesserungen, bis dieses Behandlungsverfahren nicht mehr nur auf Notfälle beschränkt war. Seit 1965 wurde es möglich, regelmäßige Dialysebehandlung anzubieten. Erste Berichte über Peritonealdialyse stammen aus dem Ende des 18. Jahrhunderts aus England, 1923 konnte in Würzburg die erste klinische Peritonealdialyse durchgeführt werden, seit etwa 1945 fand sie dann immer breitere Anwendung.

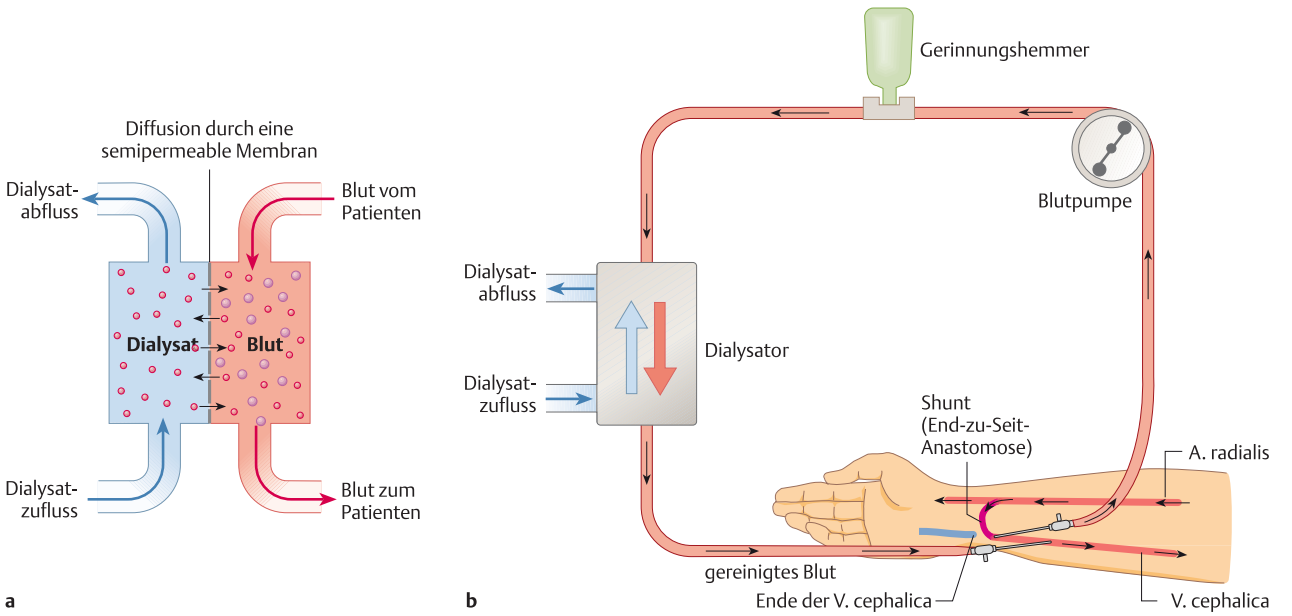
Hämodialyse

Prinzip: Bei der Hämodialyse erfolgt der Stoffaustausch durch **Diffusion** entlang eines osmotischen Gradienten (**Konzentrationsgradient**, Abb. **I-11.1**). Zum Ausgleich einer Hypervolämie kann über **Ultrafiltration** dem Blut Wasser entzogen werden (**Druckgradient**).

Hämodialyse

Prinzip: Bei der Hämodialyse erfolgt der Stoffaustausch nach dem Prinzip der **Diffusion** entlang eines osmotischen Gradienten (**Konzentrationsgradient**) über eine semipermeable Membran (Abb. **I-11.1**). In einem sog. Dialysator werden in feinen Hohlkapillaren das mit Urämietoxinen beladene Blut auf der Innenseite und die Austauschflüssigkeit (Dialysat) auf der Außenseite der Membran zusammengebracht. Um den Gradienten möglichst groß zu halten, werden Blut und Dialysatlösung in entgegengesetzter Richtung durch den Dialysator gepumpt (Gegenstromprinzip). Alle **niedermolekularen** und zum Teil auch mittelgroßen Moleküle, die wasserlöslich sind (Urotoxine, Elektrolyte), können nun aus dem Blut entlang des osmotischen Gradienten in die wässrige Dialysatflüssigkeit wandern, bis die Konzentration auf beiden Seiten der porösen Trennfläche gleich ist. Somit wird der größte Anteil der Urotoxine während der Hämodialyse entfernt und der Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt ausgeglichen. Zusätzlich kommt es im Rahmen der Ultrafiltration zu einem gewissen **konvektiven Transport** von zusätzlichen Stoffen (v. a. Elektrolyte). Auch eine Hypervolämie wird an der Dialyse über **Ultrafiltration** korrigiert. Dabei wird dem Blut über einen **Druckgradienten** Flüssigkeit entzogen.

I-11.1 Hämodialyse



a Prinzip der Hämodialyse: Das Blut wird außerhalb des Körpers entgiftet. Die semipermeable Membran des Dialysators besitzt Poren, die urotoxisch wirksame gelöste Stoffe bis zu einer bestimmten Größe (nieder-, z. T. auch hochmolekulare Proteine) durchlassen (selektive Diffusion).
b Ablauf einer Hämodialyse: Aus der Dialysekanüle in der V. cephalica wird das zu reinigende Blut mit einer Pumpe zum Dialysator (ca. 250 ml/min) befördert und auf dem Weg dorthin mit gerinnungshemmenden Mitteln versetzt. Im Dialysator findet der Stoffaustausch statt. Das gereinigte Blut wird anschließend über eine zweite Kanüle wieder dem Blutkreislauf des Patienten zugeführt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Indikationen und Kontraindikationen: Klare Kontraindikationen gegen die HD gibt es praktisch nicht. Eine klare Indikation für das Verfahren besteht aber **bei allen akuten Behandlungsnotwendigkeiten** (s. Merke-Kasten). Bei akuten Indikationen wird als Gefäßzugang i. d. R. ein doppellumiger venovenöser Zugang verwendet (Shaldon-Katheter). Die Peritonealdialyse (s. u.) kommt in erster Linie bei der chronischen Behandlung zum Einsatz.

Indikationen und Kontraindikationen: Es gibt keine klaren Kontraindikationen. Eine klare Indikation besteht **bei akuten Behandlungsnotwendigkeiten.**

Gefäßzugänge: Dialysiert wird in der Regel 3-mal pro Woche, im Rahmen der chronischen Nierenersatztherapie. Eine normale Vene verträgt ein so häufiges Punktieren nicht (Entzündung, Verklebung) und der periphere venöse Blutabfluss ist zu gering; Arterien der Extremitäten sind wiederum für eine Punktion zu schmal und liegen zu tief, auch ist der Blutfluss unter normalen Bedingungen zu gering. Deswegen wird für die Dialyse eine **arteriovenöse Fistel** idealerweise am Unterarm angelegt, deren venöser Schenkel regelmäßig punktiert werden kann. Meist wird die **A. radialis** am Handgelenk mit der benachbart verlaufenden **V. cephalica** anastomosiert (**Cimino-Fistel**, Abb. **I-11.1**). Der arterielle Druck weitet die Vene, durch den verminderten Widerstand nimmt der Blutfluss erheblich zu und die Venenwand hypertrophiert (Arterialisation der Vene), sodass der Shunt nach einigen Wochen für die Hämodialyse verwendet werden kann. Alternativ können auch arteriovenöse Fisteln am Oberarm (selten am Oberschenkel) angelegt werden.

Gefäßzugänge: Dialysiert wird i. d. R. 3-mal wöchentlich. Dafür wird am Unterarm idealerweise eine **arteriovenöse Fistel** angelegt. Meist wird die **Arteria radialis** mit der **Vena cephalica** anastomosiert (**Cimino-Fistel** Abb. **I-11.1**).

Antikoagulation: Um eine extrakorporale Gerinnung des Blutes während der Dialyse zu vermeiden, muss das Blut des Patienten antikoaguliert werden. Die Antikoagulation des Patienten erfolgt klassischerweise über Heparingabe ins Schlauchsystem der Maschine. Da das heparinisierte Blut in den Patienten zurückfließt, handelt es sich um eine **systemische Heparinisierung** des Patienten. Der Ort der Heparingabe ist dabei irrelevant.
Anders bei der **extrakorporalen Antikoagulation mit Citrat**, bei der nur der Extrakorporalkreislauf antikoaguliert wird. Nahe der Blutentnahmestelle wird die Citratlösung dem Blutschlauchsystem zugeführt, sodass durch die Bindung von Kalzium die Blutgerinnung verhindert werden kann. Kurz bevor das Blut in das Kreislaufsystem des Patienten zurückfließt, wird eine genau bilanzierte Menge Kalzium wieder zugesetzt. Somit wird nur im Schlauchsystem der Maschine und im Dialysator, nicht aber systemisch im Patienten selbst antikoaguliert. Dieses Antikoagulationsverfahren wird besonders bei Patienten mit Unverträglichkeit gegen Heparin eingesetzt.

Antikoagulation: Sie kann entweder über eine **Heparinisierierung des Patienten** oder eine extrakorporale Antikoagulation mit **Citrat** durchgeführt werden.

Dialysat: Es besteht aus **entmineralisertem Wasser**, das mit Azetat oder Bikarbonat versetzt wird, und **Elektrolyten** wie Natrium, Kalium und Kalzium in variabler Konzentration je nach Bedürfnissen des einzelnen Patienten. Dieses keimarme bzw. keimfreie Dialysat wird in einer Menge von 0,5 l/min durch den Dialysator gepumpt.

Dialysat: Es besteht aus **entmineralisertem Wasser** (versetzt mit Azetat oder Bikarbonat) und **Elektrolyten** (Natrium, Kalium, Kalzium) in variabler Konzentration.

Effektivität: Die Effektivität der chronisch intermittierenden Hämodialyse mit 3 Behandlungen pro Woche von je 4–5 Stunden kommt nicht annähernd an die „Blutreinigung" gesunder Nieren heran. Zwar zeigen moderne Dialysatoren bei einem Blutfluss von etwa 230 ml/min eine Harnstoff-Clearance von nahe 200 ml/min, was allerdings auf die Woche verteilt bei der angegebenen Behandlungszeit nur einer rechnerischen Harnstoff-Clearance von 14–18 ml/min entspricht und somit bestenfalls der Situation bei höhergradiger Niereninsuffizienz nahe kommt (s. auch Exkurs).

Effektivität: Sie kommt nicht annähernd an die „Blutreinigung" gesunder Nieren heran, sondern erreicht bestenfalls die Situation bei höhergradiger Niereninsuffizienz.

▶ Exkurs. **Harnstoff-Clearance:** Die Morbidität an der Dialyse korreliert mit der mittleren wöchentlichen Harnstoffkonzentration im Serum, wobei eine mittlere Konzentration von < 107 mg/dl günstig ist, die mit Behandlungsdauern von 4–5 Stunden erreicht wird. Die Harnstoff-Clearance durch die Dialyse lässt sich als Kt/V angegeben. K steht hierbei für die Harnstoff-Clearance pro Zeiteinheit und t für die Behandlungszeit, V für das Harnstoffverteilungsvolumen, das ca. 60 % des Körpergewichts entspricht. K x t entspricht somit der Harnstoff-Clearance pro Dialysebehandlung. Das Kt/V jeder einzelnen Dialyse soll > 1,2 sein.
Zur näherungsweisen Bestimmung des Kt/V ist letztlich nur eine Harnstoffbestimmung vor und eine nach der Dialysebehandlung ausreichend (Details s. Lehrbücher der Nephrologie).

▶ Exkurs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Exkurs.

► Exkurs. **Gefäßprobleme:** Bei Gefäßproblemen können arteriovenöse Fisteln über **Kunststoffprothesen** geschaffen werden, indem diese zwischen ein arterielles und venöses Gefäß (z. B. am Arm) eingesetzt werden. Diese Gefäßprothesen enthalten Mikroporen, in die das Bindegewebe einwachsen kann. Als **temporärer Gefäßzugang** – wenn nicht auf die Shunt-Ausreifung gewartet werden kann oder nur eine Dialyse für gewisse Zeit nötig erscheint – werden meist 2-lumige Katheter (Shaldon-Katheter) über die Vv. subclaviae jugulares internae oder femorales in die V. cava eingeführt. Bei fehlenden Shuntmöglichkeiten werden auch permanente Katheter verwendet.
Kapillarmembranen: Neben Kapillarmembranen aus Zelluloseverbindungen werden heute auch Kapillarmembranen aus Material wie z. B. Polysulfon oder Polyamid verwendet. Diese weisen eine größere Porengröße auf, es kommt zu einer besseren Clearance höhermolekularer Substanzen (z. B. β_2-Mikroglobulin). Dieser Vorteil wird aber mit einer im Vergleich zu anderen Dialysatoren sehr hohen Ultrafiltration (bis ca. 5 l/h) erkauft, eine zusätzliche programmierbare und exakte Volumensteuerung über die Dialysemaschine wird dringend erforderlich. Der Gewinn dieser Dialysatoren besteht in einer verstärkten Blutentgiftung, sodass sich für den Patienten theoretisch kürzere Dialysezeiten ergeben.

Komplikationen: Zu den häufigsten Komplikationen bei der Hämodialyse zählen **Blutdruckabfälle**, **Shunt-Probleme** und das **Dysäquilibrium-Syndrom.**

Komplikationen: Die häufigste Komplikation bei der Hämodialysebehandlung sind **Blutdruckabfälle**, die in erster Linie durch hohe Ultrafiltrationsraten bedingt sind, wenn sich der Patient nicht an seine Trinkmengenbegrenzung hält.
Shunt-Probleme, im schlimmsten Falle der Shunt-Verschluss, sind ebenfalls relevante klinische Probleme, besonders bei Patienten, die eine schlechte Gefäßqualität (Diabetiker!) aufweisen.
Besonders bei Einleitung der Dialysebehandlung muss darauf geachtet werden, dass während der ersten 3 Behandlungen die Dialysedauer schrittweise auf 4 Stunden gesteigert wird, um größere **Osmolalitätsverschiebungen** zu vermeiden. Ansonsten kann es zu einem **Dysäquilibrium-Syndrom** kommen, das in erster Linie durch neurologische Symptome gekennzeichnet ist. Dies wird heute nur noch sehr selten beobachtet.

► Exkurs.

► Exkurs. **Die Dialyse kommt zum Patienten:** Alle modernen Dialyseverfahren haben den Nachteil, dass sie technisch relativ kompliziert ausfallen, aufwendiger technischer Installationen bedürfen sowie sehr gut geschultes Personal verlangen.
Ursprünglich gab es viel einfacher gebaute Dialysemaschinen, die leichter zu bedienen waren: In einem großen **Tank** wurde die Dialysierflüssigkeit vorgemischt. Eine Pumpe förderte diese Flüssigkeit aus dem Tank über den Dialysator wieder zurück in den Tank. Unglücklicherweise wurden dadurch frische und gebrauchte Dialysierflüssigkeit kontinuierlich vermengt.
Mittlerweile gelang es, ein **mobiles Dialysegerät** (GENIUS-Therapiesystem) zu entwickeln, das die Vorteile eines solchen Tanksystems nutzt, aber seine früheren Nachteile umgeht. Während der Dialyse wird dabei frische Dialysierflüssigkeit über ein Verteilerrohr aus dem oberen Teil eines Glastankes abgepumpt. Sie fließt durch den Dialysator, um darauf in den unteren Teil des Glastankes zurückgeleitet zu werden. Da sich frische und gebrauchte Dialyseflüssigkeit in Dichte und Temperatur unterscheiden, sammelt sich die gebrauchte Lösung unter der frischen Dialysierflüssigkeit, sodass beide voneinander getrennt bleiben.
Diese Geräte erweisen sich besonders auf Intensivstationen als große Hilfe, da mit ihnen alle modernen Dialyseverfahren durchgeführt werden können, ohne dass schwer kranke Patienten auf speziell eingerichtete Dialysestationen verlegt werden müssten. Es lassen sich somit auch größere diagnostische und/oder therapeutische Eingriffe zum Wohle der Patienten planen, ohne besondere Rücksicht auf die Nierenersatztherapie nehmen zu müssen.

Peritonealdialyse/CAPD

Prinzip: Bei der Peritonealdialyse (PD) dient das Peritoneum als semipermeable Membran. Der Stofftransport erfolgt durch **Diffusion** entlang eines Konzentrationsgradienten, der durch Glukoselösungen aufgebaut wird (Abb. **I-11.2**).

Peritonealdialyse/CAPD

Prinzip: Bei der Peritonealdialyse (PD, Bauchfelldialyse, CAPD/continuous ambulatory peritoneal dialysis) dient das Peritoneum als biologische semipermeable Membran. Das Bauchfell ist gut durchblutet und hat eine Austauschoberfläche von 1–2 m^2. Der Stofftransport erfolgt durch **Diffusion** entlang eines Konzentrationsgradienten. Dieser wird durch Glukoselösungen unterschiedlicher Osmolarität aufgebaut, die über einen Katheter in die Bauchhöhle eingebracht und wieder abgelassen werden (Abb. **I-11.2**). Das Blutkompartiment wird durch das peritoneale Kapillarbett repräsentiert. Das Peritoneum besitzt andere Permeabilitätscharakteristika als künstliche Dialysemembranen. Im Vergleich zur konventionellen Hämodialyse werden kleinmolekulare Substanzen wie Harnstoff oder Kreatinin schlechter eliminiert, **größere Moleküle** dagegen besser entfernt. Auch große Eiweißmoleküle können die Peritonealmembran passieren, sodass die PD immer mit einem **Eiweißverlust** einhergeht, der bei der CAPD ca. 8–10 g/d beträgt.

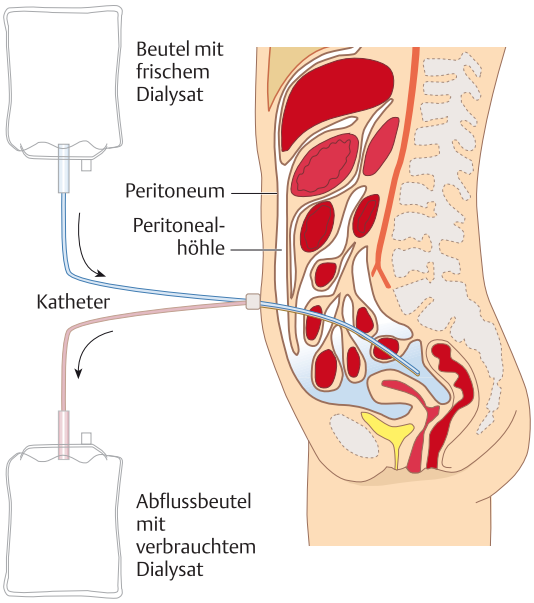
► Merke.

► Merke. Da urämische Toxine bei PD schlechter entfernt werden, muss die Behandlung **täglich** erfolgen, die Hämodialyse dagegen ist nur 3-mal wöchentlich erforderlich, um eine gleiche Effizienz zu erzielen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-11.2 Peritonealdialyse (Bauchfelldialyse)



Das frische Dialysat wird über einen Katheter in die Bauchhöhle eingelassen. Dort findet der Stoffaustausch zwischen Dialysat und Blutkompartiment (peritoneales Kapillarbett) statt. Das Peritoneum dient dabei als semipermeable Membran, sodass der Stofftransport über das Peritoneum längs eines Konzentrationsgradienten erfolgen kann. Nach 4–6 h wird die Dialyseflüssigkeit abgelassen und wieder frisches Dialysat zugeführt. Dies wird täglich 3–4 × wiederholt.

I-11.2

Indikationen und Kontraindikationen: Indiziert ist die PD v. a. bei Patienten, die **keine Shunt-Möglichkeiten** bieten, sei es aufgrund der Gefäßqualität oder bei höhergradiger Herzinsuffizienz, wenn die zusätzliche Volumenbelastung dem Kreislauf nicht zuzumuten ist. Ansonsten kommt das Verfahren besonders für sehr selbstständige Patienten infrage. **Kontraindiziert** ist es in der Regel bei Patienten, die mehrfach an der Bauchhöhle operiert wurden und bei denen **ausgeprägte Verwachsungen** der Bauchhöhle bestehen, die an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen leiden oder bei Patienten, die nicht in der Lage sind, das Verfahren selbst durchzuführen.

Indikationen und Kontraindikationen: Indiziert ist die PD bei **fehlenden Shunt-Möglichkeiten**. Ansonsten kommt das Verfahren besonders für sehr selbstständige Patienten infrage. **Kontraindiziert** ist es nach Bauchhöhlenoperationen mit **ausgeprägten Verwachsungen** und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Katheterzugänge: Für die PD muss operativ ein dauerhafter Zugang zur Bauchhöhle geschaffen werden. Ein Katheter wird über einen subkutanen Tunnel in die Peritonealhöhle so implantiert, dass die Spitze im kleinen Becken zu liegen kommt. Für das Dialysat werden flexible Kunststoffbeutel benutzt, die mit unterschiedlichen Volumina (1,5–2,5 l) sowie verschiedenen Glukosekonzentrationen (1,36–4,25 %) angeboten werden.

Katheterzugänge: Für die PD muss operativ ein Dauerkatheter gelegt werden, dessen Spitze im kleinen Becken zu liegen kommt.

Formen:

- **CAPD (kontinuierliche ambulante PD):** Täglich werden 3–5-mal 1,5–2 l Dialysat über den Peritonealkatheter in die Bauchhöhle geleitet und nach 4–6 Stunden wieder abgelassen. Der Austausch der Beutel erfolgt dabei **manuell** (i. d. R. 3–4-mal tgl.; Verweildauer des Dialysats: 3–4 h) und 1-mal vor dem Zubettgehen (Verweildauer 8–10 h). So ergibt sich eine **kontinuierliche** Behandlung, die lediglich durch die Wechselphasen unterbrochen wird. Zu Beginn der Behandlung bleibt der Patient ein paar Tage stationär im Krankenhaus. In dieser Zeit erlernt der Patient den Umgang mit der PD, damit er sie später selbstständig ohne fremde Hilfe zu Hause vornehmen kann. Dies bedeutet für den Patienten eine sehr viel größere Unabhängigkeit als bei der Hämodialyse, dennoch muss er sich regelmäßig bei seinem Nephrologen vorstellen.
- **NIPD (nächtliche intermittierende PD):** Mithilfe eines **vollautomatischen** Gerätes (sog. Cycler) werden 3–4 Dialysateinläufe pro Nacht programmiert durchgeführt. Diese Modifikation kann bei manchen Patienten vorteilhaft sein und zu einer Verbesserung der Effektivität der Bauchfelldialyse beitragen. (Weitere Formen der Cycler-basierten PD s. Lehrbücher der Nephrologie)

Formen:

- **CAPD:** Täglich werden 3–5-mal 1,5–2 l Dialysat über den Peritonealkatheter in die Bauchhöhle geleitet und nach 4–6 Stunden wieder abgelassen. Der Austausch der Beutel erfolgt dabei **manuell**.

- **NIPD:** Diese **vollautomatisierte** Variante führt 3–4 Dialysateinläufe pro Nacht durch.

Komplikationen: Als gefährlichste Komplikation muss die **Peritonitis** angesehen werden. Sie ist auf bakterielle Kontaminationen der Konnektionsstellen während des Wechsels der Dialysatbeutel zurückzuführen. Wenn sich das Dialysat trübt (> 100 Leukozyten/µl), Patienten über diffuse abdominale Schmerzen klagen oder Fieber bemerken, lässt sich die Diagnose einer Peritonitis frühzeitig stellen. Häufige

Komplikationen: Am gefährlichsten ist die **Peritonitis**, die auf bakterielle Kontaminationen der Konnektionsstellen zurückzuführen ist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Weitere Komplikationen sind **Infektionen der Katheteraustrittsstelle** und des **subkutanen Tunnels** sowie Lageveränderungen des Katheters im Bauchraum.

Erreger sind **Staphylococcus epidermidis** (Peritonitis mild und kurz dauernd) und **Staphylococcus aureus** (Peritonitis schwer, prolongierter Verlauf, Neigung zu Abszessbildung). Bei Peritonitiden durch Pseudomonas- oder Pilzinfektionen muss der Katheter explantiert werden. Antibiotika oder Antimykotika werden dem Dialysat zugesetzt, systemisch oder oral verabreicht, Letzeres besonders dann, wenn der Katheter entfernt werden musste. Treten Peritonitiden gehäuft in kurzen Abständen auf, bleibt nur der Wechsel zur Hämodialyse.

Weitere Komplikationen sind **Infektionen der Katheteraustrittsstelle** und des **subkutanen Tunnels** sowie Lageveränderungen des Katheters im Bauchraum, sodass Ein- und Auslaufgeschwindigkeiten nachlassen. Geht die Ultrafiltration – insbesondere nach rezidivierenden Peritonitiden – zurück, muss dies mit höherprozentigen Glukoselösungen kompensiert werden.

Hämofiltration

Prinzip: Bei der Hämofiltration erfolgt der Stoffaustausch nach dem Prinzip der Konvektion **(Ultrafiltration)** über eine semipermeable Membran. Die hohen Filtrationsmengen müssen durch entsprechende **Elektrolytlösungen** ersetzt werden (Abb. **I-11.3**).

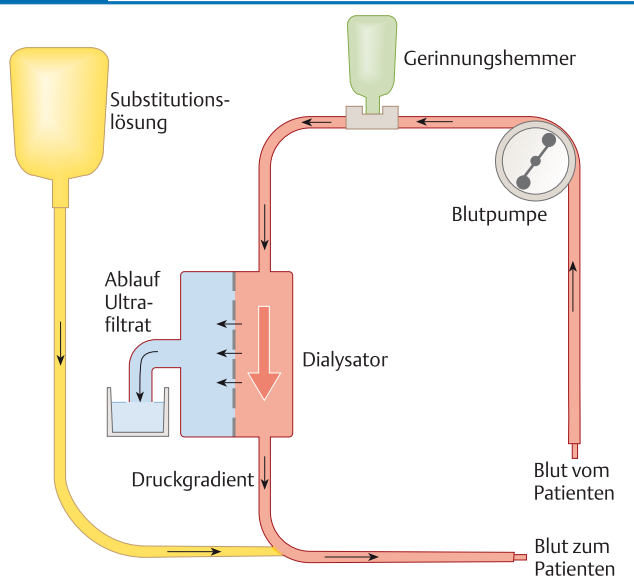
Hämofiltration

Prinzip: Im Gegensatz zur Hämodialysebehandlung werden bei der Hämofiltration die im Plasmawasser gelösten Bestandteile ausschließlich durch **Konvektion** (**Ultrafiltration**) über eine semipermeable Membran (großporig) in das Filtratkompartiment des Dialysators transportiert (Abb. **I-11.3**). Die Hämofiltration erweist sich dabei gegenüber der Hämodialyse als weniger effektiv, wenn es darum geht, kleinmolekulare Retentionsprodukte wie Harnstoff zu entfernen, aber effizienter, wenn dem Blut **höhermolekulare** Substanzen entzogen werden sollen. Da hohe Flüssigkeitsmengen abgefiltert werden, die eine Entgiftung über reine Konvektion erst ermöglichen, müssen diese durch entsprechende **Elektrolytlösungen** (ungefähr 20–30 l/d) ersetzt werden. Auf diese Weise lässt sich ein komplikationsarmer Flüssigkeitsentzug durchführen, besonders, wenn über einen langen Zeitraum hämofiltriert und die entzogene Flüssigkeitsmenge nur zum Teil reinfundiert wird.

Bedeutung: Der **Vorteil** gegenüber der Hämodialyse liegt in einer schonenderen Entwässerung.

Bedeutung: Der **Vorteil** der Hämofiltration liegt darin, dass sich Überwässerungen schonender behandeln lassen als über Hämodialyse, ohne dass dies zulasten der Entgiftung ginge. Sie wird somit **bei kreislaufinstabilen Intensivpatienten mit Oligo-/Anurie** als Therapie der Wahl angesehen. Die geringere Clearance niedermolekularer Urotoxine lässt sich durch lange Laufzeiten über 24 h ausgleichen, die zusätzlich die Möglichkeit bieten, dass die besondere Stärke der Hämofiltration, eine schonende Entwässerung, voll zum Tragen kommt.

I-11.3 **Hämofiltration**



Da nur Konvektion/Ultrafiltration als Entgiftungs- und Entwässerungsprinzip zum Tragen kommt, wird über den Dialysator eine beträchtliche Flüssigkeitsmenge abgepresst, die ersetzt werden muss.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Hämodiafiltration

Prinzip: Bei diesem Verfahren werden Hämodialyse und Hämofiltration kombiniert, um die Vorteile von **Diffusion** und **Konvektion** in der apparativen Urämiebehandlung zu vereinen. Technisch wird dies über eine Dialyse mit sehr hoher Ultrafiltrationsrate und entsprechender Substitution erreicht.

Bedeutung: Diese Methode wird nur in einzelnen Fällen angewendet, da materieller Aufwand und Kosten recht hoch liegen. Es gibt bislang auch noch keinen klaren Beleg dafür, dass die Hämodiafiltration im Vergleich zu Hämodialyse, Morbidität und Mortalität senkt.

▶ Merke. Die **kumulative Dialysezeit** scheint mehr noch als die Wahl spezieller Membranmaterialien oder Behandlungsverfahren für die Prognose des Patienten entscheidend zu sein. Vereinfacht lässt sich sagen: „Dialysezeit ist Lebenszeit."

Hämoperfusion

Verfahren, das bei **Intoxikationen** eingesetzt wird, die sich so schwer gestalten, dass die Gifte weder schnell genug durch die Nieren ausgeschieden noch von der Leber verstoffwechselt werden können. Die dann durchzuführende Detoxikationen wird als Hämoperfusion bezeichnet.

Prinzip: Ein doppellumiger Dialysekatheter wird in die V. iugularis oder subclavia gelegt und der Patient an einen Extrakorporalkreislauf angeschlossen, um das Blut über eine Hämoperfusionskapsel zu leiten. Ziel der Behandlung ist die möglichst rasche Elimination toxischer Substanzen durch Adsorption an Aktivkohle oder Kunstharz in der Hämoperfusionskapsel.
Nachteil: hoher Heparinbedarf. Zu den Komplikationen zählen v. a. Thrombozytopenien durch mechanische Schädigung der Blutplättchen.

Plasmaseparation

▶ Synonym. Plasmaaustausch, Plasmapherese, Plasmafiltration.

Auch die Plasmaseparation ermöglicht – wie die Hämoperfusion –, Stoffe aus dem Blut zu eliminieren, die so physiologischerweise weder Nieren noch Leber entfernen könnten: Insbesondere proteingebundene Toxine, pathologische Antikörper oder Bestandteile des Gerinnungssystems oder Hemmkörper des Gerinnungssystems.

Prinzip: Patienteneigenes Plasma wird über eine großporige Membran gegen eine eiweißhaltige Substitutionslösung (Humanalbumin oder Frischplasmen) ausgetauscht, um auf diesem Wege pathologische Proteine oder proteingebundene Substanzen aus dem Patientenplasma zu entfernen (grundsätzlich ähnliche Technik wie HF).
Indikationen sind z. B. das Goodpasture-Syndrom, schwere Verlaufsformen des Morbus Wegener oder des systemischen Lupus erythematodes (SLE) oder eine Hemmkörper-Hämophilie (Entfernung von Antikörpern), wobei die Entscheidung zur Plasmapherese immer individuell gefällt werden muss.
Nachteil dieses Verfahrens: pro Behandlung müssen 2–4 l Patientenplasma verworfen werden; die Substitution durch Frischplasma ist ebenfalls problematisch: Gefahr der Infektionsübertragung, allergische Reaktionen.

Immunadsorption

Prinzip: Bei diesem Verfahren ist, im Gegensatz zur Plasmaseparation (S. 989), keine Substitution von Eiweißlösungen nötig. Zirkulierende Antikörper, Immunkomplexe und Alloantikörper werden über polyklonale Antikörper gegen leichte und schwere Ketten von Immunglobulinen eliminiert. Diese adsorbieren reversibel Immunglobuline (ca. 70–80 %) aller Klassen. Um einen Rebound der Antikörpersynthese zu blockieren und Infektionskomplikationen vorzubeugen, werden am Ende jedes Behandlungszyklus Immunglobuline substituiert. Die Behandlung kann über periphere Venen durchgeführt werden.
Die **Indikationen** entsprechen weitgehend denen des Plasmaaustausches.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hämodiafiltration

Prinzip: Bei diesem Verfahren werden Hämodialyse und Hämofiltration kombiniert (**Diffusion** und **Konvektion**).

Bedeutung: Diese Methode wird nur in einzelnen Fällen angewendet (hoher materieller Aufwand und Kosten).

▶ Merke.

Hämoperfusion

Die Hämoperfusion wird bei schweren Intoxikationen eingesetzt.

Prinzip: Über einen Dialysekatheter wird der Patient an einen Extrakorporalkreislauf angeschlossen. Toxine werden durch Adsorption an Aktivkohle oder Kunstharz eliminiert.
Nachteil: hoher Heparinbedarf.

Plasmaseparation

▶ Synonym.

Proteingebundene Toxine, Antikörper oder Bestandteile des Gerinnungssystems können durch Plasmaseparation eliminiert werden.

Prinzip: Patienteneigenes Plasma wird über eine Membran gegen eine eiweißhaltige Lösung ausgetauscht.

Indikationen sind z. B. Goodpasture-Syndrom, Morbus Wegener, SLE oder eine Entfernung von Antikörpern.

Nachteil: 2–4 l Plasma werden verworfen; Gefahr der Infektionsübertragung bei Gebrauch von Frischplasma.

Immunadsorption

Prinzip: Zirkulierende Immunglobuline werden über polyklonale Antikörper eliminiert. Die Behandlung wird über periphere Venen durchgeführt.
Die **Indikationen** entsprechen denen des Plasmaaustausches.

Lipidapherese

Bei **homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** kann LDL über Immunadsorption entfernt werden.

Bei Personen mit **homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** und bei einem ausgewählten Patientengut mit ausgeprägter heterozygoter Fettstoffwechselentgleisung kann die Prognose über **LDL-Apherese** verbessert werden. LDL lässt sich aus dem Kreislauf über Immunadsorptionsverfahren entfernen. Auch diese Behandlung läuft über periphere venöse Gefäße.

11.2 Nierentransplantation (NTX)

In Deutschland stehen etwa **10 000 Dialysepatienten auf der Warteliste** für eine Nierentransplantation. Ungefähr doppelt so viele Patienten leben mit einer funktionsfähigen Transplantatniere. Die Schere zwischen Organbedarf und -angebot wird leider immer größer, da einerseits die Zahl der Patienten steigt, die auf eine Transplantation warten, andererseits aber trotz vieler Aufklärungskampagnen die Bereitschaft in der Bevölkerung zur Organspende zu gering ist.

Die Nierentransplantation kann erfolgen als

- **postmortale** Organspende (von einem verstorbenen Spender)
- **Lebendspende**.

Nierentransplantationen erfolgen als **postmortale** oder als **Lebendspende**.

► Merke. Das am **häufigsten transplantierte Organ** ist die **Niere** (gefolgt von Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse und Lunge). 2010 wurden 2272 postmortale Nierentransplantationen und ca. 560 Lebendspenden durchgeführt.

11.2.1 Vorbereitung auf die Transplantation

Siehe Tab. **I-11.1**.

Vor der Aufnahme in die Warteliste zur Transplantation müssen verschiedene Voruntersuchungen durchgeführt werden (Tab. **I-11.1**). Ziel ist es, besondere Probleme der Patienten im Vorfeld zu erkennen.

I-11.1 Untersuchungen vor Aufnahme auf die Transplantationsliste

- **körperliche Untersuchung,** einschließlich **Prostatauntersuchung** bei Männern mit PSA-Bestimmung (bei älteren Patienten wird ein Ultraschall der Prostata empfohlen) und **gynäkologischer Untersuchung** bei Frauen
- **Laborwerte** (BB, Gerinnung, Laborchemie, serologische und virologische Untersuchungen)
- **Urinuntersuchungen**
- **Lungenfunktionstest** (ab 50. LJ)
- **urologische Untersuchung** von Harnblase und Harnwegen
- **Darmspiegelung** (bei Patienten > 50 Jahre).
- **bildgebende Untersuchungen:**
  - **EKG und Belastungs-EKG,** Echokardiogramm (in besonderen Risikofällen wird ein pharmakologisches Stressechokardiogramm oder eine Herzkatheteruntersuchung empfohlen)
  - **Dopplersonografie** der extrakranialen Hirnarterien und der Bein- und Beckenarterien
  - **Röntgen-Übersichtsaufnahme** von Lunge und Becken
  - **Ultraschalluntersuchung** der Bauchorgane und des Herzens
  - **Mammografie** (bei Frauen > 50 Jahre)
- **verschiedene Facharztuntersuchungen (Zahnarzt, Hals-Nasen-Ohrenarzt, Augen- und Hautarzt).**

Bei einer Lebendnierenspende werden die genannten **Untersuchungen** auch für den **Spender** nötig.

Relative und **absolute Kontraindikationen** einer Nierentransplantation sind in Tab. **I-11.2** zusammengefasst.

Wird eine Lebendnierenspende angestrebt, werden die genannten **Untersuchungen** auch für den **Spender** nötig. Er darf durch die Explantation einer seiner Nieren keinerlei gesundheitliche Nachteile haben.

Für einzelne Patienten kann sich das Risiko einer Operation oder der immunsuppressiven Therapie als zu hoch erweisen. Besondere Bedeutung kommt dabei der kardiovaskulären Risikoeinschätzung zu. **Relative** und **absolute Kontraindikationen** einer Nierentransplantation sind in Tab. **I-11.2** zusammengefasst.

I-11.2 Kontraindikationen für eine Nierentransplantation

relative Kontraindikationen	absolute Kontraindikationen
▪ Alter > 65 Jahre	▪ unkontrolliertes Malignom
▪ Diabetiker	▪ nicht oder nicht ausreichend behandelte HIV-Erkrankung
▪ bekannte koronare Herzerkrankung (KHK)	▪ nicht kontrollierte systemische Infektionen
▪ periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK Stadium ≥ IIb)	▪ Leiden, deren Lebenserwartung < 2 Jahre liegt.
▪ Wandbewegungsstörungen in der Echokardiografie.	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Für die Nierentransplantation gibt es heute **keine feste Altersgrenze** mehr, obgleich natürlich das Risiko und die Komplikationsrate mit zunehmendem Alter ansteigen. Für Patienten > 65 Jahren entwickelte Eurotransplant (Vermittlungsstelle für Organspenden) 1999 ein spezielles Transplantationsprogramm (Eurotransplant Senior Programm abgekürzt: ESP), das Nieren von älteren Spendern lokal (kurze Ischämiezeiten nach Organentnahme!) Nierenkranken > 65 Jahren zuteilt.

Konnten alle Voruntersuchungen abgeschlossen werden und sprechen keinerlei Gründe gegen eine Transplantation, sollte der Patient noch einmal abschließend über alle **Vorteile** und **Risiken** der geplanten Transplantation aufgeklärt werden. Schließlich wird er bei Eurotransplant gemeldet, die ihn am Zuteilungsverfahren für gemeldete Spendernieren beteiligt (einen anderen Weg, nierentransplantiert zu werden, gibt es in Deutschland nicht!). Kommt es später zu einem Nierenangebot, sollte der Patient auch über die Qualität des Spenderorgans informiert werden.

Die durchschnittliche **Wartezeit** auf eine Transplantatniere liegt derzeit zwischen **4 und 5 Jahren**. Währenddessen müssen in 6–12-monatigen Abständen **Nachuntersuchungen** vorgenommen werden, die insbesondere Kontrolluntersuchungen des Herz-Kreislauf-Systems, aber auch die bakterielle und virale Diagnostik einschließen sollten. Wichtig ist außerdem, dass der Patient während der Wartezeit schnell erreicht werden kann oder sich bei längerer Abwesenheit beim Transplantationszentrum abmeldet.

Für die Nierentransplantation gibt es heute **keine feste Altersgrenze** mehr.

Spricht nichts gegen eine Transplantation, wird der Patient über alle **Vorteile** und **Risiken** der geplanten Transplantation aufgeklärt. Schließlich wird er bei Eurotransplant gemeldet, die ihn am Zuteilungsverfahren für gemeldete Spendernieren beteiligt.

Während der **Wartezeit** (ca. 4–5 Jahre) müssen in regelmäßigen Abständen **Nachuntersuchungen** vorgenommen werden (Herz, Kreislauf, bakterielle und virale Diagnostik).

11.2.2 Vermittlung einer Spenderniere

Eurotransplant ist die Vermittlungsstelle für Organspenden in den Benelux-Ländern, Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien. Sobald eine mögliche Spenderniere gemeldet wird, beginnt über ein Computerprogramm nach einem strikt festgelegten Auswahlprozess die Suche nach einem möglichen Empfänger. In der Datenbank von Eurotransplant werden wichtige Merkmale von Spender und Empfänger miteinander verglichen, um die Verträglichkeit festzustellen. Alle organisatorischen Aufgaben werden in Deutschland von der **DSO** (Deutsche Stiftung Organtransplantation) wahrgenommen bzw. über diese vermittelt (im Übrigen werden auch Spendermeldungen über die DSO abgewickelt). Das zuständige Transplantationszentrum entscheidet dann, nachdem alle medizinisch relevanten Aspekte berücksichtigt wurden, ob das angebotene Organ für einen Patienten geeignet ist.

Die wichtigsten Faktoren im Auswahlprozess zwischen dem Spenderorgan und dem möglichen Empfänger sind:

- die **Blutgruppen** (AB0-Blutgruppensystem)
- die **HLA-**Gewebemerkmale
- das **Crossmatch**.

Siehe auch Kap. „Immunologie“ (S. 1327).

11.2.2 Vermittlung einer Spenderniere

Eurotransplant ist die Vermittlungsstelle für Organspenden in den Benelux-Ländern, Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien.

Die wichtigsten Faktoren für die Auswahl eines Spenderorgans sind:

- **Blutgruppen**
- **HLA-**Gewebemerkmale
- **Crossmatch**.

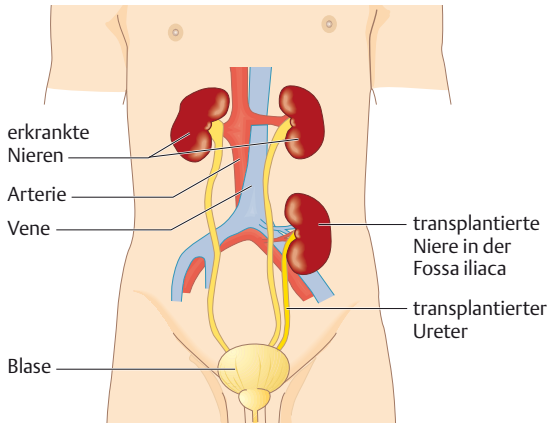
11.2.3 Implantation der Spenderniere

Die Verpflanzung der Transplantatniere erfolgt nicht an die Stelle der erkrankten Nieren, sondern in die rechte oder linke **Leistenregion** (**Fossa iliaca**, Abb. **I-11.4**). Die erkrankten Nieren verbleiben in der Regel in situ, es sei denn, große Zystennieren

11.2.3 Implantation der Spenderniere

Die Transplantatniere wird in die **Fossa iliaca** eingepflanzt, die erkrankten Nieren verbleiben in der Regel in situ (Abb. **I-11.4**).

I-11.4 Lage einer Transplantatniere in der Fossa iliaca



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

hätten sich bis in das kleine Becken ausgedehnt. Der Vorteil der Implantation in die Fossa iliaca liegt in dem für den Operateur günstigen Zugangsweg zu den großen Gefäßen der Beckenregion. Diese Technik hat sich über Jahrzehnte bewährt und wird heute weltweit angewandt.

11.2.4 Immunsuppression

Phasen der immunsuppressiven Therapie

Von der **Induktionstherapie** innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation wird die **langfristige Erhaltungstherapie** mit deutlich reduzierten Dosen immunmodulatorischer Medikamente unterschieden.

Unmittelbar mit Beginn oder sofort nach der Transplantation (Initialphase) erhalten die Patienten zunächst hohe Dosen an meist **3 verschiedenen Immunsuppressiva**, die nach festen Vorgaben über das 1. Jahr reduziert werden (von den Transplantationszentren bisher nicht einheitlich gehandhabt): Ein Grundprinzip der immunsuppressiven Therapie besagt, dass in der Anfangsphase nach der Transplantation intensiver behandelt werden muss, da das Risiko einer Abstoßung in den ersten 3–6 Monaten statistisch gesehen am höchsten ist.

Von der **Induktionstherapie** innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation wird die **langfristige Erhaltungstherapie** mit deutlich reduzierten Dosen immunmodulatorischer Medikamente unterschieden.

Immunsuppressiva

Die folgenden Immunsuppressiva werden mindesten als 3-Kombinationen verordnet:
- **Kortikosteroide**
- **Calcineurin-Inhibitoren:** Ciclosporin, Tacrolimus
- **Antimetaboliten:** Mycophenolatmofetil, Azathioprin
- **Proliferationssignal-Hemmer** (mTOR-Inhibitoren): Rapamycin, Sirolimus
- **Kostimulationsblockade:** Belatacept.

Die folgenden Immunsuppressiva werden je nach erforderlicher Unterdrückung des Immunsystems (stärker bei präformierten Antikörpern, Zweittransplantationen, AB0-Unverträglichkeit oder kombinierten Nieren-Pankreas-Transplatationen sowie schweren Abstoßungsepisoden) mindesten als 3-Kombinationen verordnet:
- **Kortikosteroide:** Diese Substanzen hemmen die Synthese von Zytokinen, die bei der Aktivierung von Lymphozyten beteiligt sind, verhindern die Entwicklung der Monozyten zu Makrophagen und erschweren die Migrations- und Phagozytosefähigkeit der Makrophagen. Kortikosteroide unterdrücken das Immunsystem damit sehr **stark**, aber auch **unspezifisch**. Da diese Stoffe für Bluthochdruck, Posttransplant-Diabetes, verstärkte Koronarsklerose und Osteoporose verantwortlich gemacht werden, möchte man Kortikoide inzwischen so eingeschränkt wie möglich nach Transplantation einsetzen. Diesen Bestrebungen stehen epidemiologische Daten entgegen, die zeigen, dass ein Langzeitüberleben von Nierentransplantaten unter dauerhafter Kortikoidtherapie signifikant besser zu sein scheint als bei Patienten, die frühzeitig ohne Kortikoide weiterbehandelt wurden.
- **Calcineurin-Inhibitoren** (Ciclosporin, Tacrolimus): **Calcineurin** – ein Second-Messenger antigenpräsentierender Lymphozyten – reguliert die Bildung von Zytokinen wie Interleukine, TNF-α oder Interferon-γ in diesen Zellen. **Ciclosporin** führt zu Sympathikusexzitation und Bluthochdruck. Diese Schwierigkeiten sind bei **Tacrolimus** geringer, das zudem bessere immunsuppressive Eigenschaften zeigt; leider ist dieses Medikament stärker diabetogen. Ciclosporin und Tacrolimus wirken **nephrotoxisch**, weshalb die Verordnung dieser Medikamente bei Nierentransplantierten in den letzten Jahren eingeschränkt wurde.
- **Antimetabolite** wie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin: **Mycophenolatmofetil** hemmt die Bildung von Guanosin, wodurch die Proliferation von T- und B-Lymphozyten unterdrückt wird. **Azathioprin** verhindert die Bildung von DNA und RNA. Daraufhin können sich T- und B-Zellen nicht mehr so gut vermehren, sodass eine Abstoßungsreaktion verhindert werden kann.
- **Proliferationssignal-Hemmer** (mTOR-Inhibitoren) wie Rapamycin, Sirolimus. mTOR (mammalian Target of Rapamycin) kontrolliert intrazelluäre Signalwege, die für das Zellwachstum und den Zellzyklus wichtig sind. Ein Vorteil von **Rapamycin** gegenüber anderen immunsuppressiven Medikamenten schien zunächst, dass sich weniger Tumoren nach Transplantation entwickeln. Diese Annahme ließ sich aber nicht bestätigen. Rapamycin wirkt antiangiogenetisch und antiproliferativ. Somit besteht unmittelbar nach einer Tansplantation die Gefahr von Wundheilungsstörungen.
- **Kostimulationsblockade** mit **Belatacept**: T-Zellen werden über 2 Signale stimuliert: Zum einen über eine Interaktion zwischen dem T-Zell-Rezeptor und einem Antigen (MHC-Klasse-II-Molekül); zum anderen über Immunglobuline, TNF-Rezeptoren und Zytokinrezeptoren. Erst beide Signale zusammen führen zu einer

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Vermehrung sowie Ausreifung von T-Zellen. Eine Blockierung des zweiten Signals verhindert die Proliferation von T-Zellen, die nicht mehr ausreichend auf einen wiederholten Antigenkontakt reagieren können. Diesen Mechnanismus nutzt man neuerdings nicht mehr nur in der Rheumatologie, sondern auch in einem vielversprechenden therapeutischen Ansatz, um Abstoßungsrekationen nach Nierentransplantationen besser beherrschen zu können: Das Fusionsprotein Belatacept wirkt als selektiver T-Zell-Kostimulationsblocker. Dieses Medikament lässt sich mit Kortikoiden und Mycophenolsäure kombinieren.

Bei Zweittransplantationen oder für Patienten, bei denen zytotoxische HLA-Antikörper bestimmt wurden, verordnet man meist perioperativ sowie in den ersten Monaten eine stärkere Immunsuppression mit einer höheren Anzahl an immunsuppressiven Substanzen. Dies umfasst in der perioperativen Periode in der Regel auch eine zusätzliche Induktionstherapie mit einem **immunsuppressiven Antikörper** und/oder einem extrakorporalen Verfahren, das die oben erwähnten HLA-Antikörper entfernen soll (Plasmaseparation oder Immunabsorption). Antikörper werden auch bei schweren Abstoßungen verordnet. Zielstrukturen der Antikörper sind dabei vorwiegend aktivierte T-Zellen, die Hauptträger der Immunantwort gegen transplantierte Nieren. Als immunsuppressive Antikörper werden eingesetzt:

- **Basiliximab:** Ein humanisierter, gentechnisch hergestellter Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor, der das Abstoßungsriskio reduziert. Er erweist sich zwar als gut verträglich, aber auch weniger wirksam als jünger entwickelte Alternativen. Daher wird er zunehmend als Standard-Immunsuppression bei Patienten mit normalem Risiko eingesetzt.
- **Anti-Thymozyten-Serum:** Im Kaninchen hergestelltes Serum gegen humane T-Zellen. Die Gabe dieses Antiserums in den ersten Tagen nach Transplantation verursacht eine Lyse der T-Zellen des Empfängers. Dies verhindert effektiv Abstoßungen, erhöht jedoch auch das Risiko von Infektionen und führt gerade bei den ersten Gaben zu einer Zytokinfreisetzung mit Fiereberschüben und Kreislaufreaktion.
- **OKT III:** Aus Maus-Hybridomzellen hergestellter, monoklonaler Antikörper gegen den T-Zell-Rezeptor CD3. Dieser Antikörper verursacht eine massive Immunsuppression; aufgrund des hohen Infektions-und Lymphomrisikos wird er nur noch in Einzelfällen eingesetzt. Die T-Zell-Lyse mit Zytokinfreisetzung kann so ausgepägt sein, dass es dem Bild eines schwersten anaphylaktischen Schocks entspricht.
- **Alemtuzumab:** Über gentechnische Verfahren gewonnener, humanisierter, monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der normale und maligne B- und T-Lymphozyten zerstört (Bindung an CD52). Zulassung für chronisch-lymphatische Leukrämie, Off-Label-Einsatz bei Nierentransplantation.
- **Rituximab** ist ein weiterer, länger verfügbarer chimärer monoklonaler Antikörper gegen den Oberflächenrezeptor CD20. Er wird vorwiegend bei Lymphomen und immunologischen Erkrankungen verschrieben, aber auch bei vorimmunisierten Nierentransplantationspatienten eingesetzt, deren zytotoxische Antikörperlast gleichzeitig über Plasmaseparation oder Immunabsorption gesenkt werden muss.

Trotz der oben diskutierten Nebenwirkungen gibt es bisher kaum Therapieschemata zur Immunsuppression nach Nierentransplantation, die wagen, völlig auf Kortikoide und Calcineurin-Inhibitoren zu verzichten.

Neuere Immunsuppressiva **(immunsuppressive Antikörper)** versuchen, über immer selektivere Eingriffe in das Immunsystem Abstoßungen zu verhindern, bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil:

- **Basiliximab**
- **Anti-Thymozyten-Serum**
- **OKT III**
- **Alemtuzumab**
- **Rituximab**

Komplikationen

Perioperative Probleme

Neben den allgemeinen Risiken einer Operation fallen unter die spezifischeren frühen Probleme nach Transplantation **akute Verschlüsse des Dialyse-Shunts** oder **Durchblutungsstörungen** der **unteren Extremitäten**, die bei Arteriosklerose besonders auf der Seite des implantierten Organs symptomatische Ischämien auslösen können. **Akute Tubulusnekrosen**, die dazu führen, dass implantierte Nieren ihre Funktion sehr verspätet aufnehmen, finden sich bei langen Ischämiezeiten.

Komplikationen

Perioperative Probleme

Frühe Probleme sind **Verschlüsse des Dialyse-Shunts** oder **Durchblutungsstörungen** der **unteren Extremitäten**. **Zu akuten Tubulusnekrosen** kommt es bei langen Ischämiezeiten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Organabstoßung

Nach der Transplantation besteht das **lebenslange Risiko einer Organabstoßung** (10–30 % aller Patienten). Meistens kann der Organverlust durch intensivierte Immunsuppression verhindert werden.

Man unterscheidet 3 Verlaufsformen:
- **hyperakut**
- **akut**
- **chronisch.**

Hyperakute Abstoßung

Durch Antikörper gegen Oberflächenmarker des Nierenparenchyms wird das Transplantat in kurzer Zeit zerstört. Das präoperative Crossmatch soll diesen Prozess verhindern.

Akute Abstoßung

- **Akute zelluläre oder interstitielle Abstoßung:** Eingewanderte T-Lymphozyten rufen tubuläre Entzündungen hervor, die auf das Interstitium übergreifen. In der Regel kann erfolgreich mit **Kortison** behandelt werden.

- **Vaskuläre Abstoßung:** An den Gefäßen der Transplantatniere kommt es zu Glomerulitis, Endarteriitis und Bildung von Mikrothromben. Durch **Plasmapherese** oder Immunadsorption können die Antikörper entfernt werden.

Chronische Abstoßung

Sie ist ein **großes Problem für die längerfristige Prognose** transplantierter Nieren. **Klinisch** zeigen sich Proteinurie, arterielle Hypertonie und Abnahme der Nierenfunktion. Therapeutische Konsequenzen fehlen.

Weitere Komplikationen

Infektionen: Unter Immunsuppression kann es zu Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze kommen. Am häufigsten sind bakterielle Infektionen der Harnwege und Lunge.

Nicht infektiöse Langzeitprobleme: Es kommt vermehrt zu arteriosklerotischen Gefäßschäden.

Organabstoßung

Nach einer Nierentransplantation trägt jeder Patient das **lebenslange Risiko einer Organabstoßung**. Stößt der Körper die Niere ab, kann das transplantierte Organ geschädigt werden, die neue Niere stellt schlimmstenfalls ihre Funktion ein.
Heute noch erleiden etwa 10–30 % aller transplantierten Patienten Episoden akuter Organrejektionen. Der überwiegende Teil dieser Patienten kann davor bewahrt werden, sein Organ zu verlieren, wenn die Immunsupression intensiviert wird. Klinische Zeichen der Rejektion (wie Diureserückgang, Fieber, entgleister Blutdruck, ggf. „Organgefühl") müssen jedoch rechtzeitig erkannt werden.
Je nach Verlauf und den histologischen Besonderheiten unterscheiden wir generell 3 Formen der Abstoßung im Transplantat:
- **hyperakute**, fulminant verlaufende Abstoßung
- **akute** Abstoßung (mit den beiden histologischen Unterformen der **interstitiellen** und der **vaskulären** Abstoßung)
- **chronische** Abstoßung.

Hyperakute Abstoßung

Diese wird durch vorbestehende Antikörper gegen Oberflächenmerkmale des Parenchyms der neuen Niere hervorgerufen. Das Transplantat wird in kurzer Zeit zerstört. Über das obligate Crossmatch vor der Operation kann diese Komplikation heute verhindert werden.

Akute Abstoßung

Akute Abstoßungen werden in 2 Unterformen (je nach Biopsiebefund) eingeteilt:
- **Akute zelluläre oder interstitielle Abstoßung:** Bei einer zellulären oder interstitiellen Abstoßung wandern T-Lymphozyten in das Nierengewebe ein. Es kommt zu tubulären Entzündungsreaktionen, die auf das umliegende Interstitium übergreifen. In > 90 % der Fälle kann diese Form der Abstoßung erfolgreich mit **Kortison** behandelt werden. Der Erfolg der Behandlung zeigt sich, wenn das Serumkreatinin sinkt und sich die Funktion der Niere bessert.
- **Vaskuläre Abstoßung:** Akute vaskuläre Abstoßungen, die überwiegend an den Gefäßen der Transplantatniere als Glomerulitis oder Endarteriitis ablaufen, werden wahrscheinlich von zirkulierenden Antikörpern ausgelöst. Ein **Therapieansatz** besteht darin, die schädigenden Antikörper aus dem Blut des Patienten durch **Plasmapherese**, heute auch vermehrt über Immunadsorption zu entfernen. Weiterhin werden empfohlen: Umstellung auf Tacrolimus (statt Ciclosporin) und Mycophenolatmofetil, hohe Kortisondosen, polyklonale Antikörpergaben, chimäre monoklonale Antikörper wie Rituximab.

Chronische Abstoßung

Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis immunbiologischer Vorgänge und verbesserter immunsuppressiver Therapiestrategien bleibt die chronische Abstoßung ein **großes Problem für die längerfristige Prognose** transplantierter Nieren. **Klinisch** lassen sich Proteinurie, arterielle Hypertonie und eine progrediente Abnahme der Nierenfunktion nachweisen. Bisher ist es aber noch nicht möglich, therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Weitere Komplikationen

Infektionen: Unter der immunsuppressiven Therapie kann es vermehrt zu Infektionen durch Bakterien (z. B. Pneumokokken, E. coli), Viren (z. B. Herpesviren, EBV, CMV) aber auch Pilze (z. B. Candida, Aspergillus) und anderen selteneren Erregern kommen, die häufig sehr viel schwerwiegender verlaufen als ohne Immunsuppression. Bakterielle Infektionen der Harnwege und Lunge gehören zu den häufigsten Problemen bei nierentransplantierten Patienten.

Nicht infektiöse Langzeitprobleme: Nicht nur Transplantabstoßungen und Infektionen belasten die Patienten, auch Herz-Kreislauf-Probleme, zumeist über arteriosklerotische Gefäßschäden erhöhen, Morbidität und Mortalität.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Nierentransplantation und Diabetes mellitus: Eine Zuckerkrankheit nach erfolgreicher Nierentransplantation (Posttransplantationsdiabetes = PTDM) tritt im 1. Jahr bei 5–20 % der Patienten, 15 Jahre nach Transplantation bei bis zu 30 % auf. Diese Patienten haben ein 3–4-fach höheres Risiko, ihr Transplantat zu verlieren oder an einem Herzinfarkt zu versterben, als Patienten ohne Diabetes. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTDM sind familiäre Belastung, gestörte Glukosetoleranz vor Transplantation, Alter > 40 Jahre, Hepatitis-C-Infektion, Art der immunsupressiven Therapie (v. a. Kortison).

Nierentransplantation und Diabetes mellitus: Ein Posttransplantationsdiabetes (PTDM) führt neben den allgemeinen diabetischen Schäden zu einem erhöhten Risiko für Transplantatverlust und Herzinfarkt.

Erkrankungen des Knochens: Knochenerkrankungen gehören zu häufigen Komplikationen nach einer Nierentransplantation. Ursächlich sind hier insbesondere zu nennen der **sekundäre Hyperparathyreoidismus** (sHPT) mit seinen negativen Folgen für Knochen- und Weichteilgewebe (S. 800) sowie die **Osteoporose**, die als Nebenwirkung der Kortisontherapie entsteht.

Erkrankungen des Knochens: häufige Komplikation. Ursächlich sind der **sekundäre Hyperparathyreoidismus** (S. 800) und die **Osteoporose** (Nebenwirkung der Kortisontherapie).

Tumorentstehung: Das Gesamtrisiko für die Entstehung von Neoplasien erweist sich nach Transplantation als eindeutig erhöht. Einiges spricht dafür, dass die Intensität der Immunsuppression entscheidend ist.

Tumorentstehung: Das Tumorrisiko ist nach Transplantation eindeutig erhöht.

Rekurrenz renaler Grunderkrankungen: Einige Glomerulopathien (fokal-segmentale GN, membranöse GN, membranoproliferative GN) neigen dazu, in der neuen Transplantatniere wieder aufzutreten. Sie werden für etwa 5 % der Organverluste nach Nierentransplantation verantwortlich gemacht.

Rekurrenz renaler Grunderkrankungen: Glomerulopathien (z. B. fokal-segmentale GN) können in der Transplantatniere erneut auftreten.

Prognose

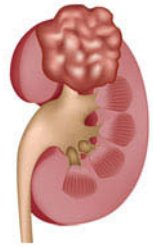
Das **Nierentransplantatüberleben** liegt heute nach 1 Jahr bei über 90 %. Im Mittel kann man davon ausgehen, dass ein Nierentransplantat über 10–15 Jahre eine ausreichende Funktion aufweist, aber auch gute Transplantatfunktionen über mehr als 30 Jahre werden in einigen Fällen beschrieben.

Prognose

Das **Nierentransplantatüberleben** liegt heute nach 1 Jahr bei über 90 %. Im Mittel ist ein Transplantat über 10–15 Jahre funktionstüchtig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Alila / Fotolia.com

12 Nierentumoren

12.1 Allgemeines 996
12.2 Nierenzellkarzinom 996

12.1 Allgemeines

Tumoren finden sich in der Niere oder dem Nierenbecken. Klinisch von Bedeutung sind insbesondere **Nierenzellkarzinome**, ferner **Sarkome**, **Hämangiome**, **Wilms-Tumoren** (Nephroblastome) und **Angiomyolipome**. **Urothelkarzinome** finden sich im Nierenbeckenkelchsystem und den Ureteren. Renale Tumoren werden meist als Zufallsbefund während einer Sonografie entdeckt oder, wenn Nierenfunktionseinschränkungen aufgrund des Tumorleidens auftreten.

▶ Merke. Der mit Abstand häufigste Nierentumor im Erwachsenenalter ist das **Nierenzellkarzinom** (ca. 90 % aller renalen Neoplasien), im Kindesalter sieht man den **Wilms-Tumor** am häufigsten.

12.2 Nierenzellkarzinom

▶ Synonym. Hypernephrom, Adenokarzinom der Niere, Grawitz-Tumor

▶ Definition. Maligner Tumor des Nierenparenchyms.

Epidemiologie: Das Nierenzellkarzinom macht 2 % aller Tumorerkrankungen aus. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr. Patienten in Nordamerika und Skandinavien erkranken weitaus häufiger als Afrikaner oder Asiaten, ohne dass diese Beobachtung bisher erklärt werden könnte.

Ätiopathogenese: Von einigen Umwelteinflüssen und klinischen Problemen wird angenommen, dass sie Nierenzellkarzinome begünstigen können. Am besten konnten die Zusammenhänge für **Nikotinkonsum** und **Übergewicht** gesichert werden. Auch nach langer Einnahme von **Analgetika** wie Aspirin und Phenacetin treten vermehrt renale Neoplasien auf. Das Gleiche gilt für Dialysepatienten, die zystische Veränderungen in der Niere entwickeln. Manche Umweltgifte wie Asbest, aber auch Cadmium und Produkte, die beim Raffinieren von Erdöl entstehen, erhöhen das Risiko, einen Nierentumor zu entwickeln. Genetische Faktoren werden ebenfalls diskutiert.
Nierenzellkarzinome entwickeln sich aus **proximalen Tubuluszellen**, können aber überall in der Niere zu finden sein. Das kugelförmige Karzinom breitet sich zunächst im Nierenparenchym aus, um dann in das Nierenbecken einzubrechen, die Nierenkapsel zu befallen und schließlich, wenn der Tumor ungehemmt weiter wächst, das perirenale Gewebe sowie die Lymphknoten des Nierenhilus zu infiltrieren.
Meist ist der Tumorbefall **einseitig**. Allerdings können auch nach Nephrektomie Jahre später Karzinome in der bisher gesunden, verbliebenen Niere entstehen. Es lassen sich sowohl kleine Tumorknoten von < 2 cm als auch ausgedehnte Karzinommassen finden.

Klinik: Im Frühstadium bemerken die Patienten meist keine körperlichen Auffälligkeiten. Erst wenn die Krankheit fortschreitet, treten Probleme auf. Bricht der Tumor in das Sammelrohrsystem ein, treten **Hämaturien** (60 %) und immer wieder **Koliken** auf, wenn sich Blutgerinnsel in den ableitenden Harnwegen bilden. Als weitere Allgemeinsymptome beklagen Patienten **Gewichtsverlust** (30 %) und intermittierendes

12.1 Allgemeines

Klinisch von Bedeutung sind insbesondere **Nierenzellkarzinome**, ferner **Sarkome**, **Hämangiome**, **Wilms-Tumoren** (Nephroblastome), **Angiomyolipome** und **Urothelkarzinome**.

▶ Merke.

12.2 Nierenzellkarzinom

▶ Synonym.

▶ Definition.

Epidemiologie: Das Nierenzellkarzinom macht 2 % aller Tumorerkrankungen aus. Meist erkranken Männer im Alter zwischen 55–70 Jahren.

Ätiopathogenese: Die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms wird begünstigt durch **Nikotinkonsum**, **Übergewicht**, langjährige **Analgetikaeinnahme** und durch manche Umweltgifte (z. B. Cadmium).

Nierenzellkarzinome entwickeln sich aus **proximalen Tubuluszellen**. Sie breiten sich zunächst im Nierenparenchym, später in Nierenbecken und Nierenkapsel aus und infiltrieren schließlich das perirenale Gewebe.

Meist ist der Tumorbefall **einseitig**.

Klinik: Frühsymptome fehlen, später kommt es zu **Hämaturie** (60 %), **Koliken**, **Gewichtsverlust** und **Fieber**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Fieber (20 %), das durch endogene Pyrogene verursacht sein könnte. Häufig finden sich auch ein erhöhter Blutdruck (30–40 %) und eine tastbare abdominale Resistenz (35 %). Wie stark sich die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf der Tumorerkrankung körperlich beeinträchtigt fühlen, hängt von der Ausbreitung des Karzinoms und der Metastasenbildung ab.
Infolge Hormonbildung kann es auch zur Ausbildung **paraneoplastischer Symptome** kommen (Tab. **I-12.1**).

Zu möglichen **paraneoplastischen Symptomen** s. Tab. **I-12.1**.

I-12.1 Paraneoplastische Symptome bei Nierenzellkarzinom

häufigere Symptome	**Häufigkeit (%)**
Anämie	20–40
Müdigkeit, Gewichtsverlust, Kachexie	33
Fieber	30
Hypertonie	24
Hyperkalzämie	10–15
seltenere Symptome	
hepatische Funktionsstörungen	3–6
Amyloidose	3–5
Erythrozytose	3–4
Enteropathie	3
Neuromyopathie	3

Komplikationen: Bei schwerer, ausgedehnter Erkrankung besteht die Gefahr von **Tumorthromben** in Nierenvene und unterer Hohlvene (Vena cava inferior). Linksseitig bilden sich hin und wieder sehr rasch **Varikozelen** aus. Ändert sich das Strömungsprofil der Vena renalis sinister bei Zunahme der Tumorgröße, so können in kurzer Zeit Varikozelen entstehen (der ungünstige Blutabfluss aus dem Hoden in die linke Nierenvene begünstigt die Varikozelenbildung zusätzlich). **Metastasen** findet man in Lunge, Gehirn, Skelett, Leber, Nebenniere und kontralateraler Niere.

Komplikationen: Es kann zu **Tumorthromben** und **Varikozelen**bildung kommen. **Metastasen** findet man in Lunge, Gehirn, Skelett, Leber, Nebenniere und kontralateraler Niere.

Diagnostik:
Anamnese: Da sich das Karzinom meist symptomarm entwickelt, sollte bei einem Patienten mit Makrohämaturie nach Allgemeinsymptomen wie Leistungsknick, Gewichtsabnahme und Nachtschweiß gefragt werden. Wurde bereits eine Niere aufgrund eines Tumorleidens entfernt, muss auch an einen weiteren erneuten Befall der verbliebenen Niere gedacht werden.

Diagnostik:

Anamnese: Bei Makrohämaturie sollte nach Allgemeinsymptomen wie Leistungsknick, Gewichtsabnahme und Nachtschweiß gefragt werden.

Körperliche Untersuchung: Die **Befundtrias** des Nierenzellkarzinoms aus Flankenschmerz, Hämaturie und tastbarem Nierentumor, die in manchen Darstellungen als charakteristisch für dieses Karzinom angesehen werden, findet sich eher selten (8 % der Patienten).

Körperliche Untersuchung: Die **Befundtrias** aus Flankenschmerz, Hämaturie und tastbarem Nierentumor findet sich eher selten.

Apparative Untersuchung: Die **Nierensonografie** (Abb. **I-12.1a**) wird heute als wichtigste Methode angesehen, Nierentumoren frühzeitig zu diagnostizieren. Die modernen Ultraschallgeräte ermöglichen heute meist recht gut die Differenzierung zwischen benignen Zysten und soliden malignomverdächtigen Tumoren. Bei differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten (z. B. Befund atypischer Zysten), helfen **CT** (Abb. **I-12.1b**) oder **MRT**, die Verdachtsdiagnose zu erhärten.
Zur Beurteilung einer möglichen **metastatischen Ausdehnung** des Nierentumors und zur **Stadieneinteilung** (Tab. **I-12.2**) werden Röntgenaufnahmen der Lunge (Rundherd?), eine Sonografie und CT des Abdomens sowie eine Knochenszintigrafie durchgeführt.

Apparative Untersuchung: Die **Nierensonografie** (Abb. **I-12.1a**) ist Methode der Wahl. Bei differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten können **CT**- (Abb. **I-12.1b**) oder **MRT**-Untersuchungen weiterhelfen.

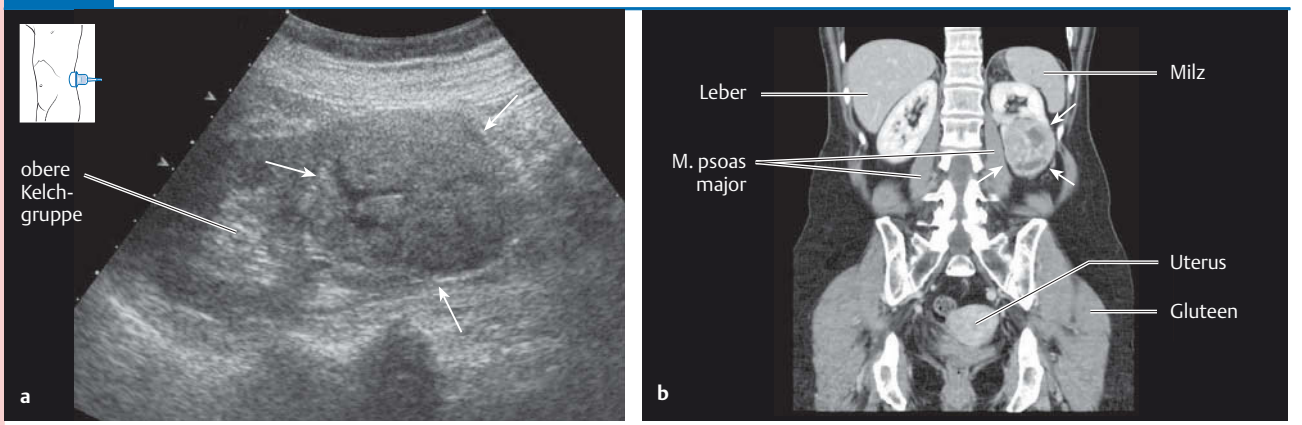
Zur **Metastasensuche** und **Stadieneinteilung** (Tab. **I-12.2**): Röntgen-Thorax, Abdomensonografie und -CT, Knochenszintigrafie.

Labor: Es sollten BSG, Blutbild, Kreatinin, eGFR, Harnstoff mit Elektrolyten, Leberwerte (Transaminasen, alkalische Phosphatase, γ-GT) und Gerinnungsparameter bestimmt werden.
Eine starke **BSG-Beschleunigung** findet sich bei längerem Krankheitsverlauf. Es können sowohl eine **Anämie** als auch eine **Erythrozytose** auftreten, da die Erythropoetinbildung bei renaler Gewebedestruktion vermindert (30–40 %) sein kann oder in seltenen Fällen (5 %) auch höhere Erythropoetinspiegel im Körper auftreten, die sich noch nicht erklären lassen. Diagnostisch sprechen allerdings Polyzythämien, die zu-

Labor: Es sollten BSG (erhöht), Blutbild (Anämie oder Erythrozytose), Kreatinin, eGFR, Harnstoff mit Elektrolyten, Leberwerte und Gerinnungsparameter bestimmt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

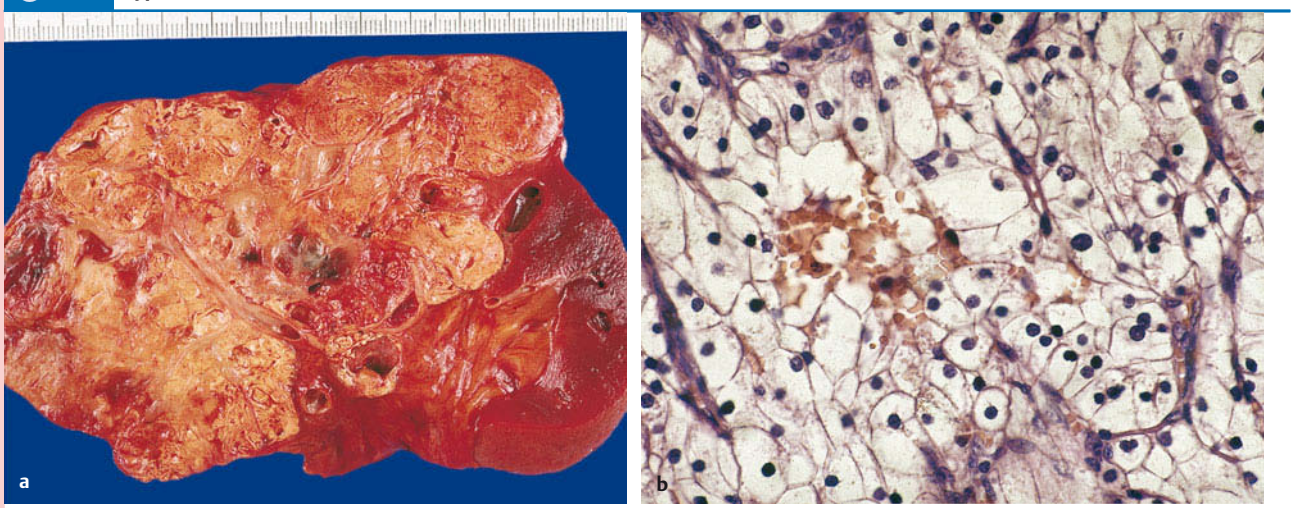
I-12.1 Bildgebung bei Nierenzellkarzinom



a **Sonografisches Bild** eines großen, überwiegend echodichten Nierenzellkarzinoms (Pfeile) am unteren Pol der linken Niere (Längsschnitt). Die echofreien Strukturen innerhalb des Tumors entsprechen pathologischen Gefäßen.
b Im **koronar rekonstruierten CT** erkennt man nach **i. v. Kontrastmittelgabe** den Tumor (Pfeile), der den Hilus der Niere infiltriert (derselbe Patient wie in **a**).

(aus: Delorme S., Debus J., Jenderka K.-V.: Duale Reihe Sonografie, Thieme; 2012)

I-12.2 Typische Befunde bei Nierenzellkarzinom



a **Makroskopischer Aspekt** eines Nierenzellkarzinoms: Buntes Schnittbild mit gelblichen Nekrosen, markigen Abschnitten und roten Hämorrhagien.
b **Mikroskopisch** „helles" Präparat eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms.

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

sammen mit Hämaturie auftreten, sehr stark für ein Nierenzellkarzinom. **Hyperkalzämien** müssen an ossäre Metastasen denken lassen. Möglich sind auch eine ektope Parathormonproduktion oder eine Sekretion von Prostaglandinen aus den Tumorzellen. Ein **Anstieg der Leberenzyme** ist auf Leberfunktionstörungen zurückzuführen. Finden sich dabei Tumorthrombosen in der Vena cava inferior oder den Lebervenen, lassen sich diese Befunde erklären, allerdings steigen die Leberenzyme bei Nierentumoren auch ohne fassbare Ursache an.

Histologie: Meist handelt es sich um ein **Adenokarzinom** vom klarzelligen Typ (Abb. **I-12.2**).

Histologie: Nierentumoren finden sich sehr oft im Bereich des oberen Nierenpols. Histopathologisch werden die meisten als **Adenokarzinome** klassifiziert, deren Tumorzellen ein glykogen- und lipidreiches Zytoplasma aufweisen (klarzelliger Typ) (Abb. **I-12.2**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **operative Entfernung** der Niere zusammen mit der Nierenfettkapsel, dem proximalen Ureter und der Nebenniere (Adrenalektomie). Zusätzlich werden die perirenale Faszie und die regionalen Lymphknoten (bei 25 % der Patienten befallen) exzidiert. Kleinere, peripher liegende Karzinome können auch organerhaltend operiert werden.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **operative Entfernung** der Niere.

Unter **palliativer** Zielsetzung kann bei ausgeprägter Metastasierung mit Makrohämaturie eine **Embolisation der Nierenarterie** (→ Niereninfarzierung) Erleichterung bringen. Bei Knochenmetastasen kann eine **Bestrahlung** helfen, durch Verkleinerung der Metastasen ossäre Schmerzen zu lindern.

Palliativ können eine **Embolisation der Nierenarterie** oder eine **Bestrahlung** durchgeführt werden.

Behandlungsoptionen mit Chemotherapie (Zytostatika) oder Immuntherapie (Zytokine: Interleukin-2, Interferon-α) sowie die Kombination beider Verfahren und Behandlungsansätze mit Tumorvakzinen lassen sich im Moment zwar noch nicht abschließend beurteilen, haben allerdings auch noch zu keiner wirklichen Verbesserung der Tumorerkrankung geführt.

Prognose: Malignitätsgrad und Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms bestimmen die 5-Jahres-Überlebensrate (Tab. **I-12.2**). Etwa 25 % Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf. Die günstigste Prognose haben pulmonale Metastasen, am ungünstigsten sind Skelett- und Lebermetastasen. Entwickeln sich Hirnmetastasen erst mehr als 1 Jahr nach Entfernung des Primärtumors, verbessert sich die Prognose dadurch erheblich.

Prognose: Malignitätsgrad und Ausbreitung des Nierenzellkarzinoms bestimmen die 5-Jahres-Überlebensrate (Tab. **I-12.2**).

I-12.2 Stadieneinteilung und 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) des Nierenzellkarzinoms

I-12.2

Stadium	Ausbreitung	5-JÜR in %
Stadium I	Tumor innerhalb der Nierenkapsel	70–80 %
Stadium II	Durchbruch durch die Nierenkapsel, aber intakte Gerota-Faszie	50–65 %
Stadium III A	Infiltration von Nierenvene und unterer Hohlvene	25–50 %
Stadium III B	Befall regionaler Lymphknoten	5–15 %
Stadium IV	Infiltration benachbarter Organe oder Fernmetastasen	≤ 5 %

Internet-Link: Atlas of Diseases of the Kidney

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Alexander Maier / Fotolia.com

13 Arterielle Hypertonie

13.1 Grundlagen 1000
13.2 Primäre Hypertonie 1002
13.3 Sekundäre Hypertonie 1004
13.4 Klinik 1007
13.5 Diagnostik 1011
13.6 Therapie 1016
13.7 Prognose und sozialmedizinische Bedeutung der Hypertonie 1023

13.1 Grundlagen

Mehrmalig dokumentierte Blutdruckwerte über 140/90 mmHg während einer zufälligen Messung durch den Arzt erhöhen das kardiovaskuläre Risiko deutlich, sodass therapeutisch eingegriffen werden muss.
Die **Gradeinteilung** zeigt Tab. **I-13.1**, zur Risikoabschätzung (S. 1015).

Die Diagnose eines Bluthochdrucks ist immer mit einer gewissen Willkürlichkeit behaftet, da es sich um eine quantitative und keine qualitative Abweichung handelt, wie es z. B. bei einem Herzklappenfehler der Fall wäre. Eine Festlegung der oberen Normwerte erfolgt deshalb in Relation zum kardiovaskulären Risiko und der Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie: Blutdruckwerte oberhalb des definierten Grenzwertes von 140/90 mmHg erhöhen das kardiovaskuläre Risiko in einem solchen Maße, dass eine suffiziente antihypertensive Behandlung die Lebenserwartung und -qualität der Patienten deutlich verbessern kann. Dabei gilt der Wert 140/90 mmHg nur für zufällige Messungen während des Praxisbesuches oder eines Krankenhausaufenthaltes. Da der Blutdruck durchaus variieren kann, sich im Übrigen als stark von emotionalen Einflüssen abhängig erweist, sollte mindestens 3-mal ein erhöhter Blutdruckwert von über 140/90 mmHg dokumentiert sein, bevor von einer arteriellen Hypertonie gesprochen werden darf. Für Patientenselbstmessungen wurden niedrigere Grenzwerte < 135/85 mmHg festgelegt. Nach 24-h-Blutdruckmessungen dürfen die Durchschnittswerte sogar nur bei < 130/80 liegen.
Eine differenzierte **Gradeinteilung** zeigt Tab. **I-13.1**, weitere Details s. Kap. Risikoabschätzung (S. 1015).

I-13.1 Klassifikation des arteriellen Blutdrucks*

Stufe	systolisch (mm Hg)	diastolisch (mm Hg)
optimal	< 120	< 80
normal	120–129	80–84
hoch normal	130–139	85–89
Bluthochdruck		
▪ Grad 1 (mild)	140–159	90–99
▪ Grad 2 (moderat)	160–179	100–109
▪ Grad 3 (schwer)	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

* nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH), 2013

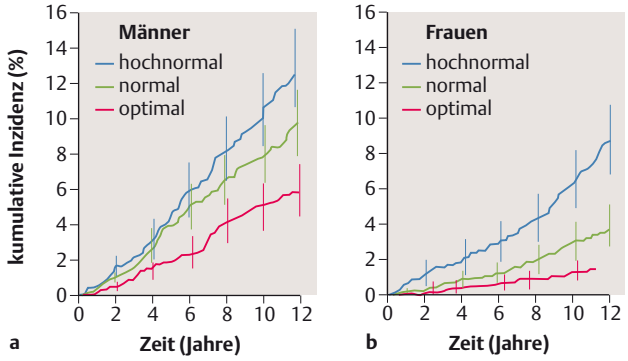
► Merke. Ein vorübergehender Blutdruckanstieg, z. B. bei körperlicher Belastung, darf nicht als arterielle Hypertonie bezeichnet werden.

Es gibt keinen eigentlichen Schwellenwert. Das Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen steigt über den gesamten normo- und hypertensiven Blutdruckbereich kontinuierlich an (Abb. **I-13.1**).

Daher bleibt auch schwer abzuschätzen, wie stark im Vergleich zu einer „optimalen" Blutdruckeinstellung (< 120/80 mmHg) Patienten mit einem „normalen" bzw. „hoch normalen" Blutdruck bei zunehmendem Alter einem gesteigerten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ausgesetzt sind (Abb. **I-13.1**). Es fehlen hier kontrollierte klinische Studien, die zeigen würden, ob manche Gruppen von Patienten davon profitieren könnten, dass auch ein hoch normaler Blutdruck mit Medikamenten weiter gesenkt wird. In den letzten Empfehlungen wird eher nur zu Änderungen der Lebensführung („lifestyle modification") geraten, sofern nicht schwere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen oder die Patienten an manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden. Vielmehr zeigt die Diskussion um einen „optimalen Blutdruck", dass das Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen über den gesamten normo- und hypertensiven Blutdruckbereich kontinuierlich ansteigt. Es gibt also keinen eigentlichen Schwellenwert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

I-13.1 Zusammenhang zwischen „normalen“ Blutdruckwerten und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse



Die Daten wurden an 6 859 Teilnehmern der Framingham-Studie im Rahmen eines „Follow-ups“ erhoben (Erläuterung s. Text).

► Exkurs. **Blutdruckzielwert bei Hypertonie 140/90 mmHg oder doch noch tiefer?** In den letzten Jahren war die Diskussion darüber, ob eine generelle noch tiefere Senkung eines erhöhten Blutdruckes unter einen Zielwert von 140/90 mmHg therapeutisch sinnvoll sein könnte, zeitweilig fast völlig zum Erliegen gekommen. Dies änderte sich jedoch im Dezember 2015. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine neue Studie an älteren Patienten vorgestellt und hochkarätig publiziert (PRINT Research Group, N Engl J Med. 2015, Nov 9), die darauf hinzuweisen schien, dass eine noch strengere Blutdrucksenkung auf Werte um 130/80 mmHg sowohl kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern in der Lage war als auch eine höhere Überlebenszeit zu gewährleisten schien. Diese Studie wurde in der Folgezeit intensiv diskutiert und zum Teil auch heftig kritisiert. So wurde eine automatisierte Technik zur Blutdruckmessung verwendet, die von vorneherein zu tieferen Messwerten führt als herkömmliche Methoden, die in Kliniken und Praxen angewandt werden. Weiterhin wurden in der Gruppe, deren Blutdruck strenger eingestellt war und von dieser intensiveren Therapie Vorteile zu haben schien, vermehrt Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker und Diuretika eingesetzt. Dies ist eine Standardtherapie der Herzinsuffizienz und tatsächlich besserten sich in dieser intensiv therapierten Gruppe besonders die Probleme, die mit einer Herzinsuffizienz zusammenhängen.
Dennoch veröffentlichten im November 2017 anerkannte amerikanische Fachzeitschriften neue US Guidelines zur Hypertoniebehandlung, die generell eine Blutdrucksenkung auf 130/80 mmHg empfehlen und höhere Werte bereits als erhöhten Blutdruck einstufen. Dies hat zur Folge, dass über Nacht 35 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten hochdruckkrank geworden waren. Da zudem systolische Blutdruckwerte zwischen 120–129 mmHg nach diesen neuen Leitlinien auch nicht mehr als normal gelten, sondern bereits als erhöht eingestuft werden, bleibt die Frage, welcher Anteil in der amerikanischen Bevölkerung weiterhin als „Blutdruck-gesund“ anzusehen ist.
Inwieweit europäische Fachgesellschaften oder die Deutsche Hochdruckliga diesen sehr strengen und derzeit immer noch umstrittenen Vorgaben aus den Vereinigten Staaten folgen werden, ist bisher nicht abzusehen. Von der European Society auf Hypertension und der European Society of Cardiology sind für Mitte des Jahres 2018 aber Neu-Editionen der bestehenden europäischen Leitlinien zur Behandlung des Bluthochdrucks zu erwarten. Die Deutsche Hochdruckliga folgt im Allgemeinen den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften.

► Exkurs.

Epidemiologie: In Industrieländern haben etwa 20–30 % der Erwachsenen eine Hypertonie, wenn als Grenzwert ein Druck von 140/90 mmHg gewählt wird. Die Prävalenz der Hypertonie steigt dabei mit dem Lebensalter an, insbesondere die isolierte systolische Hypertonie (fast nur bei über 60-Jährigen).

Epidemiologie: In Industrieländern haben 20–30 % der Erwachsenen eine Hypertonie > 140/90 mmHg. Die Prävalenz der Hypertonie steigt mit dem Lebensalter.

Ätiopathogenese: Prinzipiell wird eine **primäre** (essenzielle) von einer **sekundären** (durch eine bekannte Grunderkrankung verursachte) **Hypertonie** unterschieden. Dabei werden ca. 90 % aller Hypertonien als primäre, 10 % als sekundäre Formen eingestuft.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet die **primäre** (90 %) und die **sekundäre** (10 %) **Hypertonie**.

Die für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer primären Hypertonie verantwortlichen Mechanismen sind nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Zur Erleichterung des grundlegenden Verständnisses einer Hypertoniebehandlung müssen jedoch wesentliche Aspekte der Blutdruckregulation verstanden sein.

Die für die primäre Hypertonie verantwortlichen Mechanismen sind nicht ausreichend geklärt.

Eine Hypertonie kann pathophysiologisch als **Störung des Regelkreises** definiert werden, der den Blutdruck unter normalen Bedingungen konstant hält:
BD = TPW × HZV
(BD: Blutdruck; TPW: totaler peripherer Gefäßwiderstand; HZV: Herzzeitvolumen).
Bei etablierter Hypertonie ist in der Regel der TPW erhöht sowie das HZV unter Ruhebedingungen normal oder vermindert. In der Frühphase der essenziellen und der Mineralokortikoid-Hypertonie, sog. Conn-Syndrom (S. 826), kann das HZV unter Ru-

Eine Hypertonie ist eine **Störung des Regelkreises**, der den Blutdruck konstant hält:
BD = TPW × HZV
(BD: Blutdruck; TPW: totaler peripherer Gefäßwiderstand; HZV: Herzzeitvolumen).
Bei Hypertonie ist der TPW erhöht und das HZV i. d. R. in Ruhe normal oder vermindert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

hebedingungen gesteigert sein. Bei Nierenentzündungen liegt häufig eine Salz- und Wasserüberladung vor, die Vorlast erhöht sich, aber nicht unbedingt das HZV. Bei einer Nierenarterienstenose besteht eine vermehrte Reninsekretion sowie bei isolierter Erhöhung des systolischen Blutdrucks eine verminderte Elastizität der großen Arterien (Windkesselfunktion ↓, TPW ↑).

Langfristig passt sich der Körper an einen dauerhaft erhöhten Blutdruck an. Durch eine Reihe von Mechanismen – alle sind bei Weitem noch nicht verstanden – wird der Blutdruck in der Folge auf diesem erhöhten Niveau festgehalten:

- Das **Herz hypertrophiert** unter der chronischen Druckbelastung, es kann damit über Jahrzehnte eine normale Pumpfunktion aufrechterhalten werden.
- Die **Widerstandsgefäße hypertrophieren**, sodass eine bestimmte vaskuläre Kontraktion zu einem stärkeren Zuwachs des Widerstandes führt. Bei gegebener Aktivität des sympathischen Nervensystems oder des Renin-Angiotensin-Systems ist das Ausmaß des Gefäßwiderstandes abhängig von der Dicke der Gefäßwand, genauer von der Wand-Lumen-Relation. Bei konstantem Herzzeitvolumen bedeutet dies, dass die blutdrucksteigernde Wirkung eines Vasopressors bei hypertrophierten Gefäßen wesentlich stärker ist als bei Gefäßen mit normaler Wandstärke.
- Die Schwelle des **Barorezeptorreflexes** ist bei Hypertonikern „verstellt" („Resetting"): Erhöhte Blutdruckwerte werden vom Organismus als „normal" registriert.
- Die **Niere** hält bei steigendem Blutdruck den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate über weite Bereiche konstant **(renale Autoregulation)**. Aus immer noch nicht völlig verstandenen Gründen, steigt aber bereits mit nur wenig erhöhtem Blutdruck die Natriumausscheidung steil an. Diese **Drucknatriurese** wirkt der Tendenz zur Hypertonie entgegen. Kann die Niere allerdings bei normalem arteriellem Druck nicht ausreichend Natrium ausscheiden, steigt der Blutdruck unweigerlich an **(intrinsischer renaler Defekt)**. Wenn die Natriumausscheidung in der Folge erst durch sehr viel höhere Blutdruckwerte gesteigert werden kann, entsteht langfristig eine chronische Hypertonie. Das Renin-Angiotensin-System, dessen Aktivität entscheidend von der Reninfreisetzung aus der Niere gesteuert wird, ist trotz erhöhten Blutdrucks nicht im erwarteten Maße supprimiert.
- **Renale sympathische Aktivität** und **Drucknatriurese**: Verschiedene Faktoren und Regelgrößen – so wird postuliert – beeinflussen das Phänomen **Drucknatriurese** und sollten bei Bluthochdruck fehlreguliert sein:
  (1) Zunächst die **Reninsekretion** aus dem juxtaglomerulären Apparat, der erste Schritt zur Bildung von Angiotensin II.
  (2) Mechanismen, die eine tubuläre **Natriumrückresorption** beeinflussen, darunter Angiotensin II und Katecholamine.
  (3) Schließlich die **renale Perfusion**, die über den Gefäßwiderstand in der Niere kontrolliert wird.
  Alle drei genannten Größen stehen unter Kontrolle der renalen sympathischen Nervenaktivität, die nach dieser Hypothese einen starken Einfluss auf die Drucknatriurese der Niere haben müsste. Nahrung erhält diese Theorie durch neueste nicht pharmakologische Therapieansätze an schwer hochdruckkranken Patienten, deren autonome Niereninnervation abladiert wird (s. Therapie). Wurden Nervenfasern zur Niere zerstört, sinken in ersten Studien tatsächlich die erhöhten Blutdruckwerte im Verlauf mehrerer Monate ab.

Die **Sekundärveränderungen** können sich unter konsequenter, andauernder Blutdrucksenkung größtenteils wieder zurückbilden, wenn die Behandlung des Blutdrucks nicht zu spät begonnen wurde.

Langfristig passt sich der Körper an einen dauerhaft erhöhten Blutdruck an. Es kommt zu:

- **Herzhypertrophie** zur Aufrechterhaltung der normalen Pumpfunktion
- **Hypertrophie der Widerstandsgefäße**
- „Resetting" der Schwelle des **Barorezeptorreflexes**
- **Drucknatriurese** trotz **renaler Autoregulation** mit weitgehend konstanter GFR. Kann nicht genügend Natrium ausgeschieden werden, steigt der Blutdruck (**intrinsischer renaler Defekt**).
- **Dysregulation** der **sympathischen Nervenaktivität zur Niere**: die **Drucknatriurese** wird über erhöhte Sympahtikusaktivität **pathologisch beeinflusst**, die Natriumausscheidung vermindert.

Bei konsequenter, früher Blutdrucksenkung sind die **Sekundärveränderungen** reversibel.

13.2 Primäre Hypertonie

Eine primäre Hypertonie entsteht multifaktoriell. Wahrscheinlich liegt ihr eine **genetische Prädisposition** zugrunde, auf deren Basis sich ein arterieller Bluthochdruck entwickeln kann, wenn weitere **Manifestationsfaktoren** (z. B. Ernährung, Übergewicht und psychischer Stress) hinzukommen. Die Rolle der einzelnen Manifestationsfaktoren ist weitgehend unverstanden. Eine primäre Hypertonie kann erst nach Ausschluss anderer Ursachen festgestellt werden (s. Tab. **I-13.2**).

13.2 Primäre Hypertonie

Wahrscheinlich liegt eine **genetische Prädisposition** zugrunde, außerdem spielen **Manifestationsfaktoren** (Ernährung, Adipositas, Stress) eine Rolle.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei einer Reihe von Patienten treten primäre Hypertonie, Adipositas sowie ein gestörter Glukose- und Fettstoffwechsel gemeinsam auf. Dieser Symptomenkomplex wird als **metabolisches Syndrom** (S. 693) bezeichnet und geht mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko einher (weitere Details Tab. **I-13.7**).

Das **metabolische Syndrom** (S. 693) ist ein Symptomenkomplex mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (s. Tab. **I-13.7**).

13.2.1 Genetische Prädisposition

Es wird angenommen, dass die Blutdruckhöhe von mehreren Genen beeinflusst wird (**polygene Vererbung**). Eine monogene Vererbung konnte bisher nur für seltene Hochdruckformen gezeigt werden, in deren Mittelpunkt gestörte Ionentransportvorgänge in der Niere stehen. Die Bedeutung dieser Befunde für den klinischen Alltag ist bislang gering, allerdings unterstreichen sie weiter den sehr großen Einfluss der Niere in der Pathogenese des essenziellen Bluthochdrucks.

13.2.1 Genetische Prädisposition

Es wird angenommen, dass die Blutdruckhöhe **polygen vererbt** wird.

13.2.2 Manifestationsfaktoren

Eine weitere wichtige pathogenetische Rolle bei der Entstehung einer Hypertonie spielen o. g. **Manifestationsfaktoren**. Insbesondere Natriumchloridzufuhr und Übergewicht können zu einem erhöhten Blutdruck führen.

Natriumchlorid: In der westlichen Zivilisationsgesellschaft liegt die diätetische Natriumchloridzufuhr mit 10–15 g NaCl/d wesentlich über dem auf etwa 3 g/d geschätzten NaCl-Bedarf. Dass trotz hoher NaCl-Zufuhr die Mehrzahl der Bevölkerung keine Hypertonie entwickelt, dürfte daran liegen, dass in diesen Fällen die genetische Prädisposition fehlt. Eine Reduktion der diätetischen NaCl-Zufuhr kann jedoch den Blutdruck bei der Mehrzahl der Hypertoniepatienten senken.

Weitere diätetische Faktoren: Im Gegensatz dazu bleibt die Rolle der Zufuhr von Kalium, Kalzium, Fetten und Alkohol gegenwärtig weniger klar definiert. Nach derzeitigen Vorstellungen

- senken diätetisch zugeführtes **Kalium** und **Kalzium** den Blutdruck in geringerem Umfang,
- verstärken eine **fettreiche Kost** (Cholesterin, gesättigte Fettsäuren) und chronischer **Alkoholgenuss** langfristig erhöhten Blutdruck.

Übergewicht: Es besteht eine enge Beziehung zwischen Körpergewicht, genauer der Körperfettmasse, und arteriellem Blutdruck: Eine Gewichtsreduktion führt bei Übergewicht regelmäßig zu einer Blutdrucksenkung.

Psychischer Stress: Es besteht kein Zweifel, dass psychischer Stress zu einem akuten Blutdruckanstieg führen kann. Unklar ist hingegen, inwieweit psychosozialer Stress eine Dauerhypertonie auslösen und unterhalten kann. Im Übrigen lassen sich die familiäre Umgebung und das berufliches Umfeld – zwei wichtige Quellen seelischer Belastung – meist nicht ohne Weiteres verändern. Entspannungsübungen und Biofeedback können zur Blutdrucksenkung geringfügig beitragen, reichen aber zur alleinigen Behandlung einer manifesten essenziellen Hypertonie keinesfalls aus.

13.2.2 Manifestationsfaktoren

Oben genannte **Manifestationsfaktoren**, v. a. Salzzufuhr und Übergewicht, können den Blutdruck erhöhen.

Natriumchlorid: In Industriegesellschaften liegt die Kochsalzzufuhr mit 10–15 g/d wesentlich über dem täglichen Bedarf von 3 g/d. Die NaCl-Reduktion kann eine Hypertonie meist senken.

Weitere diätetische Faktoren: Man nimmt an, dass

- **Kalium** und **Kalzium** den Blutdruck eher senken,
- **fettreiche Kost** (Cholesterin, gesättigte Fettsäuren) und **Alkoholgenuss** ihn erhöhen.

Übergewicht: Die Gewichtsreduktion bei Übergewicht führt zu Blutdrucksenkung.

Psychischer Stress: Es ist unklar, ob psychosozialer Stress eine Dauerhypertonie auslösen kann. Entspannungsübungen und Biofeedback können zur Blutdrucksenkung geringfügig beitragen.

13.2.3 Isolierte systolische Hypertonie (ISH)

▶ Definition. Bei einem erhöhten systolischen (> 140 mmHg), aber normwertigen diastolischen Blutdruck (< 90 mmHg) spricht man von einer isolierten systolischen Hypertonie (ISH).

Epidemiologie: Die ISH ist eine Erkrankung des alten Menschen. Im Alter von > 65 Jahren findet man bei 40–50 % der Bevölkerung eine arterielle Hypertonie. 60 % dieser Patienten leiden an einer systolischen Hypertonie. Immer wieder finden sich darunter Patienten, deren diastolischer Blutdruck zunächst wünschenswert gesenkt werden konnte, bis auffällt, dass die systolischen Werte erhöht bleiben und sich eine systolische Hypertonie demaskiert (siehe Pathogenese).

Pathogenese: Bei ausgeprägter Arteriosklerose der großen zentralen Gefäße (z. B. Aorta) geht ihre Windkesselfunktion verloren. Normalerweise wird durch diese Windkesselfunktion die Pulswelle abgefedert und verlangsamt, bei ihrem Ausfall ist die Pulswelle beschleunigt und der Pulsdruck erhöht. Trotz niedriger diastolischer

13.2.3 Isolierte systolische Hypertonie (ISH)

▶ Definition.

Epidemiologie: Die ISH ist eine häufige Erkrankung alter Menschen.

Pathogenese: Bei Arteriosklerose der großen Gefäße (z. B. Aorta) geht die Windkesselfunktion verloren. Die Prognose der ISH ist schlecht, der Blutdruck soll auf Werte ≤ 140 mmHg systolisch gesenkt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Blutdruckwerte erweist sich die kardiovaskuläre Prognose der ISH als schlecht, der arterielle Blutdruck soll auf Werte ≤ 140 mmHg systolisch gesenkt werden. Bei einer systolischen Hypertonie mit Aortensklerose lassen sich auch Patienten finden, bei denen zusätzlich die Regulation des peripheren Widerstandes nicht funktioniert. Zunächst fällt die systolische Hypertonie nicht ins Auge, da vor einem ersten Therapieversuch mit Antihypertensiva auch der diastolische Blutdruck erhöht war. Die systolische Hypertonie erfasst die Rolle einer Sklerosierung großer Gefäße, der Begriff sollte aber nicht als „Ausschlussdiagnose" verwendet werden.

13.3 Sekundäre Hypertonie

13.3 Sekundäre Hypertonie

Ursachen der sekundären Hypertonie s. Tab. **I-13.2**.

Bei den Ursachen für eine sekundäre Hypertonie führen vor allem entzündliche Nierenerkrankungen die Ursachenliste an, z. B. Glomerulonephritis (S. 924), noch vor den Nierenarterienstenosen. In den letzten Jahren wurden zudem deutlich höhere Prävalenzen des primären Hyperaldosteronismus bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie beschrieben.

I-13.2

I-13.2 Häufigkeit verschiedener Hypertonieformen

Hypertonieformen	Häufigkeit
primäre (essenzielle) Hypertonie (Ausschlussdiagnose)	> 90 %
sekundäre Hypertonie	< 10 %
▪ renale und renovaskuläre Hypertonie:	etwa 5 %
– entzündliche Nierenerkrankungen	
– Nierenarterienstenosen	
– diabetische Nephropathie	
– vesikoureterale Refluxerkrankung	
– andere Nierenerkrankungen.	
▪ **endokrine** Hypertonie:	etwa 5 %
– Hyperaldosteronismus (wahrscheinlich häufigste Hypertonieform)	
– Phäochromozytom	
– Hyperthyreose (systolische Blutdruckerhöhung)	
– Morbus Cushing.	
▪ medikamentöse Hypertonie:	selten
– orale Kontrazeptiva	
– Lakritze	
– Carbenoxolon	
– Glukokortikoide	
– nichtsteroidale Antirheumatika.	
▪ kardiovaskuläre Hypertonie:	selten
– Aortenisthmusstenose	
– Aorteninsuffizienz.	

13.3.1 Renale Hypertonie

13.3.1 Renale Hypertonie

Renoparenchymatöse Hypertonie

Renoparenchymatöse Hypertonie

▶ Merke. Die renoparenchymatöse Hypertonie ist die häufigste sekundäre Hypertonie (etwa 2–5 % aller Hypertonien).

Ätiopathogenese: Jede ein- oder beidseitige Nierenerkrankung kann zu einem renoparenchymatösen Hochdruck führen, wenn die Erkrankung nicht mit einem renalen Salzverlust einhergeht. Spätestens im präterminalen Stadium der Niereninsuffizienz mit eGFR Werten < 30 ml/min (Niereninsuffizienz Stadium 4) wird bei > 80 % der Patienten eine Hypertonie diagnostiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Der Blutdruckanstieg bei diffusen parenchymatösen Nierenerkrankungen ist im Wesentlichen auf 2 Faktoren zurückzuführen:

- Die Fähigkeit der Niere zur **Na^+-Ausscheidung** ist beeinträchtigt, sodass NaCl und Flüssigkeit retiniert werden.
- Vermutlich spielen zusätzlich das **Renin-Angiotensin-System** und der **Sympathikus** eine vasopressorische Rolle.

Ursächlich sind:

- die Beeinträchtigung der renalen **Na^+-Ausscheidung** mit NaCl- und Flüssigkeitsretention
- Vasopression durch **RAAS** und **Sympathikus.**

Renovaskuläre Hypertonie

Renovaskuläre Hypertonie

► Merke. Die renovaskuläre Hypertonie ist selten (ungefähr 0,1–1 % aller Patienten mit Hypertonie).

► Merke.

Ätiopathogenese: Ihr liegt eine Stenose der Nierenarterie(n) zugrunde, 2 Erscheinungsformen werden unterschieden:

- Die **arteriosklerotische Nierenarterienstenose** (80 % der Fälle, gelegentlich bilateral), die vorwiegend im 50.–60. Lebensjahr, besonders bei männlichen Patienten mit Raucheranamnese gefunden wird. Die Stenosierung liegt oft aortennah. Sie nimmt meist progredient bis hin zum Verschluss des Gefäßes zu (S. 300).
- Die **fibromuskuläre Dysplasie** (15 % der Fälle) tritt typischerweise, aber keinesfalls ausschließlich, bei jungen Frauen auf. Die von fibrotischem Gewebe durchsetzte Media ist verdickt; gelegentlich werden auch Intima und Adventitia befallen. Angiografisch zeigt sich typischerweise ein **perlschnurartiges Bild**, das durch einen Wechsel von Stenosen und Aneurysmen entsteht. Oft sind distale Abschnitte der Nierenarterie oder Segmentarterien befallen.

Ätiopathogenese: 2 Formen der Nierenarterienstenose:

- Die **arteriosklerotische Stenose** (80 %), im 50.–60. Lj. besonders bei männlichen Rauchern (S. 300). Sie liegt meist aortennah.
- Die **fibromuskuläre Dysplasie** (15 %) ist typisch bei jungen Frauen. Die Media ist verdickt, angiografisch zeigt sich ein **perlschnurartiges Bild**. Die Stenose liegt oft distal.

In der **Frühphase** der renovaskulären Hypertonie setzt die durchblutungsgedrosselte Niere Renin frei. Die Konzentration von Angiotensin II im Kreislaufsystem steigt an. Arterioläre Vasokonstriktion, Aldosteronfreisetzung sowie gesteigerte tubuläre Natriumrückresorption und Stimulation des sympathischen Nervensystems führen zur Hypertonie. Über den systemischen Blutdruckanstieg versucht das Herz-Kreislauf-System die Perfusion der stenosierten Niere zu normalisieren, unter Inkaufnahme einer Hyperperfusion und allmählicher Druckschädigung der kontralateralen Niere. Daher werden bei Nierenarterienstenose auf Dauer immer beide Nieren geschädigt, wenn auch auf unterschiedliche Weise: Die Niere hinter der Stenose durch eine potenzielle Minderversorgung, die Niere mit intakter arterieller Versorgung durch den Bluthochdruck.

In der **Frühphase** der renovaskulären Hypertonie führen das RAAS und die Sympathikusaktivierung zu Hypertonie. Die Perfusion der stenosierten Niere wird unter Inkaufnahme einer Hyperperfusion und Druckschädigung der kontralateralen Niere normalisiert. So werden auf Dauer beide Nieren geschädigt.

In der **Spätphase** wird die einmal etablierte renovaskuläre Hypertonie weiter unterhalten: Da die blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin II in der chronischen Phase sehr viel ausgeprägter als in der Frühphase ist, kann auch eine normale zirkulierende Konzentration von Angiotensin II die Hypertonie aufrechterhalten. Im Übrigen findet sich jetzt sehr oft eine renoparenchymatöse Komponente, da sich in der kontralateralen Niere eine hypertensive Nephropathie entwickelt hat.

In der **Spätphase** wird die Hypertonie über Angiotensin II weiter unterhalten. Sehr oft findet sich eine renoparenchymatöse Komponente bei hypertensiver Nephropathie der kontralateralen Niere.

► Merke. Für eine **renovaskuläre Hypertonie** sprechen: Zeichen der allgemeinen Arteriosklerose (z. B. KHK, pAVK), Alter > 50 Jahre, Niereninsuffizienz unklarer Ursache, kurze Anamnese des Hochdrucks, maligne Hypertonie, abdominale Strömungsgeräusche, einseitig kleine Niere, Hypokaliämie (sek. Hyperaldosteronismus) sowie gelegentlich rezidivierende Lungenödeme (möglicherweise Folge diastolischer Funktionsstörung).
Bei Patienten < 30 Jahren mit renovaskulärer Hypertonie liegt in der Regel eine **fibromuskuläre Dysplasie** vor, die dringend interventionell behandelt werden muss.

► Merke.

13.3.2 Endokrine Hypertonie

13.3.2 Endokrine Hypertonie

Eine erhöhte Hormonproduktion folgender endokriner Organe kann eine sekundäre Hypertonie verursachen:

- **Nebennierenrinde:** primärer Hyperaldosteronismus (Aldosteron) (S. 826), Cushing-Syndrom (S. 821) (Glukokortikoide), Akromegalie (Wachstumshormon) (S. 746)
- **Nebennierenmark:** Phäochromozytom (Katecholamine) (S. 833)
- **Schilddrüse:** Hyperthyreose (T3 /T4) (S. 769).

Die **Nebennierenrinde** kann primären Hyperaldosteronismus (S. 826), Cushing-Syndrom (S. 821) und Akromegalie (S. 746) verursachen. Im **Nebennierenmark** kann ein Phäochromozytom (S. 833) und an der **Schilddrüse** eine Hyperthyreose (S. 769) zu Bluthochdruck führen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Exkurs.

► Exkurs. **Bluthochdruck bei Hyperaldosteronismus:** Ein Bluthochdruck aufgrund eines **Hyperaldosteronismus** kommt vermutlich häufiger vor als bisher angenommen (geschätzt 5–10 % aller Hochdruckpatienten).

Die erhöhte Inzidenz von Bluthochruck bei offenem und latentem Hyperaldosteronismus fällt auch deshalb heute vermehrt auf, da nicht mehr nur die Absolutwerte von Aldosteron berücksichtigt werden, sondern zusätzlich der Aldosteron-Renin-Quotient gebildet wird: Normalerweise reguliert ansteigendes Aldosteron das RAAS herunter, damit weniger Angiotensin II gebildet wird, das die Sekretion von Aldosteron aus der Nebenniere stimuliert. Bei hyperaldosteronismusbedingtem Bluthochdruck ist dieser Regelkreis unterbrochen, der fallende Angiotensin-II-Spiegel beeinflusst die erhöhte Aldosteronsekretion nicht mehr. Bereits frühe Störungen dieses Regelkreises können mit dem Aldosteron-Renin-Quotienten eher und sensitiver erfasst werden. Aldosteron wirkt nicht nur blutdrucksteigernd, sondern auch stark profibrotisch. Aldosteroninduzierte Blutdruckerhöhungen fallen im Allgemeinen nicht sehr ausgeprägt aus. Durch die profibrotischen Effekte des Aldosterons haben diese Patienten aber dennoch eine schlechtere kardiovaskuläre Prognose als andere „milde“ Hypertoniker.

Diese Entwicklung rechtfertigt noch nicht, Aldosteon-Renin-Quotienten routinemäßig zu bestimmen. Er sollte aber in jedem Fall erhoben werden, wenn sich gerade auch moderatere Hypertonien nicht befriedigend einstellen lassen (NB: Hyperaldosteromismus „verrät“ sich zumeist nicht über Hyperkaliämien). Ein pathologischer Renin-Aldosteron-Quotient sollte dann Anlass geben, Aldosteronantagonisten zu verschreiben, im Übrigen über eine weitere Suche nach einem Nebennierenadenom nachzudenken (NB: beidseitige Hyperplasien sind in dieser Situation häufiger, ein Adenomausschluss ist aber nötig).

13.3.3 Bluthochdruck in der Schwangerschaft

Epidemiologie: Die Häufigkeit beträgt etwa 10 %.

Ätiopathogenese: Ursachen:
- Präeklampsie (S. 946)
- transitorische Hypertonie im 3. Trimenon
- vorbestehende oder neue **essenzielle Hypertonie**
- Hypertonie bei Nierenerkrankungen
- **Phäochromozytom** (selten aber bedrohlich)

► Merke.

Regelmäßige Blutdruckkontrollen sind in der Schwangerenvorsorge unerlässlich. Hypertonie kann auf **Präeklampsie, HELLP-Syndrom** oder **hämolytisch-urämisches Syndrom** (S. 1273) hinweisen.

13.3.3 Bluthochdruck in der Schwangerschaft

Epidemiologie: In Deutschland beträgt die Häufigkeit einer Hypertonie im Rahmen einer Schwangerschaft etwa 10 %.

Ätiopathogenese: Zugrunde liegende Ursachen können sein:
- **Präeklampsie** (S. 946)
- **transitorische Hypertonie** in der Schwangerschaft: Blutdruckanstieg im 3. Trimenon, der wenige Tage nach der Geburt nicht mehr nachweisbar ist (Ausschluss von Ödemen oder Proteinurie als Hinweise auf eine Präeklampsie).
- vorbestehende oder sich während der Schwangerschaft erstmals manifestierende **essenzielle Hypertonie**
- Hypertonie bei **Nierenerkrankungen**
- **Phäochromozytom** (extrem selten, aber mit hohem mütterlichen Risiko behaftet).

► Merke. Patientinnen mit einer **transitorischen Hypertonie** in der Schwangerschaft erkranken oft Jahre später an einer primären Hypertonie.

Da sich Bluthochdruck auch während einer Schwangerschaft meist nicht über spezifische Symptome verrät, sind regelmäßige Blutdruckkontrollen im Rahmen jeder Schwangerenvorsorge unerlässlich. Auffällige Anstiege des Blutdrucks vor oder um den Entbindungstermin können neben einer **Präeklampsie** auch auf ein **HELLP-Syndrom** (Syndrom mit Hämolyse, stark erhöhten Leberwerten und erniedrigten Thrombozytenzahlen) oder ein **hämolytisch-urämisches Syndrom** (S. 1273) hinweisen.

13.3.4 Sekundäre Hypertonie durch Medikamente und Genussmittel

Hormonelle Kontrazeptiva und **Kortikoide** können eine Hypertonie verursachen. **Nikotin** und **Alkohol** können einen Bluthochdruck ungünstig beeinflussen. Kaffee führt nicht zu Hypertonie.

13.3.4 Sekundäre Hypertonie durch Medikamente und Genussmittel

Hormonelle Kontrazeptiva (wahrscheinlich durch eine RAAS-Aktivierung bei gleichzeitiger Na^+-Retention) sowie **Kortikoide** und manchmal **Lakritze** (ab ca. 250 g/d über blutdruckstimulierende Saponine) können eine Hypertonie verursachen. Lakritze-„Abusus“ wird auch von einer Hypokaliämie begleitet.

Nikotin (bekannter Risikofaktor) und **Alkohol** (durch Wirkung auf sympathische Ganglien) können einen Bluthochdruck sowie seine Folgen ungünstig beeinflussen. Kaffee führt hingegen nicht zu Hypertonie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13.3.5 Sekundäre Hypertonie bei Schlafapnoe-Syndrom

Störungen der Atmung während des Schlafes, wie das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, oder das sog. „Obesitas-Hypoventilations-Syndrom“, gehen mit einer erhöhten Inzidenz arterieller Hypertonie einher. Bis zu 9 % aller weiblichen und 24 % aller männlichen Amerikaner leiden an schlafbezogenen Atmungsstörungen. Patienten, die schnarchen, zeigen ein um bis zu 50 % erhöhtes Risiko, an Hypertonie zu erkranken. Der V. a. Schlafapnoe muss im Schlaflabor abgeklärt werden.

13.3.6 Sehr seltene Ursachen der sekundären Hypertonie

Aortenisthmusstenose:
Leitsymptome sind:
- **Blutdruckdifferenz** zwischen oberer (erhöht) und unterer Extremität (normal oder erniedrigt)
- ein **Systolikum** über dem Herzen und zwischen den Schulterblättern
- typische **bilaterale Rippenusuren** im Thorax-Röntgenbild als Folge der Kollateralzirkulation über die Interkostalarterien.

► Merke. Eine **Aortenisthmusstenose** muss bei jedem jugendlichen Patienten mit Hypertonie sorgfältig differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden, da eine operative Beseitigung der Stenose den Blutdruck in der Regel normalisieren und die Lebenserwartung damit deutlich verlängern kann.

Aorteninsuffizienz: Durch eine Aorteninsuffizienz ist das Schlagvolumen erhöht. Es kommt zur einer gewissen Überhöhung des systolischen Drucks, der diastolische Blutdruck ist erniedrigt, der mittlere arterielle Druck bleibt deshalb in der Regel normal.

Totaler AV-Block: Bei einem totalen AV-Block steigt der systolische Druck infolge des stark erhöhten Schlagvolumens bei verlängerter diastolischer Füllungszeit an, ohne dass der mittlere arterielle Druck verändert wäre.

13.4 Klinik

13.4.1 Allgemeines

Im Prinzip gibt es keine typischen Symptome der Hypertonie, auch wenn unter „Laien“ Nasenbluten und Kopfschmerzen als Zeichen eines erhöhten Blutdrucks angesehen werden. Manchmal treten langsam und schleichend Allgemeinsymptome wie schnellere Erschöpfung oder raschere Ermüdbarkeit auf, die den Patienten aber meist nicht als Konsequenz einer Bluthochdruckerkrankung bewusst sind.
Dem behandelnden Arzt muss bewusst sein, dass der Patient seinen erhöhten Blutdruck in der Frühphase aufgrund der fehlenden Symptomatik nicht als Erkrankung wahrnimmt. Aus diesem Grund ist es schwer, Patienten von einer lebenslangen Medikamenteneinnahme zu überzeugen. Schwerwiegende Konsequenzen für die Hochdruckkranken stellen sich erst nach Jahren ein, betroffene Endorgane sind dabei Herz, Nieren, Gehirn und Augen sowie die Gefäße der unteren Extremitäten, s. Folgeerkrankungen (S. 1009).

13.4.2 Notfälle

Maligne Hypertonie

► Definition. Die maligne Hypertonie ist eine **akut lebensbedrohliche Verlaufsvariante** sowohl der primären als auch der sekundären Hypertonieformen (jeweils zur Hälfte in der Vorgeschichte) mit oft stark erhöhten **diastolischen Blutdruckwerten von > 120–130 mmHg**. Allerdings lässt sich diese Verlaufsform der Hypertonie nicht zu jedem Zeitpunkt eindeutig über die Höhe des Blutdrucks definieren, sondern letztlich nur über das Bild der Gefäßschädigung: Es kommt zu Nekrosen der Gefäßwand mit akuten Durchblutungsstörungen, ähnlich dem Bild einer thrombotischen Mikroangiopatie wie bei TTP/HUS oder einer „scleroderma renal crisis“ (S. 943).

13.3.5 Sekundäre Hypertonie bei Schlafapnoe-Syndrom

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und „Obesitas-Hypoventilations-Syndrom“, gehen oft mit arterieller Hypertonie einher. Der V. a. Schlafapnoe wird im Schlaflabor abgeklärt.

13.3.6 Sehr seltene Ursachen der sekundären Hypertonie

Aortenisthmusstenose:
Leitsymptome sind:
- **Blutdruckdifferenz** zwischen oberer und unterer Extremität
- **Systolikum**
- **bilaterale Rippenusuren** im Röntgen-Thorax.

► Merke.

Aorteninsuffizienz: Bei erhöhtem Schlagvolumen mit systolischem Bluthochdruck ist der diastolische Druck erniedrigt.

Totaler AV-Block: Der systolische Druck steigt an, die diastolische Füllungszeit ist verlängert, der mittlere arterielle Druck bleibt unverändert.

13.4 Klinik

13.4.1 Allgemeines

Es gibt keine typischen Hypertoniesymptome. Allgemeinsymptome wie Erschöpfung können auftreten, werden aber meist nicht mit dem Blutdruck in Verbindung gebracht.

Patienten nehmen erhöhten Blutdruck in der Frühphase oft nicht wahr. Schwerwiegende Konsequenzen stellen sich erst nach Jahren ein, s. Folgeerkrankungen (S. 1009).

13.4.2 Notfälle

Maligne Hypertonie

► Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Die Symptomatik ist variabel. Charakteristische Komplikationen sind:
- hypertensive Retinopathie (Grad III–IV, Tab. **I-13.5**)
- Hochdruckenzephalopathie (S. 1010)
- Niereninsuffizienz
- mikroangiopathische Hämolyse.

Typisch sind Sehstörungen und starke Kopfschmerzen.

Diagnostik: Die Diagnose wird mit **Augenhintergrundspiegelung** und **Nierenbiopsie** gesichert. Histologisch sieht man eine **thrombotische Mikroangiopathie**. Im **Labor** zeigt sich oft eine Niereninsuffizienz und mikroangiopathische hämolytische Anämie.

Prognose: Die maligne Hypertonie führt unbehandelt rasch zum Tod. Eine antihypertensive Behandlung (S. 1016) verbessert die Prognose erheblich.

Klinik: Da fibrinoide Nekrosen in Arteriolen verschiedener Organe auftreten können, ist die Symptomatik einer malignen Hypertonie variabel. Schwerwiegende Komplikationen ergeben sich besonders aus der Minderdurchblutung von Niere, Gehirn, Auge und Herz. Charakteristisch sind:
- ausgeprägte hypertensive Retinopathie (Fundus hypertonicus Grad III–IV, Tab. **I-13.5**)
- Hochdruckenzephalopathie (S. 1010)
- progrediente Niereninsuffizienz.
- mikroangiopathische Hämolyse.

Die Patienten klagen häufig über Sehstörungen und ungewöhnlich starke Kopfschmerzen. Weitere neurologische Symptome und Atemnot werden gelegentlich angegeben.

Diagnostik: Die Höhe des Blutdrucks allein rechtfertigt nicht die Diagnose einer malignen Hypertonie. Zur Diagnosesicherung dienen die **Spiegelung des Augenhintergrundes** und/oder die **Nierenbiopsie**. Histologisch zeigt sich – wie oben schon erwähnt – das Bild einer **thrombotischen Mikroangiopathie**. Da diese nicht spezifisch für eine maligne Hypertonie ist, müssen andere Erkrankungen (s. o.) differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Die **Laborwerte** zeigen oft Zeichen einer Niereninsuffizienz sowie einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie.

Prognose: Die maligne Hypertonie führt unbehandelt rasch zum Tod; nach 2 Jahren sind > 80 % der Patienten gestorben (daher die Bezeichnung „maligne“). Eine antihypertensive Behandlung – die unbedingt sofort stationär eingeleitet werden muss, s. Kap. „Therapie“ (S. 1016), – verbessert die Prognose erheblich.

„Hypertensive urgency“ und „hypertensive emergency“

„Hypertensive urgency“ und „hypertensive emergency“

▶ Synonym.

▶ Synonym. „hypertensive Entgleisung/Krise“ bzw. „hypertensiver Notfall“

Steigen Blutdruckwerte akut und krisenhaft stark an, können die betroffenen Patienten durchaus erheblich gefährdet sein, da manchmal unmittelbar schwere Funktionsstörungen an Herz-Kreislauf-System, Augen und Gehirn auftreten. Andererseits lässt sich bei vielen Patienten ein akut stark erhöhter Blutdruck über eine ambulante Behandlung in den Griff bekommen.
Um Patienten mit stark erhöhtem Blutdruck abhängig von ihrem akuten Gefährdungsgrad einordnen und entsprechend behandeln zu können, wurde in den USA das Konzept von „hypertensive urgency“ gegenüber „hypertensive emergency“ eingeführt.

▶ Definition.

▶ Definition.
- **„Hypertensive urgency“** (deutsche, nicht ganz zutreffende Übersetzung: „hypertensive Entgleisung/Krise“): starke akute Blutdruckerhöhung (> 180/120 mmHg) ohne akute Organschäden oder hochgradige Funktionseinschränkungen, die akut gefährlich wären. Die Behandlung sollte über ein ambulantes Zentrum erfolgen.
  Der akut erhöhte Blutdruck wird entweder zufällig gemessen oder fällt auf, weil Patienten über unspezifische Symptome wie Kopfschmerz, Übelkeit, Dyspnoe, Epistaxis, Unruhe und Angst klagen. Endorganveränderungen finden sich definitionsgemäß nicht.
- **„Hypertensive emergency“** (deutsch: „hypertensiver Notfall“): starker akuter Blutdruckanstieg (meist, aber nicht zwingend > 180/120 mmHg) mit lebensbedrohlichen Komplikationen durch progrediente Organschäden. Die Behandlung muss zwingend stationär erfolgen.
  Die Patienten klagen teilweise über ähnliche Symptome wie bei „hypertensive urgency“. In diesem Fall verbergen sich dahinter aber klar nachweisbare, teilweise lebensbedrohliche Schädigungen des Herz-Kreislauf-Systems:
  - **neurologisch:** Enzephalopathie, intrazerebrale Blutung, ischämischer Insult
  - **ophthalmologisch:** hypertensive Retinopathie (Grad III/IV), Papillenödem
  - **kardiovaskulär:** instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Linksherzversagen, Aortendissektion
  - **renal:** Hämaturie, Oligurie
  - **mikroangiopathisch:** Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Im Prinzip muss somit auch die maligne Hypertonie als „hypertensive emergency“ klassifiziert werden, da die thrombotische Mikroangiopathie – charakteristisch für diese Verlaufsform – als Ausdruck einer schweren Endotheldysfunktion und damit eines generalisierten vaskulären Endorganschadens angesehen werden muss.

Die unspezifischen Symptome bei „hypertensive urgency“, deren hoher Blutdruck ohne diese unspezifischen Symptome häufig gar nicht auffällt, können durchaus auch Hinweis auf drohende oder bereits eingetretene Endorganschäden, also auf einen „hypertensive emergency“ sein, ohne dass eine Unterscheidung sofort möglich wäre.

Die Folge bleibt weiterhin die sehr häufige stationäre Aufnahme von „hypertensive urgencies“ mit letztlich unspezifischen Symptomen, die eigentlich – bei entsprechenden ambulanten Strukturen – nicht hätten ins Krankenhaus aufgenommen werden müssen.

Auch die maligne Hypertonie ist ein „hypertensive emergency“.

Die Unterscheidung zwischen „hypertensive urgency“ und „hypertensive emergency“ ist oft nicht sofort möglich. Deshalb werden „hypertensive urgencies“ häufig stationär aufgenommen.

► Merke. Ein **„hypertensive emergency“** verlangt nach einer sofortigen, aber maßvollen Blutdrucksenkung, um weitere Organschäden zu vermeiden. Bei einer **„hypertensive urgency“** reicht es, den Blutdruck engmaschig zu kontrollieren und eine Blutdrucksenkung innerhalb der nächsten 24 h anzustreben, s. Kap. Therapie (S. 1016).

► Merke.

13.4.3 Folgeerkrankungen

13.4.3 Folgeerkrankungen

Folgeerkrankungen der Hypertonie sind wesentlich an ihrer Morbidität und Mortalität beteiligt. In den meisten Fällen lassen sich die Folgeerkrankungen auf eine hypertoniebedingte Arteriosklerose verschiedener Gefäßabschnitte zurückführen. Hauptsächlich betroffene Endorgane sind Herz, Nieren, Gehirn, Augen sowie die Gefäße der unteren Extremität.

Hauptsächlich betroffen sind Herz, Nieren, Gehirn, Augen und die Gefäße der unteren Extremität durch hypertoniebedingte Arteriosklerose.

Herz (hypertensive Herzkrankheit)

Herz (hypertensive Herzkrankheit)

Etwa die Hälfte der Patienten mit Hypertonie stirbt an Herzerkrankungen. Die wichtigsten kardialen Störungen sind dabei:

- **Linksherzhypertrophie und -insuffizienz:** Hinweise auf eine Hypertrophie sind im EKG bei 10–15 %, im Echo bei etwa 50 % der Hypertoniker erkennbar. Das Herz versucht die chronische Druckerhöhung zu kompensieren (**konzentrische Hypertrophie** mit diastolischer Relaxationsstörung). Übersteigt die Herzmuskelmasse einen kritischen Wert (ca. 500 g), entwickelt sich eine relative Koronarinsuffizienz, der Herzmuskel wird nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Es entsteht eine **exzentrische Hypertrophie** (Gefügedilatation) mit einer systolischen Pumpstörung (**Linksherzinsuffizienz**).

Die Hälfte der Hypertoniker stirbt an Herzerkrankungen.

Linksherzhypertrophie und -insuffizienz: Das Herz kompensiert die Druckerhöhung mit **konzentrischer Hypertrophie**. Daraus kann sich eine relative Koronarinsuffizienz und schließlich eine **exzentrische Hypertrophie** mit **Linksherzinsuffizienz** entwickeln.

► Merke. Die linksventrikuläre Hypertrophie wird, selbst wenn keine koronaren Läsionen vorliegen, als unabhängiger Risikofaktor für kardiale Arrhythmien und den plötzlichen Herztod angesehen.

► Merke.

- Eine **koronare Herzkrankheit** kommt bei Hypertonie 2–3-mal häufiger vor als bei Normotonie. Sie entsteht durch eine Arteriosklerose der epikardialen und intramuralen Koronargefäße. Durch die in der Folge eingeschränkte Koronarreserve kann bei Hypertonikern die Koronardurchblutung bei Bedarf nicht ausreichend gesteigert werden. Folgen sind neben der oben erwähnten Herzinsuffizienz die Angina pectoris bzw. Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod.

Das Risiko für **KHK** ist bei Hypertonie erhöht. Folgen sind neben der Herzinsuffizienz die Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod.

► Merke. Die Hypertonie erweist sich als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Niere (hypertensive Nephropathie)

Bei Hypertonikern kann eine **Mikroalbuminurie** auftreten. Renale und kardiale Mortalität dieser Patienten sind gesteigert (s. Tab. **I-13.7**).

Bei 5 % der Hypertoniker tritt eine **Proteinurie** > 1 g/d mit erhöhtem Risiko einer späteren Dialysepflichtigkeit auf. Die **„große Proteinurie“** bis zu 10 g/d ist selten.

Über eine intrarenale Druckbelastung mit Glomerulizerstörung und Nephrosklerose kann es zum **terminalen Nierenversagen** kommen.

Niere (hypertensive Nephropathie)

Bei Hypertonikern ist, wie bei Diabetikern, gelegentlich eine **Mikroalbuminurie** (30–300 mg/d) zu beobachten. Nicht nur die renale, sondern v. a. auch die kardiale Mortalität dieser Patienten erweist sich als mehrfach gesteigert (s. Tab. **I-13.7**), da die Mikroalbuminurie auf eine generelle, zunächst diskrete Endothelschädigung hinweist, die nicht nur in der Niere auftritt und sich ohne Behandlung stetig weiter verschlimmert.

Nach längerem Verlauf tritt bei etwa 5 % der Hypertoniepatienten eine **Proteinurie** > 1 g/d auf. Die Mortalität und das Risiko einer späteren Dialysepflichtigkeit dieser Patienten sind gegenüber Patienten ohne Proteinurie mehrfach erhöht. Im Allgemeinen überschreitet eine Proteinurie bei Hochdruckkranken nicht 2–3 g/d, es können allerdings auch Verläufe mit einer sog. **„großen Proteinurie“** bis zu 10 g/d auftreten.

Wurde ein Bluthochdruck jahrelang nicht ausreichend behandelt, kann über eine zunehmende intrarenale Druckbelastung, die langsam die Glomeruli zerstört und somit zu einer steigenden Eiweißausscheidung führt (s. o.), eine fortschreitende Vernarbung (Nephrosklerose) einsetzen, die schließlich in ein **terminales Nierenversagen** mündet. Bluthochdruck beschleunigt daher auch bei vorbestehender Niereninsuffizienz das endgültige Funktionsversagen beträchtlich.

Gehirn

Die Prävalenz der Hypertonie beträgt bei Schlaganfall bis 90 %. Eine antihypertensive Therapie senkt das Schlaganfallrisiko.

Im Rahmen einer Hypertonie kann es zu **transitorischen ischämischen Attacken** (TIA), **Hirninfarkt**, **hypertensiver Massenblutung** und selten zu **akuter Hochdruckenzephalopathie** kommen.

Gehirn

Die Prävalenz der Hypertonie beträgt bei Schlaganfall bis zu 90 %. Eine effektive antihypertensive Therapie kann hingegen zu einem deutlichen Rückgang des Risikos für diese Erkrankung führen.

Im Rahmen einer Hypertonie können verschiedene Mechanismen zum klinischen Bild eines Schlaganfalls führen:

- **Transitorische ischämische Attacken (TIA):** Minuten anhaltende reversible Herdsymptome, die sich in ihrer Symptomatik je nach dem bevorzugt befallenen Gefäßgebiet unterscheiden (sensible oder motorische Ausfälle, Sprachstörungen usw.).
- **Hirninfarkt**
- **hypertensive Massenblutung**
- **akute Hochdruckenzephalopathie** (selten): Bei Zusammenbruch der zerebralen Autoregulation wird diese Komplikation bereits zu Beginn von schweren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und leichten Bewusstseinsstörungen geprägt. Im Vollbild finden sich Bewusstlosigkeit sowie generalisierte Krämpfe. Die Symptome bilden sich zurück, wenn der Blutdruck ausreichend gesenkt wird.

► Merke.

► Merke. Die Erfassung einer TIA ist von wesentlicher Bedeutung, da sie als Prodrom eines Hirninfarktes aufzufassen ist!

Die Hypertonie erhöht das Risiko einer **Demenz**.

Im Übrigen erhöht eine arterielle Hypertonie erheblich das Risiko, eine **Demenz** zu entwickeln. Alle großen Studien zur Hochdrucktherapie der letzten Jahre weisen darauf hin, dass bei älteren Patienten eine leitliniengerechte Senkung des Bluthochdrucks die zerebrale Leistungsfähigkeit verbessern kann.

Auge (hypertensive Retinopathie) und Gefäße

Das Auge wird durch hypertoniebedingte Arteriosklerose retinaler Gefäße geschädigt. Man unterscheidet 4 Stadien des **Fundus hypertonicus** (s. Tab. **I-13.5**).

Weitere hypertoniebedingte Gefäßveränderungen:

- Aortenaneurysma
- Aortendissektion
- pAVK (s. Tab. **I-13.7**).

Auge (hypertensive Retinopathie) und Gefäße

Beeinträchtigungen im Bereich des Auges entstehen v. a. durch eine hypertoniebedingte Arteriosklerose retinaler Gefäße. Charakterischerweise werden 4 Stadien des sog. **Fundus hypertonicus** unterschieden (s. Tab. **I-13.5**). Ob die Stadien I und II des Fundus hypertonicus allerdings tatsächlich in jedem Fall als spezifisch für Bluthochdruck angesehen werden können und nicht auch altersentsprechende Veränderungen widerspiegeln, wird in letzter Zeit vermehrt diskutiert.

Weitere typische hypertoniebedingte Gefäßveränderungen sind:

- **Aortenaneurysma** (10 % der männlichen Hypertoniker > 65 J.)
- **Aortendissektion** (ca. 80 % der Patienten sind Hypertoniker)
- **pAVK** (prognostisch bedeutsamer Risikofaktor, s. Tab. **I-13.7**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13.5 Diagnostik

13.5.1 Anamnese

Wesentliche Punkte für eine vollständige Anamnese bei V. a. Hypertonie sind in Tab. **I-13.3** festgehalten.

I-13.3 Anamnese bei Verdacht auf Hypertonie

Familienanamnese	häufig positiv (sowohl bei primärer als auch sekundärer Hypertonie)
hypertoniebedingte Folgeerkrankungen	▪ **kardiale Schäden:** Dyspnoe, Orthopnoe, Nykturie, Angina pectoris ▪ **zerebrale Störungen:** Synkopen, Sprachstörungen, sensible oder motorische Ausfälle ▪ **Schäden des Gefäßsystems:** Claudicatio intermittens ▪ **okuläre Schädigung:** Sehstörungen; *Beachte:* Sehstörungen in Verbindung mit hohen diastolischen Druckwerten können Zeichen einer malignen Verlaufsform sein (Spiegelung des Augenhintergrundes unmittelbar erforderlich!).
Hinweise auf sekundäre Hypertonieformen	▪ **Medikamenteneinnahme:** hormonelle Kontrazeptiva und Kortikoide ▪ **Genussmittel:** Lakritze, Nikotin-/Alkoholabusus ▪ **Schwangerschaft** ▪ **renoparenchymatöse Nierenerkrankungen:** Hämaturie, Proteinurie, fieberhafte Harnwegsinfekte ▪ **Phäochromozytom:** anfallsartige Kopfschmerzen mit Herzklopfen und Schweißausbruch (diese „klassische" Symptomentrias findet sich allerdings nur bei 25 % der Patienten), Gesichtsblässe und Harndrang.

13.5.2 Blutdruckmessung

Die Diagnosestellung einer Hypertonie erfordert mindestens 3 Messungen an 2 verschiedenen Tagen in sitzender Körperhaltung nach mindestens 5 Minuten Ruhe (Normwerte s. Tab. **I-13.4**). Erfahrungsgemäß liegt der Blutdruck bei der ersten Untersuchung um 10–20 mmHg höher als bei den darauffolgenden Messungen.

I-13.4 Normwerte bei der Blutdruckmessung

Art der Messung	Normgrenzen (mm Hg)	Besonderheiten
Blutdruckmessung durch ärztliches Personal	< 140/90	▪ typischer **Weißkitteleffekt** (S. 1012)
Selbstmessung	< 135/85	▪ Bei **Normotonen** weisen die häuslich gemessenen Blutdruckwerte kaum Unterschiede zu den beim Arzt gemessenen Werten auf. ▪ Bei **Hypertonikern** finden sich im Mittel niedrigere selbstgemessene Blutdruckwerte.
24-h-Messungen (ABDM)	▪ **Tagesmittelwert:** < 135/85 ▪ **Nachtmittelwert:** < 120/75 ▪ **24-h-Mittelwert:** < 130/80	▪ Die Klassifizierung als „hochdruckkrank" erfolgt anhand des **Tagesmittelwertes**. ▪ typische **Nachtsenkung**, bei Ausbleiben Abklärung erforderlich, s. „Non-Dipper" (S. 1012).

Technik der Blutdruckmessung

Nicht nur der Arzt, sondern auch die Patienten selbst sollten die Technik der Blutdruckmessung kennen, um sie besser in ihre Therapie einbinden zu können. Untersuchungen zeigen, dass die **Selbstmessung** im Vergleich zur **Blutdruckmessung durch den Arzt** eine engere Beziehung zur kardiovaskulären Mortalität aufweist. Patientenselbstmessungen haben somit hohe diagnostische und prognostische Bedeutung, die ihnen einen entsprechenden Stellenwert einräumt.

In der Regel wird der Blutdruck „unblutig", also indirekt nach der Methode von Riva-Rocci (RR) gemessen. Dabei werden die Werte auskultatorisch durch Abhören der sog. „Korotkow-Geräusche" ermittelt. In der sog. **auskultatorischen Lücke** zwischen Systole und Diastole können die Geräusche verschwinden; wird dies nicht beachtet, werden falsche Werte gemessen. Nur in seltenen Fällen wird der Blutdruck „blutig", also direkt mit einem Druckfühler in einem Blutgefäß durch oszillometrische Aufzeichnung der Gefäßschwingungen bestimmt.

13.5 Diagnostik

13.5.1 Anamnese

Siehe Tab. **I-13.3**.

13.5.2 Blutdruckmessung

Die Diagnosestellung einer Hypertonie erfordert mindestens 3 Messungen an 2 Tagen (s. Tab. **I-13.4**).

Technik der Blutdruckmessung

Die **Selbstmessung** weist eine engere Beziehung zur kardiovaskulären Mortalität auf als die **Blutdruckmessung durch den Arzt**.

Der Blutdruck wird „unblutig" nach Riva-Rocci (RR) durch Abhören der „Korotkow-Geräusche" gemessen. Die **auskultatorische Lücke** muss beachtet werden. Selten wird der Blutdruck „blutig" in einem Blutgefäß durch oszillometrische Aufzeichnung bestimmt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Man beachte:
- Lagern des Armes in **Herzhöhe**
- Anpassen der Breite der Manschette an den Armumfang
- keine Messung an **paretischen oder lymphödematösen Armen** oder am **Shunt-Arm** eines Dialysepatienten
- initial Messung an **beiden Armen**, dann am Arm mit höheren Werten
- bei jungen Patienten einmal am **Unterschenkel** messen (Aortenkoarktation?)
- **Arteriosklerose:** Z. T. ist nur der systolische Druck erfassbar.
- **Pseudohypertonie:** Bei Verhärtung der Gefäßwand werden zu hohe Werte gemessen.
- V. a. orthostatische Dysregulationen: wiederholte Messung im Stehen
- Bei **hyperzirkulatorischem Kreislauf** werden die Korotkow-Geräusche in Phase IV gemessen.

Bei der Blutdruckmessung sollten folgende Punkte beachtet werden:
- Lagern des Armes in **Herzhöhe** (besonders bei Verwendung von Handgelenksmessgeräten wichtig)
- Anpassen der **Breite der Manschette** an den **Armumfang** (bei einem Armumfang > 40 cm muss eine breitere Manschette [18 cm] verwendet werden, da sonst die Gefahr besteht, dass zu hohe Werte gemessen werden; eine zu schmale Manschette erzeugt bei einem großen Armumfang punktuell einen zu hohen Druck).
- möglichst keine Messungen an **paretischen oder lymphödematösen Armen** (z. B. nach Mammakarzinom) oder am **Shunt-Arm** eines Dialysepatienten
- initial Messung an **beiden Armen**, in Zukunft an dem Arm mit den höheren Messwerten (bei einem Unterschied > 20 mmHg: Verdacht auf Gefäßstenose oder Aortenisthmusstenose)
- bei jungen Patienten einmal am **Unterschenkel** messen (Aortenkoarktation?)
- **Arteriosklerose:** z. T. ist nur der systolische Druck erfassbar, weil die Strömungsgeräusche bei ausgeprägter Sklerose bis 0 mmHg auskultierbar sind.
- **Pseudohypertonie**: Bei ausgeprägter Verhärtung der Gefäßwand („Gänsegurgelarterien") lässt sich die Arterie nicht mit der Manschette komprimieren, sodass falsch hohe Werte gemessen werden.
- **V. a. orthostatische Dysregulationen:** wiederholte Messung des Blutdrucks im Stehen
- Bei **hyperzirkulatorischem Kreislauf** (z. B. in der Schwangerschaft, bei Anämie und bei Fieber) werden die Korotkow-Geräusche in Phase IV (also wenn sie leiser geworden, aber noch nicht völlig verschwunden sind) gemessen, da Phase V in diesen Fällen falsch niedrige Werte ergibt.

Ambulantes Blutdruck-Monitoring (ABDM; 24-Stunden-Blutdruckmessung)

Mittels tragbarem Gerät wird der Blutdruck alle 15–30 Minuten aufgezeichnet (s. Tab. **I-13.4**).

Der „Weißkittel"-Hochdruck wird vermieden.

Normalerweise sinkt der Blutdruck nachts > 10 % (**„Normal-Dipper"**). Ein Absinken < 10 % (**„Non-Dipper"**, s. Abb. **I-13.2**) oder ein Blutdruckanstieg (**„Inverted-Dipper"**) sollten abgeklärt werden.

► Merke.

Ambulantes Blutdruck-Monitoring (ABDM; 24-Stunden-Blutdruckmessung)

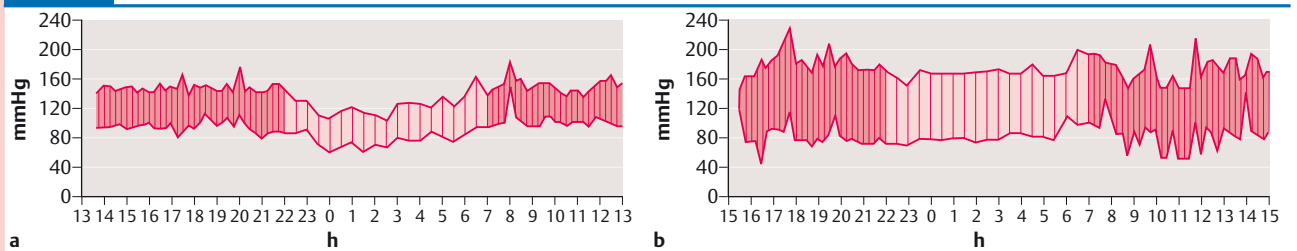
Mit einem automatischen tragbaren Gerät wird der Blutdruck des Patienten alle 15–30 Minuten ambulant, möglichst unter Alltagsbedingungen, aufgezeichnet (Normwerte s. Tab. **I-13.4**).

Mit ABDM wird der sog. „Weißkittel"-Hochdruck vermieden: Bei ca. 15 % der Patienten steigt der Blutdruck vorübergehend an, wenn er durch medizinisches Personal gemessen wird. ABDM-Werte korrelieren besser mit der Prognose als eine Gelegenheitsmessung durch medizinisches Personal.

Normalerweise kommt es durch die zirkadiane Regulation des Blutdrucks zu einem nächtlichen Absinken des Blutdrucks um > 10 % (**„Normal-Dipper"**). Ein Absinken um < 10 % (**„Non-Dipper"**, s. Abb. **I-13.2**) oder ein Blutdruckanstieg (**„Inverted-Dipper"**) sind auffällig und sollten abgeklärt werden, die antihypertensive Therapie muss ggf. angepasst werden. Das kardiovaskuläre Risiko ist zusätzlich erhöht.

► Merke. Ca. 75 % der Patienten mit sekundärer Hypertonie sind **„Non-Dipper"**.

I-13.2 Typische 24-Stunden-Blutdruckprofile



a Erhaltener nächtlicher Blutdruckabfall.
b Aufgehobene zirkadiane Blutdruckregulation („Non-Dipper").

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

13.5.3 Körperliche Untersuchung

Nachdem die Diagnose Hypertonie durch wiederholte Messungen des Blutdrucks gesichert wurde, bleibt das Ziel der diagnostischen Abklärung, sekundäre Hypertonieformen, Organkomplikationen und weitere Risikofaktoren zu erfassen, um das kardiovaskuläre Risiko des Patienten abzuschätzen.

Während der körperlichen Untersuchung ist auf folgende Punkte Wert zu legen:

- Bestehen Zeichen der **Herzinsuffizienz** (S. 104) und des **Nierenversagens** (S. 954)?
- Sorgfältige Palpation und Auskultation aller Gefäße der unteren Extremitäten, um eine **arterielle Verschlusskrankheit** nicht zu übersehen.
- Der **Augenhintergrund** sollte von einem Ophthalmologen begutachtet werden (Tab. **I-13.5**).
- **Morbus Cushing** und **Akromegalie** führen zu einem typischen körperlichen Erscheinungsbild.
- Bei **Aortenisthmusstenose** ist ein vom ersten Herzton abgesetztes systolisches Geräusch mit p. m. über dem 2.–6. ICR rechts sowie zwischen den Schulterblättern auskultierbar. Der Blutdruck am Unterschenkel ist erniedrigt.
- Bei **Nierenarterienstenosen** treten teilweise epigastrische Stenosegeräusche auf.

13.5.3 Körperliche Untersuchung

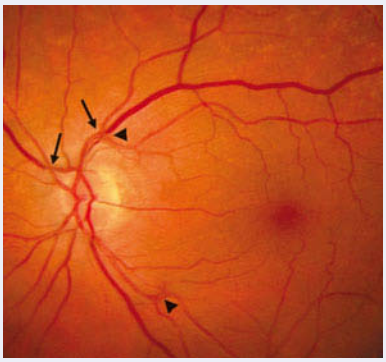
Nach Diagnosesicherung werden Organkomplikationen und weitere Risikofaktoren zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos erfasst.

Auf folgende Erkrankungen ist zu achten:

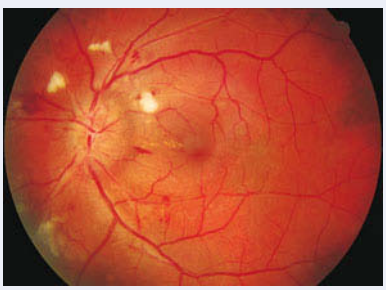
- Herzinsuffizienz (S. 104)
- Nierenversagen (S. 954)
- pAVK
- Augenhintergrundveränderungen (Tab. **I-13.5**).
- Morbus Cushing und Akromegalie
- Aortenisthmusstenose
- Nierenarterienstenose.

I-13.5 Fundus hypertonicus

Stadium	Kennzeichen
Stadium I	**funktionelle Gefäßveränderungen** ▪ Vasokonstriktion der Arteriolen ▪ leichte Gefäßschlängelungen (Tortuositas).
Stadium II	**zusätzlich strukturelle Gefäßschäden** ▪ Gunn-Kreuzungsphänomen positiv (= Einschnürung der venösen Blutsäule durch Kompression der sklerotischen Anteile an einer A-V-Kreuzung, s. Abb. [Pfeile] mit typ. Omegateilung der Arterien [Pfeilspitzen]) ▪ „Silberdrahtarterien“ (= sklerotische und stark spastische Arterien) ▪ dilatierte Venolen.
Stadium III	**zusätzlich Netzhautschäden** ▪ Blutungen, harte Exsudate, Sternfigur der Makula, Netzhautödem ▪ Cotton-Wool-Herde (s. Abb.)
Stadium IV	**zusätzlich Papillenödem, Optikusatrophie** (s. Abb.)



Stadium IV



integrierte Abbildungen aus: Lang K.: Augenheilkunde. Thieme; 2004

13.5.4 Labor

Im Rahmen der Laboruntersuchungen sollten die in Tab. **I-13.6** gezeigten Parameter Berücksichtigung finden.

13.5.4 Labor

Siehe Tab. **I-13.6**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

I-13.6 Laboruntersuchungen bei arterieller Hypertonie

Blut	▪ **Hb, Hkt:** bei V. a. renale Anämie ▪ **Kreatinin, eGFR:** Nierenfunktion? ▪ **Kalium:** Nierenfunktion?, V. a. Conn-Syndrom ▪ **Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Glukose:** Risikofaktoren für Arteriosklerose ▪ **Hormonanalysen:** bei V. a. endokrinen Hypertonus: T3, T4, TSH, Aldosteron, Renin, Aldosteron-Renin-Quotient.
Urin	▪ **Mikroalbuminurie** (spezieller Streifentest, z. B. Micral): frühester Hinweis auf erste, zu diesem Zeitpunkt theoretisch noch reversible Gefäßschäden ▪ **Glukose:** Diabetes mellitus ▪ **Nitrit:** Harnwegsinfekt ▪ **Urinsediment:** bei V. a. renoparenchymatöse Hypertonie bzw. hypertensive Nephropathie ▪ **Katecholamine:** wenn Blutdruck diastolisch > 110 mmHg sowie bei weiteren Hinweisen, die für ein Phäochromozytom sprechen.

13.5.5 Apparative Diagnostik

EKG: Hinweise auf **Linksherzhypertrophie** (S. 1009) (positiver Sokolow-Index), **Linksherzschädigung** (S. 126) oder **KHK** (S. 61) verschlechtern die Prognose.

Röntgen-Thorax: Betonung oder Dilatation des linken Ventrikels, Elongation und Sklerose der Aorta sowie Lungenstauung bei Herzinsuffizienz. Diese Veränderungen treten erst spät auf.

Echokardiografie (S. 54)**: Herzhypertrophie** oder **gestörte Pumpfunktion** bedeuten eine schlechte Prognose.

Karotis-Dopplersonografie: Veränderungen von Intima und Media (s. Abb. **B-1.3**) und Plaques weisen auf systemische Arteriosklerose hin. Neuerdings wird auch die **Pulswellengeschwindigkeit** (s. Tab. **I-13.7**) bestimmt.

Nierensonografie: Abweichende Größe und Form, Tumoren, Zysten, Harnwegsobstruktion und Aortenaneurysmen werden erkannt.

Farbduplexsonografie der Nierenarterien: Geübte Untersucher können höhergradige Nierenarterienstenosen erkennen.

Digitale Subtraktionsangiografie (DSA): Sie ist indiziert bei diastolischen Werten > 100 mmHg, Hinweisen auf eine renovaskuläre Hypertonie und V. a. Nierenarterienstenose.

MR-Angiografie: Sie erlaubt eine gute Beurteilung der Nierenarterien.

Die **Nierensequenzszintigrafie** ist obsolet.

13.5.5 Apparative Diagnostik

EKG: Wenn Hinweise auf **Linksherzhypertrophie** (S. 1009) (positiver Sokolow-Index: S in V1 + R in V5 oder V6 > 3,5 mV oder R in aVL > 1,5 mV), **Linksherzschädigung** (S. 126) (abgeflachte oder diskordante Kammerendteile, Schenkelblockbilder) oder koronare Herzkrankheit (S. 61) auftauchen, wird die Prognose eines Patienten mit Hypertonie deutlich verschlechtert.

Röntgen-Thorax: Typische Hochdruckfolgen sind: Betonung oder Dilatation des linken Ventrikels, manchmal auch des linken Vorhofs oder aller Herzhöhlen (sog. Cor bovinum), Elongation und Sklerose der Aorta (besonders im Aszendensteil) sowie Lungenstauung bei Herzinsuffizienz. Diese Veränderungen treten jedoch erst spät und nicht regelhaft bei jedem Patienten auf.

Echokardiografie: Bestimmung von linksventrikulärem Durchmesser, Wanddicken und Pumpfunktion (S. 54). **Herzhypertrophie** oder **gestörte Pumpfunktion** bedeuten für den Patienten eine schlechte Prognose. In Bezug auf eine Hypertrophie des Herzens ist die Echokardiografie deutlich sensibler als das EKG, in Letzterem werden nur etwa 13 % der Patienten mit Hypertrophie erfasst.

Karotis-Dopplersonografie: Veränderungen von Intima und Media („IM-Komplex", normalerweise < 0,9, s. Abb. **B-1.3**) und Plaques der Halsschlagadern geben Hinweise auf allgemeine Schäden des Gefäßsystems (i. S. einer Arteriosklerose) und sind damit von großer prognostischer Bedeutung. In den letzten Jahren wird darüber hinaus empfohlen, die **Pulswellengeschwindigkeit** zu bestimmen (s. Tab. **I-13.7**).

Nierensonografie: Sie hilft, Abweichungen der Nierengröße, der Nierenform sowie zusätzliche pathologische Befunde wie Nierentumoren, Nierenzysten und Harnwegsobstruktion zu erkennen, Nebennierentumoren und Aortenaneurysmen zu diagnostizieren.

Farbduplexsonografie der Nierenarterien: Hiermit können geübte Untersucher elegant höhergradige (> 60 %ige) Nierenarterienstenosen erkennen. Die Methode ist allerdings zeitaufwendig und nicht geeignet für stark übergewichtige Patienten. Sie eignet sich darüber hinaus zur Verlaufskontrolle nach Operation oder Dilatation einer Nierenarterienstenose.

Digitale Subtraktionsangiografie (DSA): Sie ist indiziert bei Patienten mit ständig erhöhten diastolischen Druckwerten > 100 mmHg, Hinweisen auf eine renovaskuläre Hypertonie (z. B. epigastrische Strömungsgeräusche), wenn weniger invasive Untersuchungen und klinische Befunde einen starken Verdacht auf eine Nierenarterienstenose liefern, die hämodynamisch wirksam sein könnte (z. B. Dopplersonografie).

MR-Angiografie: Sie erlaubt eine gute Beurteilung der Nierenarterien. Da sie als weniger untersucherabhängig als die Farbduplexsonografie angesehen wurde, setzten viele große Hoffnungen in diese Verfahren. Leider erwies sich die Untersucherabhängigkeit höher als zunächst gehofft.
Die **Nierensequenzszintigrafie** ist heute zur Diagnostik der Nierenarterienstenose obsolet geworden und sollte daher keine diagnostische Verwendung mehr finden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

13.5.6 Risikoabschätzung

Die klinische Einschätzung des Schweregrades einer Hypertonie bestimmt ihren langfristigen Verlauf und ihre Prognose. Er wird nach der Höhe des Blutdrucks, nach dem Grad der Organschäden und vorhandenen Begleiterkrankungen eingeschätzt. Die Stadieneinteilung des Bluthochdrucks, wie sie in Deutschland in den Leitlinien beschrieben wird (herausgegeben von der „Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks"), orientieren sich an den aktuellen Empfehlungen der WHO sowie der entsprechenden amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (Abb. **I-13.3** und Tab. **I-13.7**).

13.5.6 Risikoabschätzung

Der Schweregrad einer Hypertonie wird nach den Organschäden und Begleiterkrankungen eingeschätzt.

Zur Stadieneinteilung des Bluthochdrucks s. Abb. **I-13.3** und Tab. **I-13.7**.

I-13.7 Risikofaktoren, die die Prognose bei Hypertonie beeinflussen

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	subklinische Endorganschäden	manifester Diabetes mellitus	klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen
▪ **Alter** > 55 (m)/65 (w) Jahre ▪ **Nikotinabusus** ▪ **Dyslipidämie** – Gesamtcholesterin > 190 mg/dl – LDL-Cholesterin > 115 mg/dl – *HDL-Cholesterin < 40 (m)/46 (w) mg/dl* – *Triglyzeride > 150 mg/dl* ▪ ***Nüchtern-BZ*** *102–125 mg/dl* ▪ ***abdominale Adipositas*** *> 102 (m)/88 (w) cm* ▪ **Familienanamnese vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen** < 55 (m)/65 (w) Jahre ▪ **hohe Blutdruckamplitude**.	▪ **linksventrikuläre Hypertrophie** – Echo: LVMI ≥ 125 (m)/110 (w) g/m² – EKG: Sokolow-Lyons > 38 *oder* Cornell > 2440 ▪ **Karotisveränderungen:** – IMT > 0,9 – arteriosklerotische Plaque ▪ **Pulswellengeschwindigkeit** zwischen Karotis und Femoralarterie > 12 m/s ▪ **Knöchel-Arm-Blutdruck-Index** < 0,9 ▪ **geringe Einschränkung der Nierenfunktion** – Serumkreatinin 1,3–1,5 (m)/1,2–1,4 (w) mg/dl – eGFR oder Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ▪ **Mikroalbuminurie** – 30–300 mg/24 h – Albumin-Kreatinin-Quotient ≥ 22 (m)/31 (w).	▪ **Nüchtern-BZ** > 126 mg/dl (wiederholt) ▪ **OGTT-BZ** > 198 mg/dl	▪ **zerebrovaskuläre Erkrankungen** – ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall – TIA – PRIND ▪ **Herzerkrankungen** – Herzinfarkt – koronare Herzerkrankung – Herzinsuffizienz ▪ **Nierenerkrankungen** – diabetische Nephropathie – Kreatinin > 1,5 (m)/1,4 (w) mg/dl – Proteinurie > 300 mg/24 h ▪ **periphere AVK** ▪ **fortgeschrittene hypertensive Retinopathie** (Fundus hypertonicus III und IV mit Exsudaten, Hämorrhagien und Papillenödem).

Anmerkungen: Neben einem Blutdruck > 130/85 mm Hg definieren 2 zusätzliche der 4 hervorgehobenen Risikofaktoren (kursiv) in der linken Spalte ein **metabolisches Syndrom** (S. 693).

CRP wird in der Literatur immer wieder als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen eingestuft, taucht aber in der neuesten Risikotabelle der ESH aus dem Jahr 2007 nicht mehr auf, da es sich zu häufig im Rahmen von Entzündungserkrankungen unabhängig von kardiovaskulären Erkrankungen bei Hypertonie als erhöht erweist.

m = Männer, w = Frauen; BZ = Blutzucker; LVMI = linksventrikuläre Maßeinheit, Sokolow-Lyons = SV1 + RV5, Cornell-Produkt = (RaVL + SV3) x QRS-Dauer; IMT = Intima-Media-Dicke; eGFR = estimated/geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; oGTT = oraler Glukosetoleranztest; TIA = transiente ischämische Attacke, PRIND = prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit

I-13.3 Risikostratifizierung der Blutdruckstufen (mm Hg)

andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte	normal syst. 120–129 oder diast. 80–84	hoch normal syst. 130–139 oder diast. 85–89	Bluthochdruck Grad 1 (mild) syst. 140–159 oder diast. 90–99	Grad 2 (moderat) syst. 160–179 oder diast. 100–109	Grad 3 (schwer) syst. ≥ 180 oder diast. ≥ 110
keine Risikofaktoren	durchschnittliches Risiko	durchschnittliches Risiko	schwach erhöhtes Risiko	mäßig erhöhtes Risiko	hohes Risiko
1–2 Risikofaktoren	schwach erhöhtes Risiko	schwach erhöhtes Risiko	mäßig erhöhtes Risiko	mäßig erhöhtes Risiko	sehr hohes Risiko
≥ 3 Risikofaktoren oder Endorganschäden oder Diabetes	mäßig erhöhtes Risiko	hohes Risiko	hohes Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko
klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko

Risikoeinstufung: Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren eine kardiale oder zerebrale Komplikation der Hypertonie zu erleiden; durchschnittlich: < 10 %, schwach erhöht: 15–20 %, mäßig erhöht: 20–30 %, hoch bis sehr hoch: > 30 %.

(Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V./Deutsche Hochdruckliga e.V. (2014) ESC Pocket Guidelines. Management der Arteriellen Hypertonie, Version 2013. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13.6 Therapie

13.6.1 Indikation

13.6 Therapie

13.6.1 Indikation

Die antihypertensive Therapie hängt vom kardiovaskulären Gesamtrisiko ab (s. Abb. **I-13.3**). Neben **nicht medikamentösen Allgemeinmaßnahmen** wird eine **medikamentöse Therapie** bei Grad 1 und 2 mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und immer bei Schweregrad 3 verordnet.

Der Beginn und die Art der antihypertensiven Therapie wird nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko bestimmt (s. Risikostratifizierung, Abb. **I-13.3**). Für alle Schweregrade werden zunächst **nicht medikamentöse Allgemeinmaßnahmen** empfohlen. In den allermeisten Fällen reichen diese Maßnahmen jedoch für eine suffiziente Blutdrucksenkung nicht aus. Daher lässt sich eine **medikamentöse Therapie** auch bei den Schweregraden 1 und 2 (milde bzw. moderate Hypertonie) häufig nicht vermeiden, da weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren oder bereits bestehende Endorganschäden die Gefahr kardialer und zerebraler Ereignisse zu stark ansteigen lassen; bei Schweregrad 3 (schwere Hypertonie) müssen in jedem Fall Antihypertensiva verordnet werden.

Zielblutdruck: grundsätzlich < 140 / 90 mmHg. Dies gilt mittlerweile auch für Patienten mit Diabetes mellitus, zerebrovaskulären Erkrankungen oder KHK. Nur bei Nierenerkrankungen werden noch tiefere Blutdruckwerte < 130 /80 mmHg empfohlen.

Zielblutdruck: Unter Ruhebedingungen sollte bei allen Patienten der Blutdruck zuverlässig systolisch < 140 und diastolisch < 90 mmHg liegen. Dies gilt mittlerweile auch für Patienten mit Diabetes mellitus, zerebrovaskulären Erkrankungen oder KHK. Nur bei Patienten mit genuinen Nierenerkrankungen sollte der Blutdruck auf < 130/80 mmHg gesenkt werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Einstellung des Blutdrucks auf den angestrebten Zielwert wird nicht innerhalb von Tagen, sondern in Wochen und Monaten erreichbar sein. Nur bei ausgeprägten Symptomen muss eine raschere Blutdrucksenkung erreicht werden.

13.6.2 Allgemeinmaßnahmen zur Blutdrucksenkung

13.6.2 Allgemeinmaßnahmen zur Blutdrucksenkung

Der Patient wird unter Betonung der Relevanz einer **konsequenten Behandlung ausführlich aufgeklärt**. Bei schwer zu motivierenden Patienten muss ein Kompromiss zwischen dem medizinisch Wünschenswerten und dem praktisch Möglichen gefunden werden.

Zu Beginn der Therapie muss eine **ausführliche Aufklärung** des Patienten über die Art seines Leidens und dessen mögliche Folgen erfolgen. Die nachgewiesene prognostische Relevanz einer **konsequent durchgeführten Behandlung** sollte dabei betont werden. Viele, besonders aktive und beschwerdefreie Patienten bagatellisieren ihren Hochdruck und sind schwer zu einer konsequenten Behandlung zu motivieren, zumal diese oft mit Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen der Drucksenkung oder der Medikamente selbst verbunden ist. Die Lebensgestaltung ist eingehend zu besprechen, wobei ein Kompromiss zwischen dem medizinisch Wünschenswerten und dem praktisch Möglichen einzugehen ist.

Die wichtigsten Allgemeinmaßnahmen sind:

- geregelte Nachtruhe und Arbeitspausen
- Ausreichende körperliche Bewegung: v. a. mit dynamischen Übungen. Kontraindiziert sind isometrische Übungen (z. B. Gewichtheben).
- Nikotin- und Alkoholkarenz
- **Diätberatung:** möglichst **Gewichtsreduktion** auf Normalgewicht und **beschränkte NaCl-Zufuhr**. Eine **kaliumreiche Kost** (Obst, Gemüse) wird empfohlen.
- Regelmäßige Entspannungsübungen.

Zu den wichtigsten Allgemeinmaßnahmen gehören:

- **geregelte Nachtruhe** und **Arbeitspausen**
- **Ausreichende körperliche Bewegung:** v. a. ein regelmäßiges körperliches Training mit **dynamischen Übungen** (angepasst an Belastbarkeit und Alter der Patienten, bei Älteren z. B. Spaziergänge) hilft bei der Gewichtskontrolle und senkt langfristig wahrscheinlich sogar den Blutdruck selbst. **Kontraindiziert** sind hingegen isometrische Übungen (z. B. Gewichtheben) und Hochleistungssport.
- **Nikotin- und Alkoholkarenz** (max. 20–30 g/d)
- **Diätberatung:** möglichst **Gewichtsreduktion** auf Normalgewicht (pro kg Gewichtsverlust sinkt der Blutdruck um etwa 2 mmHg). Eine streng NaCl-arme Kost ist nicht nötig, eine **beschränkte NaCl-Zufuhr** auf 5 g/d jedoch erwiesenermaßen sinnvoll. Eine **kaliumreiche Kost** (Obst, Gemüse) wird immer wieder empfohlen, ihre Effektivität kann allerdings nicht als gesichert angesehen werden. Bei schwer Nierenkranken droht die Gefahr einer Hyperkaliämie.
- Durch **regelmäßige Entspannungsübungen** lässt sich bei manchen Patienten der Blutdruck um etwa 5–10 mmHg senken (als zusätzliche Therapiemaßnahme empfehlenswert). Der langfristige Erfolg einer regulären Psychotherapie ist nicht gesichert. Tranquilizer sind sicher nicht antihypertensiv wirksam.

▶ Merke.

▶ Merke. Als **effektivste Allgemeinmaßnahmen** bei Hypertonie müssen Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität angesehen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13.6.3 Medikamentöse Blutdruckeinstellung

Grundregeln

Um eine dauerhafte Blutdrucksenkung zu erreichen, müssen fast alle Hypertoniepatienten lebenslang Medikamente einnehmen. Eine sorgfältige Planung und gute Überwachung der Therapie sind deshalb dringend notwendig. Dabei sind einige Grundregeln zu beachten:

Wirklatenz: Der volle antihypertensive Effekt einiger Substanzen tritt erst nach Wochen ein, dies gilt v. a. für β-Rezeptoren-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptoren-Blocker und zentralwirksame Pharmaka, nicht jedoch für den Vasodilatator Dihydralazin und den α1-Rezeptoren-Blocker Prazosin.
Änderungen in der langfristigen antihypertensiven Therapie sollten deshalb erst nach einem entsprechenden zeitlichen Intervall erwogen werden, um den bereits verordneten Medikamenten Zeit zum Erreichen ihrer vollen Wirksamkeit zu geben.

Mono- versus Kombinationstherapie: Es gibt heute keine Empfehlungen mehr, zunächst mit einer Monotherapie zu beginnen, die Dosierung des ersten Medikamentes zu steigern, um dann bei Bedarf andere antihypertensive Substanzen nach komplizierten Schemata hinzuzufügen. Eine bereits **initiale, niedrig dosierte Kombination von Antihypertensiva** ist genauso möglich. Die großen Studien zur Hypertoniebehandlung der letzten Jahre zeigten, dass fast alle Patienten zwei und mehr Medikamente für eine suffiziente Blutdrucksenkung einnehmen müssen.

Ursachen für Wirkungslosigkeit: Bei einer mangelnden Effektivität der medikamentösen Therapie muss häufig eine mangelnde Einnahmetreue (**Compliance**) angenommen werden (s. u.). Weitere Gründe können **zu geringe Dosierung** der verschriebenen Medikamente sowie manchmal **Salz- und Wasserretention** sein. Schließlich kann eine sog. **schwer einstellbare Hypertonie** vorliegen (hier besonders sorgfältig nach einer sekundären Hypertonie fahnden!).

Compliance (Einnahmetreue): Aufgrund der teilweise beträchtlichen Nebenwirkungen (s. u.) der meist lebenslang notwendigen Arzneimitteltherapie und einer trotz stark erhöhter Blutdruckwerte häufig vorhandenen Symptomfreiheit ist es oft schwer, den Patienten von einer regelmäßigen Tabletteneinnahme zu überzeugen.
Bewährte Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance sind:
- **Selbstmessungen** durch den Patienten
- einfache **Therapieschemata**
- feste **Terminvereinbarungen** mit schriftlicher Einbestellung bei Nichteinhaltung der Termine
- gute **Information** des Patienten und seines Partners über die Krankheit Bluthochdruck
- strukturierte, speziell für Hypertoniker entwickelter **Schulungsprogramme**.

Nebenwirkungen: Insbesondere bei Medikamenten, die zu einer Sedation führen können, ist die Möglichkeit einer **Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit** oder einer **Gefährdung am Arbeitsplatz** gegeben, hierauf ist der Patient vor Therapiebeginn hinzuweisen. Nach **Störungen der Sexualfunktion** bei Männern muss speziell gefragt werden. Sie werden erfahrungsgemäß selten spontan angegeben, sind aber häufig Ursache mangelnder Einnahmetreue. In der ersten Phase der Blutdruckeinstellung klagen die Patienten häufig über **Müdigkeit** und **Leistungseinbuße** als Folge der Blutdrucksenkung, diese Symptome klingen jedoch meist spontan innerhalb von wenigen Wochen ab (Information und Beruhigung des Patienten!). Prinzipiell sollte ein Patient bereits zu Beginn der Therapie über eventuelle Nebenwirkungen und deren meist vorübergehenden Charakter **aufgeklärt** werden.

Sinnvolle Kontrolluntersuchungen: Serumkalium- und -kreatininwerte sowie der Urinstatus sollten anfangs in ¼-jährlichen, später in jährlichen Abständen kontrolliert werden.
EKG oder Echokardiografie sollten bei fehlenden Zeichen der Linksherzhypertrophie alle 2–3 Jahre durchgeführt werden. Wenn diese allerdings auftritt oder bereits initial vorhanden ist, sind jährlichen Abstände empfehlenswert.

13.6.3 Medikamentöse Blutdruckeinstellung
Grundregeln

Fast immer müssen lebenslang Medikamente eingenommen werden.

Wirklatenz: Der volle Effekt einiger Substanzen (β-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptoren-Blocker und zentralwirksame Pharmaka) tritt erst nach Wochen ein. Die langfristige antihypertensive Therapie sollte deshalb nicht voreilig umgestellt werden.

Mono- versus Kombinationstherapie: Eine **initiale, niedrig dosierte Kombination von Antihypertensiva** kann einer Monotherapie überlegen sein. Letzlich entscheidend ist immer die tatsächliche Blutdrucksenkung.

Ursachen für Wirkungslosigkeit: Oft liegen eine mangelnde **Compliance**, **zu geringe Dosierung** oder **Salz- und Wasserretention** zugrunde. Bei **schwer einstellbarer Hypertonie** sollte einer sekundären Hypertonie nachgegangen werden.

Compliance (Einnahmetreue): Bewährte Maßnahmen zur Verbesserung sind
- Selbstmessungen,
- einfache Therapieschemata,
- feste Terminvereinbarungen,
- gute **Information** des Patienten und
- spezielle Schulungsprogramme.

Nebenwirkungen: Bei sedierenden Medikamenten sind **Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit** oder **Gefährdung am Arbeitsplatz** gegeben. Nach **Störungen der Sexualfunktion** muss gefragt werden. Oft treten **Müdigkeit** und **Leistungseinbuße** auf, die meist spontan innerhalb weniger Wochen abklingen. Zu Beginn der Therapie muss über die Nebenwirkungen **aufgeklärt** werden.

Sinnvolle Kontrolluntersuchungen: Kalium, Kreatinin, Urinstatus anfangs alle 3, später alle 12 Monate kontrollieren. EKG oder Echokardiografie sollten mind. alle 2–3 Jahre durchgeführt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diese Medikamente können in Grenzen **untereinander kombiniert** werden.

Generell gilt: Medikamente, die am gleichen Wirkort angreifen, sollten nicht kombiniert werden.

Diuretika stimulieren durch den Natriumverlust das RAAS. **β-Blocker**, **ACE-Hemmer** und **AT_1-Rezeptoren-Blocker** wirken dem sinnvoll entgegen. Renininhibitoren spielen derzeit nur noch eine untergeordnete Rolle.

Diuretika und Vasodilatatoren: Vasodilatatoren werden wegen der Volumenexpansion mit Diuretika kombiniert.

Diuretika und β-Rezeptoren-Blocker: Die Kombination kann die Entstehung von Diabetes mellitus begünstigen.

β-Rezeptoren-Blocker und Diuretika beeinflussen die Endorganschädigung nicht so gut wie andere Medikamente der 1. Wahl. Sie sind aber gerade bei Herzinsuffizienzpatienten aus der Therapie nicht wegzudenken.

Medikamente zur Blutdrucksenkung

Häufig verwendete Antihypertensiva

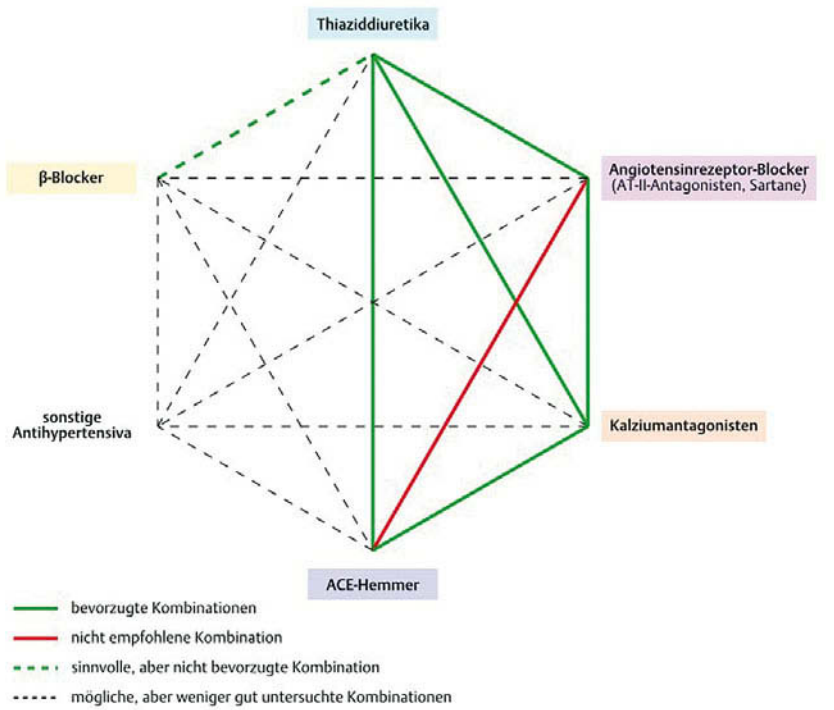
Abb. **I-13.4** zeigt häufig verwendete **Medikamente.**
Diese Medikamentengruppen können **allerdings nicht alle gleich gut untereinander kombiniert** werden. Hierbei müssen einige Aspekte berücksichtigt werden:
Generell gilt: Medikamente, die am gleichen Wirkort angreifen, sollten nicht kombiniert werden, stattdessen sollte auf eine sinnvolle Ergänzung geachtet werden.
Diuretika stimulieren durch den Natriumverlust das Renin-Angiotensin-System. Dies kann durch **β-Rezeptoren-Blocker** (Hemmung der Reninsekretion) oder durch **ACE-Hemmer** sowie **AT_1-Rezeptoren-Blocker** vermieden werden. Renininhibitoren spielen derzeit nur noch eine untergeordnete Rolle.

Diuretika und Vasodilatatoren: Da Vasodilatatoren eine kompensatorische Expansion des intravasalen Volumens mit sich bringen, sollten sie immer mit einem Diuretikum kombiniert werden.

Diuretika und β-Rezeptoren-Blocker: Diese Kombination ist wahrscheinlich langfristig mit erhöhter Inzidenz von Diabetes mellitus verbunden. Im Übrigen erwiesen sich β-Rezeptoren-Blocker in kürzlich durchgeführten Studien als weniger wirksam, über die Blutdrucksenkung hinaus Endorganschäden günstig zu beeinflussen. Dies galt besonders für das Auftreten nicht tödlicher Schlaganfälle.
Da eine arterielle Hypertonie aber oft mit einer Volumenretention einhergeht und viele Patienten nach langjährigem Bluthochdruck an einer Herzinsuffizienz leiden, werden Diuretika und β-Rezeptoren-Blocker aus der Therapie der Hypertonie nicht wegzudenken sein, zumal diese Medikamente kostengünstig zu verschreiben sind.
Teilweise wird diskutiert, **Diuretika** und **β-Rezeptoren-Blocker** bei jungen Hypertonikern mit positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus vorsichtig einzusetzen.

I-13.4

I-13.4 Häufig verwendete Antihypertensiva



(Kurzfassung der "ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension" European Heart Journal (2013) 34: 2159-2219)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

AT_2-Rezeptoren-Blockerund ACE-Hemmer: Forschungsergebnisse der letzten Jahre weisen trotz der lange vermuteten besonderen Effektivität dieser Wirkstoffkombination (v. a. in Bezug auf die Vermeidung möglicher Endorganschäden) eher auf die erhöhte Nebenwirkungsrate (z. B. Hyperkaliämien) hin, ohne dass die gewünschten, positiven Synergieeffekte nachweisbar wären.

AT_2-Rezeptoren-Blocker und ACE-Hemmer: Die Kombination dieser Substanzgruppen zeigt eine erhöhte Nebenwirkungsrate (z. B. Hyperkaliämien) ohne günstigeren Einfluss auf Endorganschäden.

Renininhibitorund Hemmstoffe der Angiotensin-II-Wirkung: Die Kombination von Renininhibitoren (Aliskiren) und Hemmstoffen des Angiotensins II erfüllte die in sie gesetzten Erwartungen nicht. Die Kombination muss vermieden werden. Renininhibitoren spielen nur noch eine untergeordente Rolle.

Renininhibitor und Hemmstoffe der Angiotensin-II-Wirkung: In die Kombination von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder AT_2-Rezeptor-Blockern wurden große Hoffnungen gesetzt, die sich nicht erfüllten.

Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer sind hingegen eine gesichert effektive Kombination, die sowohl den Blutdruck schonend senkt als auch Endorganschäden günstig beeinflusst.

Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer sind effektiv in der Blutdrucksenkung und beeinflussen Endorganschäden günstig.

Die Kombinationsfähigkeit der Antihypertensiva der 1. Wahl erweist sich somit als eingeschränkt. Andererseits ist die antihypertensive Therapie nach wie vor mit großen Schwierigkeiten verbunden, die empfohlenen Zielwerte von < 140/90 mmHg bei der Mehrzahl der Patienten zu erreichen. Daher kommt weiteren Antihypertensiva durchaus eine höhere Bedeutung zu. Meist finden sich in dieser Gruppe ältere Antihypertensiva mit geringerer Wirkdauer, spezifischen Nebenwirkungen oder etwas schlechterer Datenlage, um ihre Bedeutung für Endorganschäden belegen zu können. Bei schweren Hochdruckfällen, die in einer alternden Bevölkerung zunehmen werden, kommen wir jedoch in der Kombinationstherapie um die Verordnung dieser Medikamente häufig nicht herum. Es ist daher wichtig, ihre Möglichkeiten und Grenzen ebenfalls genau zu kennen.

Weitere antihypertensive Medikamente

Weitere antihypertensive Medikamente

α-Rezeptor-Inhibitoren haben wegen ihrer Tendenz, Volumenretention zu induzieren, stark an Bedeutung verloren.

α-Rezeptor-Inhibitoren haben an Bedeutung verloren.

Zentralwirksame Antihypertensiva wie Clonidin, Moxonidin oder Methyldopa sind im Rahmen von Kombinationstherapien häufig unverzichtbar, um schwere Hypertonieerkrankungen zu behandeln. Zudem mehren sich Hinweise darauf, dass eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems, unabhängig vom Ausmaß der Blutdruckerhöhung, zur Entstehung von Endorganschäden beiträgt. Die langfristige Bewertung dieser Wirkstoffklasse bleibt deshalb abzuwarten. Methyldopa wird als Mittel der ersten Wahl bei Schwangerschaftshypertonie empfohlen.

Zentralwirksame Antihypertensiva (z. B. Clonidin) werden im Rahmen von Kombinationstherapien schwerer Hypertonie eingesetzt. Methyldopa wird bei Schwangerschaftshypertonie empfohlen.

Aldosteronantagonisten wie Spironolacton oder das seit einigen Jahren eingeführte Eplerenon (das im Gegensatz zu den USA in Deutschland nur für Herzinsuffizienz, nicht aber für Hypertonie zugelassen ist) haben neue Bedeutung als Ergänzungsmedikation bei therapierefraktärer Hypertonie unter 3 ausdosierten Antihypertensiva gewonnen. Unter diesen Umständen soll nach internationalen Leitlinien z. B. 50 mg Spironolacton verordnet werden. Hintergrund dieser Empfehlung bilden Studienergebnisse, die nahelegen, dass es weit häufiger aldosteronabhängige Hochdruckformen geben könnte als bisher angenommen. Spironolacton und Eplerenon hemmen die aldosteronabhängige Aktivität von Metalloproteinasen, die über extrazelluläre Matrixproliferation zur Endorganschädigung beitragen. Besonders in der Kardiologie haben diese Medikamente daher eine weitere besondere Bedeutung gewonnen. Nachteile dieser Substanzen liegen in der Gefahr, eine Hyperkaliämie zu verursachen, ein Problem, das besonders bei hypertensiven Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung im schlimmsten Fall bis zur passageren Dialysepflichtigkeit führen kann (Cave: bei gleichzeitigem Einsatz von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems).

Aldosteronantagonisten wie Spironolacton (oder Eplerenon) sind als Ergänzungsmedikation bei therapierefraktärer Hypertonie unter 3 ausdosierten Antihypertensiva von Bedeutung, besonders für die Behandlung der therapieresistenten Hypertonie.

Direkte Vasodilatatoren wie Hydralazin oder Minoxidil haben keine ausreichend lange Wirkungsdauer, um als Medikamente der 1. Wahl empfohlen zu werden. Außerdem kommt es bei Minoxidil häufig zu erheblicher Volumenretention, zudem ist die Substanz oft schlecht verträglich sowie von unangenehmen Nebenwirkungen wie Hypertrichose, Exanthemen oder sogar Perikariditiden begleitet. Im Rahmen von Kombinationstherapien muss allerdings teilweise auf diese Substanzen zurückgegriffen werden. Dihydralazin wird zur Behandlung bei Schwangerschaftshypertonie eingesetzt.

Direkte Vasodilatatoren wie Hydralazin haben keine ausreichend lange Wirkungsdauer.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Exkurs.

► Exkurs. **Neue nicht medikamentöse Behandlungsansätze:** Da medikamentöse Therapien bisher in weiten Bevölkerungsgruppen (insbesondere in den überalternden westlichen Industriegesellschaften) nur sehr eingeschränkt eine ausreichende Blutdrucksenkung erreichen konnten, wird seit einiger Zeit verstärkt an nicht medikamentösen Therapieansätzen für schwere Hypertonieverläufe gearbeitet.

Ablation der autonomen Innervation der Niere: Die Niere wird von efferenten sympathischen, aber auch afferenten peptidergen Nervenfasern durchzogen, die Gefäße und Glomeruli sowie auch den juxtaglomerulären Apparat und besonders proximale Tubulusabschnitte versorgen. Die Mechanismen, die potenziell zu einer gestörten Drucknatriurese bei Bluthochruck beitragen, werden alle von efferenter sympathischer Aktivität zur Niere beeinflusst. Seit kurzer Zeit wird daher versucht, durch **Thermoablation** (Hochfrequenzstrom) der autonomen Niereninnervation, die strumpfförmig um die Nierenarterie in das Organ zieht, schwere Hypertonieformen zu behandeln. Dazu wird ein spezieller Katheter via Femoralarterie in die Nierenarterien vorgeschoben. Über die Spitze dieses Katheters wird in der Nierenarterie ein elektrisches Feld erzeugt, das durch Erwärmung (ca. 70 °C) die Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien zerstört. Größere Studien brachten aber widersprüchliche Ergebnisse, sodass die Zukunft dieses Verfahrens derzeit offen ist.

Stimulation arterieller Barorezeptoren: Unter physiologischen Bedingungen führt ein angestiegener Blutdruck zu einer vermehrten Feuerrate afferenter Nervenfasern der Barorezeptoren im Aortenbogen und in der Karotisgabel. Infolge des erhöhten afferenten Inputs (N. vagus, Ramus sinus carotici des N. glossopharyngeus) fällt die efferente sympathische Aktivität ab und die erhöhten Blutdruckwerte gehen zurück. Bei Hochdruckpatienten feuern die afferenten Nerven von den Barorezeptoren vermindert auf Blutdruckanstiege oder reagieren auf einen erhöhten mittleren Blutdruck überhaupt nicht mehr (baroreceptor resetting). Um dieser Situation entgegenzuwirken, wurde ein Barorezeptorstimulator entwickelt: **Stimulationselektroden** werden an die Barorezeptoren der Karotisgabel implantiert, um die Barorezeptorafferenzen elektrisch in einem Umfang künstlich zu stimulieren, der zu Sympathikusabfall mit Blutdruckbesserung führt, wie er unter den pathophysiologischen Bedingungen des Bluthochdrucks natürlicherweise nicht auftreten würde. Erste Studien ließen hoffen, dass Patienten mit schwerem Bluthochdruck von diesem System profitieren können. Leider führten die Stimulationselektroden bei etlichen Patienten zu Schmerzen, sodass der weitere Einsatz auch dieses Verfahrens offen ist.

13.6.4 Besonderheiten in der Hochdrucktherapie

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie

Diabetiker haben häufig auch eine Hypertonie. Kardiovaskuläre Komplikationen stehen in Beziehung zur Blutdruckhöhe. Zudem fördert Hypertonie eine diabetische Nephropathie.

Pathogenese: Beim **Typ-2-Diabetiker** handelt es sich oft um **essenzielle Hypertonie**. Beim **Typ-1-Diabetiker** tritt meist eine **renoparenchymatöse und damit sekundäre Hypertonie** auf.

Therapie: Bei Übergewicht hilft eine **Gewichtsreduktion**. **Medikamentös** kommen ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptoren-Blocker und Kalziumantagonisten infrage. Bei eingeschränkter Nierenfunktion werden Kochsalzreduktion und **Diuretika** eingesetzt, bei erhöhtem Cholesterin **Statine.**
Eine Senkung des Blutdruckes **< 130/80 mmHg** wird bei Diabetikern nicht mehr empfohlen. Blutdruckeinstellung in den Bereich 130–140/80–85 mmHg.

Hypertonie im Alter

Zur **isolierten systolischen Hypertonie** (S. 1003).

13.6.4 Besonderheiten in der Hochdrucktherapie

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie

Bei Diabetikern ist mit einer hohen Prävalenz auch eine Hypertonie nachweisbar. Kardiovaskuläre Komplikationen, die mittlerweile häufigste Todesursache bei Diabetikern, stehen in eindeutiger Beziehung zur Blutdruckhöhe. Zudem gilt als gesichert, dass die Hypertonie die Entstehung einer diabetischen Nephropathie erheblich fördert und ihre Progression hin zur Dialysepflicht enorm beschleunigt.

Pathogenese: Die Ursache der Hypertonie bei Diabetikern ist uneinheitlich. Beim übergewichtigen **Typ-2-Diabetiker** mit normaler Nierenfunktion handelt es sich häufig um eine **essenzielle Hypertonie**. Beim insulinpflichtigen **Typ-1-Diabetiker** tritt eine Hypertonie in der Regel erst dann auf, wenn sich eine diabetische Nephropathie mit persistierender Proteinurie entwickelt hat (**renoparenchymatöse und damit sekundäre Hypertonie**).

Therapie: Bei Übergewicht sollte eine **Gewichtsreduktion** unbedingt angestrebt werden. Als **Medikamente** kommen in erster Linie ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptoren-Blocker und Kalziumantagonisten infrage. Besonders wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist, sollte an kochsalzarme Diät gedacht sowie **Diuretika** verschrieben werden. **Statine** müssen bei erhöhten Cholesterinwerten verordnet werden, um das kardiovaskuläre Risiko frühzeitig und nachhaltig so stark wie möglich zu senken.
Eine Senkung des Blutdruckes **< 130/80 mmHg** wird bei Diabetikern nicht mehr empfohlen. Der Blutdruck soll in den Bereich 130–140/80–85 mmHg eingestellt werden.

Hypertonie im Alter

Auch im Alter kann eine konsequente Blutdrucksenkung (< 150/90 mmHg) die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität deutlich senken. Hier sei noch einmal auf die erhöhte Prävalenz der **isolierten systolischen Hypertonie** (S. 1003) hingewiesen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das Risiko der antihypertensiven Therapie im Alter ist gering, wenn folgende **Grundsätze** beachtet werden:

- besonders vorsichtige, langsame Blutdrucksenkung
- möglichst einfaches Therapieschema
- Vermeiden von Antihypertensiva, die zu orthostatischen Blutdruckabfällen führen können (z. B. α-Rezeptoren-Blocker)
- Beachtung von Nebenwirkungen, die generell im Alter gehäuft auftreten können (z. B. herabgesetzte Glykosidtoleranz des Herzens unter diuretikainduzierter Hypokaliämie sowie Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz durch hochdosierte β-Rezeptoren-Blocker).
- ACE-Hemmern oder AT 1-Blockern ist bei der Therapie der Vorzug zu geben, da sie die Pulswellengeschwindigkeit und die Blutdruckamplitude günstiger beeinflussen als β-Blocker oder Diuretika.

Folgende **Grundsätze** müssen beachtet werden:

- vorsichtige, langsame Blutdrucksenkung
- einfaches Therapieschema
- Vermeiden von orthostatischen Blutdruckabfällen (z. B. durch α-Blocker)
- Beachtung von Nebenwirkungen, die im Alter gehäuft auftreten.
- ACE-Hemmer oder AT 1-Blocker sollten bevorzugt eingesetzt werden.

„Hypertensive urgency“ und „hypertensive emergency“

Bei **„hypertensive urgency“** mit oder ohne unspezifische Symptome werden folgenden Maßnahmen empfohlen, ohne dass es studiengestützte Richtlinien gäbe:

- Der Patient sollte sich in **ruhiger Umgebung** hinlegen. Dies vermag den Blutdruck häufig bereits um 10–20 mmHg im Mittel zu senken.
- Ziel der Behandlung sollte eine Blutdrucksenkung auf Werte von **≤ 160/100–110 mmHg** über **Stunden oder Tage** sein.
- Aggressive und schnelle Druckabfälle anzustreben, erscheint **nicht** sinnvoll, da überforderte Autoregulationsmechanismen zu guter Letzt doch noch zu funktionellen Herz-Kreislauf-Problemen führen könnten.
- Im Übrigen muss auf Hinweise für **Endorganschäden** geachtet werden (DD „hypertensive urgency“, „hypertensive emergency“).
- Zur **Akuttherapie** werden kurz wirksame orale Substanzen eingesetzt: Kalziumantagonisten (z. B. Nitrendipin), ACE-Hemmer (z. B. Captopril), zentrale α_2-Rezeptor-Agonisten (z. B. Clonidin) oder Diuretika (z. B. Furosemid). Nifedipin ist obsolet!
- Eine **kontinuierliche orale antihypertensive Therapie** muss begonnen oder optimiert werden. Der Patient muss nach dem Ereignis zu **engmaschigen Kontrollen** in die ambulante Sprechstunden gebeten werden.

Eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Behandlung des **„hypertensive emergency“** gibt es nicht, da kontrollierte Studien fehlen. Es gibt jedoch auch in diesem Fall wesentliche Maßnahmen:

- Der Patient muss möglichst umgehend **stationär** behandelt werden, da eine potenziell lebensbedrohliche Situation vorliegt.
- Der Blutdruck muss zwar innerhalb weniger Stunden gesenkt werden, allerdings darf er initial auch nur um **max. 20–25 % über 1–2 h** fallen bzw. nicht unter 160/95 mmHg. Andernfalls können, anstatt die Situation zu verbessern, besonders bei vaskulär vorgeschädigten Patienten, die Probleme der zerebralen oder koronaren Minderperfusion zunehmen, da Autoregulationsschwellen unterschritten werden können (Halbseitensymptomatik, manifester Herzinfarkt). Klare Ausnahmen von diesem Vorgehen bestehen beim ischämischen Schlaganfall, wo der Blutdruck nicht unter ≥ 180–200 mmHg systolisch gesenkt werden darf, und bei der Aortendissektion, wo der Blutdruck sofort auf Werte ≤ 120 mmHg systolisch gesenkt werden muss!
- Zunächst wird der Blutdruck im Abstand von **30–60 min** kontrolliert.
- Für die Blutdrucksenkungen bei „hypertensive emergency“, die zumeist **intravenös** erfolgen sollte, stehen **Urapidil** (25–50 mg langsam i. v. ggf. als Perfusor) oder **Clonidin** (0,075–0,15 mg s. c. oder über mehrere Minuten i. v. ggf. als Perfusor) zur Verfügung. Bei intravenöser antihypertensiver Therapie sollte der Patient grundsätzlich kontinuierlich überwacht werden.
- Weiterhin sind zusätzlich **Dihydralazin** (6,25–12,5 mg i. v.) oder **Metoprolol** (5–10 mg i. v.) einsetzbar. Bei resistentem Blutdruck kann eine**Nitroprussidinfusion** (0,3–0,5 µg/kg KG/min, kann langsam in Schritten von 0,5 µg auf die Durchschnittsdosis von 5 µg/kg KG/min gesteigert werden. Maximaldosis nicht > 10 µg/kg KG/min oder Gesamtdosis von > 500 µg/kg KG/24 h).
- Auch wenn der Blutdruck schließlich mit oral oder subkutan applizierbaren Medikamenten gesenkt werden kann, ist auf jeden Fall ein **i. v. Zugang** anzulegen, da der Blutdruck wieder ansteigen könnte.

„Hypertensive urgency“ und „hypertensive emergency“

Maßnahmen bei **„hypertensive urgency“:**

- Hinlegen in ruhiger Umgebung
- Senkung des Blutdrucks ≤ 160/100–110 mmHg über Stunden oder Tage
- **keine** aggressive und schnelle Drucksenkung
- Achten auf Hinweise für **Endorganschäden**
- zur **Akuttherapie:** Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, α_2-Rezeptor-Agonisten oder Diuretika.
- kontinuierliche orale antihypertensive Therapie mit nachfolgenden engmaschigen Kontrollen.

Maßnahmen bei **„hypertensive emergency“:**

- stationäre Behandlung
- Blutdrucksenkung um max. 20–25 % über 1–2 h.
- Blutdruckkontrolle alle **30–60 min**
- **i. v.** Gabe von **Urapidil** oder **Clonidin** unter kontinuierlicher Überwachung
- weiterhin Dihydralazin oder Metoprolol, evtl. auch Nitroprussidinfusion
- auch nach Drucksenkung ist ein **i. v. Zugang** notwendig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13.6.5 Spezielle Therapieaspekte sekundärer Hypertonieformen

Renale Hypertonie

Renoparenchymatöse Hypertonie: In der Regel wird ein **Diuretikum** eingesetzt und das Serumkreatinin regelmäßig kontrolliert. Bei mäßiger Niereninsuffizienz verlangsamen **ACE-Hemmer** die Progredienz. Tiefere Blutdruckwerte um **130/80 mmHg** werden nur bei Proteinurie empfohlen (Stadien A2 und A3).

Renovaskuläre Hypertonie: Wenn sie medikamentös kontrollierbar ist, kann zunächst der Verlauf kontrolliert werden.

Medikamentös ist eine RAAS-Blockade meist gut wirksam. **ACE-Hemmer** oder **AT_1-Rezeptoren-Blocker** können aber die Funktion einer stenosierten Niere verschlechtern.

Bei unilateraler Stenose können **Diuretika** durch ein Natriumdefizit auf der gesunden Seite das RAAS weiter stimulieren.

Die Stenose kann durch **perkutane transluminale Arteriendilatation (PTA)** oder **gefäßchirurgisch** behandelt werden. Bei arteriosklerotischer Stenose ließ sich aber bisher nie der Nutzen interventioneller Verfahren zeigen.

Bluthochdruck in der Schwangerschaft

Ab **160/100 mmHg** besteht während einer Schwangerschaft Behandlungsbedarf (S. 946).

α-Methyldopa, kardioselektive **β-Blocker** und **Dihydralazin** kommen infrage. **Präeklampsie** erfordert eine stationäre Aufnahme.

Nicht kardioselektive β-Rezeptoren-Blocker (Wehen induktion) und **Diuretika** (Plazentainsuffizienz) sind kontraindiziert.

Hochdruck bei Einnahme hormonaler Kontrazeptiva

Nach Absetzen der Kontrazeptiva normalisiert sich der Blutdruck in 50 %.

Hochdruck bei Schlafapnoe-Syndrom

Kontinuierliche nächtliche Überdruckbeatmung (nCPAP) verbessert nach derzeitiger Studienlage die kardiovaskuläre Prognose nicht nachhaltig.

13.6.5 Spezielle Therapieaspekte sekundärer Hypertonieformen

Renale Hypertonie

Renoparenchymatöse Hypertonie: In der Regel muss ein **Diuretikum** eingesetzt werden. Bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin > 2–3 mg/dl) sollten statt Thiaziden die stärker wirksamen Schleifendiuretika, z. B. Furosemid, verwendet werden. Nach Einleitung der antihypertensiven Therapie bei Niereninsuffizienz muss der Serumkreatininspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion verlangsamen **ACE-Hemmer** das Voranschreiten der Niereninsuffizienz. Tiefere Blutdruckwerte um **130/80 mmHg** werden nur bei Proteinurie empfohlen (Stadien A2 und A3).

Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit Nierenarterienstenosen und einem Bluthochdruck, der mit bis zu 3 Medikamenten normotensiv eingestellt werden kann, sowie mit stabiler Nierenfunktion einhergeht, können zunächst verlaufskontrolliert werden.
Die **medikamentöse Therapie** weist folgende Besonderheiten auf: Eine Blockade des stark aktivierten RAAS ist meist gut wirksam. Allerdings können **ACE-Hemmer** oder **AT_1-Rezeptoren-Blocker** die Funktion einer stenosierten Niere durch einen Verlust der angiotensinabhängigen Regulation der Filtration verschlechtern. Die genannten Medikamente sind deshalb keinesfalls kontraindiziert, die Patienten sollten jedoch aufmerksam nachverfolgt werden, um Nierenfunktionseinbußen, die medikamentös bedingt sein könnten, rechtzeitig zu bemerken.
Bei unilateraler Stenose ist der primäre Einsatz von **Diuretika** nicht unbedenklich, da hierdurch die nicht stenosierte Seite Natrium überschießend verliert und durch ein Natriumdefizit das RAAS weiter stimuliert wird.
Bei vertretbarem Risiko kann die Stenose, insbesondere bei fibromuskulärer Dysplasie, durch **perkutane transluminale Arteriendilatation (PTA)** oder **gefäßchirurgisch** behandelt werden. Die Indikation hierzu sollte allerdings nicht allein von der Blutdruckhöhe abhängig gemacht werden, sondern berücksichtigen, dass bei zunehmender Stenosierung die Nierenfunktion beeinträchtigt werden kann. Bei arteriosklerotischer Stenose ließ sich aber bisher nie der Nutzen interventioneller Verfahren zeigen.

Bluthochdruck in der Schwangerschaft

Ab Werten von **160/100 mmHg** sollte der Bluthochdruck während einer Schwangerschaft in der Regel behandelt werden, s. auch Kap. „Präeklampsie“ (S. 946).
Als Medikamente kommen **α-Methyldopa**, kardioselektive **β-Rezeptoren-Blocker** (z. B. Metoprolol) und **Dihydralazin** infrage. In kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass sowohl α-Methyldopa als auch Metoprolol das mütterliche und kindliche Risiko senken. Bei **Präeklampsie** sollten die Patientinnen stationär behandelt werden.
Nicht kardioselektive β-Rezeptoren-Blocker sind aufgrund ihrer wehenstimulierenden Wirkung (β_2-Blockade) kontraindiziert.
Diuretika sollten ebenfalls nicht verordnet werden, da bei häufig ohnehin vorhandenem Volumenmangel durch weiteren Flüssigkeitsverlust die Gefahr einer insuffizienten Plazentadurchblutung besteht.

Hochdruck bei Einnahme hormonaler Kontrazeptiva

Im Falle einer Hypertonie müssen Kontrazeptiva abgesetzt werden (Normalisierung des Blutdrucks in 50 % der Fälle innerhalb von 3–9 Monaten). Die weitere Therapie erfolgt nach den allgemeinen Empfehlungen.

Hochdruck bei Schlafapnoe-Syndrom

Eine kontinuierliche nasale Überdruckbeatmung während der Nacht (nCPAP) lindert die Schlafapnoe. Die medikamentöse Hochdruckbehandlung dieser Patienten wird aber leider nicht erleichtert und auch die kardiovaskuläre Prognose verbessert sich nach derzeitiger Studienlage nicht nachhaltig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

13.7 Prognose und sozialmedizinische Bedeutung der Hypertonie

Die Prognose eines Hypertoniepatienten ist abhängig von den bestehenden Risikofaktoren, kardiovaskulären Problemen und Folgeerkrankungen. Meist handelt es sich nicht um eine akute, sondern eher um eine mittel- bzw. langfristige Gefährdung des Patienten.

Als Hilfsmittel zur Risikostratifizierung wurde der bereits in Abb. **I-13.3** vorgestellte Algorithmus zur Abschätzung des Risikos von Hochdruckpatienten entwickelt, in den nächsten 10 Jahren ein sog. „kardiovaskuläres Ereignis" (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder Myokardinfarkt) zu erleiden.

Nach diesem Stratifizierungsalgorithmus kann selbst ein 56-jähriger Patient mit Bluthochdruck von 140/90 mmHg, der mit 80 kg bei 1,70 m Körpergröße übergewichtig ist und sich zu wenig körperlich bewegt, ein hohes Risiko haben, eines der genannten Ereignisse zu erleben.

Je höher der Blutdruck vor Therapiebeginn war, desto deutlicher verbessert sich die Prognose durch eine antihypertensive Behandlung, v. a. wenn auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Übergewicht oder Diabetes mellitus, therapiert werden. Bei Patienten mit einem diastolischen Blutdruck > 105 mmHg reduziert eine Therapie über einen Zeitraum von nur 5 Jahren die kardiovaskuläre Mortalität um mehr als die Hälfte. Deutlich weniger Herzinsuffizienzen entwickeln sich, zerebrovaskuläre Zwischenfälle nehmen ab, koronare Herzkrankheiten werden allerdings in einem geringeren Ausmaß beeinflusst.

In Deutschland werden nur ca. 15 % aller geschätzten 16 Millionen Hypertoniker ausreichend behandelt. Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, koronare Herzkrankheit und chronische Herzinsuffizienz sowie für die Entstehung eines chronischen Nierenversagens und peripherer Durchblutungsstörungen. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bestimmen einen großen Anteil der Morbidität und Mortalität in Deutschland (ca. 400 000 Patienten/Jahr versterben daran). Bei einer immer älter werdenden Bevölkerung dürften die Zahlen in den nächsten Jahren eher noch steigen und die Folgeprobleme des Bluthochdrucks erheblich steigende Kosten im Gesundheitssystem verursachen, wenn es nicht besser gelingt, noch weit mehr Aufmerksamkeit für die Volkskrankheit „Bluthochdruck" zu gewinnen.

Internet-Links: www.paritaet.org/RR-Liga/ (Deutsche Hochdruckliga e. V. [DHL] bzw. Deutsche Hypertonie Gesellschaft), www.eshonline.org (European Society of Hypertension Official Website)

13.7 Prognose und sozialmedizinische Bedeutung der Hypertonie

Die Prognose ist abhängig von Risikofaktoren, kardiovaskulären Problemen und Folgeerkrankungen.

Zur Risikostratifizierung s. Abb. **I-13.3**.

Je höher der Blutdruck vor Therapie war, desto deutlicher verbessert sich die Prognose durch eine antihypertensive Behandlung.

In Deutschland werden nur ca. 15 % aller Hypertoniker ausreichend behandelt. Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, KHK, Herzinsuffizienz, CNE und periphere Durchblutungsstörungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

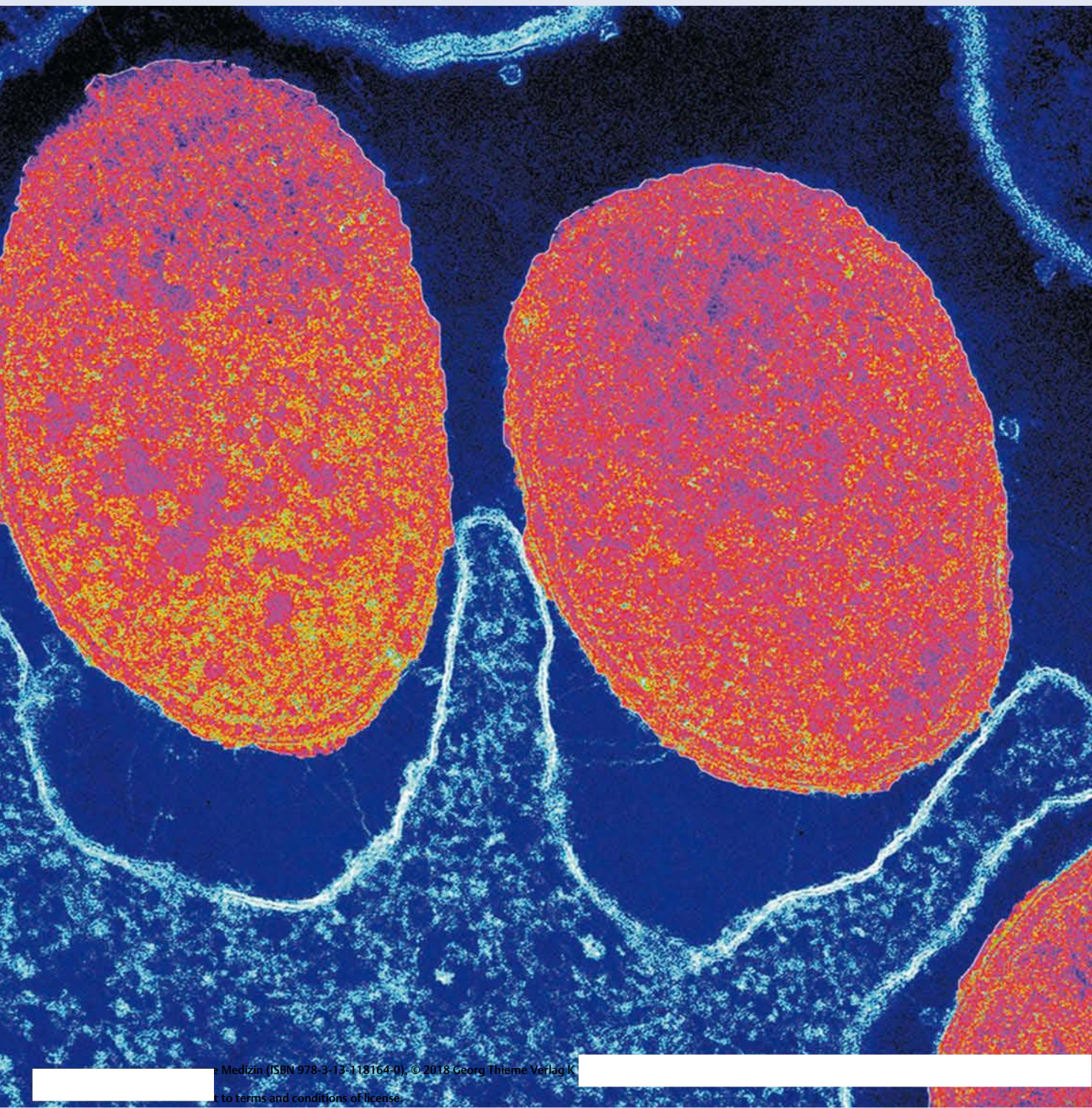
t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Infektionskrankheiten

J



Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0). © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Grundlagen

1.1 Epidemiologie 1027
1.2 Begriffsbestimmungen 1027
1.3 Erregerarten und krankmachende Eigenschaften 1027
1.4 Krankheitsverlauf 1028
1.5 Prävention, Prophylaxe 1028
1.6 Antimikrobielle Therapie 1031



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

1.1 Epidemiologie

1.1 Epidemiologie

Infektionskrankheiten zählen weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Bei Kindern spielen Atemwegsinfektionen, Durchfälle und Malaria die wichtigste Rolle. Bei Erwachsenen sind an erster Stelle Tuberkulose und HIV-Infektionen zu nennen.

1.2 Begriffsbestimmungen

1.2 Begriffsbestimmungen

▶ Definition. Unter einer **Infektion** versteht man das Eindringen von Erregern in den Makroorganismus ohne typisch ablaufende Krankheitssymptome. Eine **Infektionskrankheit** ist eine nach Eindringen eines Erregers (z. B. Bakterium) auf erregertypischem Weg (z. B. Einatmen) durch Einwirken seiner Toxine oder als Folge der Reaktion des Immunsystems hervorgerufene Erkrankung mit meist typisch in Stadien ablaufenden klinischen Symptomen und Laborbefunden.

▶ Definition.

Von **Kontamination** (Verunreinigung) sprechen wir, wenn Krankheitserreger dort gefunden werden, wo sie normalerweise nicht vorhanden sein sollten. Wichtige Beispiele sind: Kontamination von Blutkulturen (S. 1037) durch falsche Abnahmetechnik oder Verunreinigung von Frischmilchprodukten mit Enterobakterien.

Finden sich Erreger an einer Stelle, wo sie normalerweise nicht vorkommen, spricht man von **Kontamination.**

Von **Kolonisation** sprechen wir, wenn sich Mikroorganismen (meist Bakterien oder Pilze) auf der Oberfläche von Haut oder Schleimhaut ansiedeln, ohne unmittelbar Krankheitssymptome auszulösen.

Eine Ansammlung von Mikroorganismen auf der Oberfläche von Haut oder Schleimhäuten nennt man **Kolonisation.**

Eine **Sekundärinfektion** kann auftreten, wenn durch eine andere Infektion das Immunsystem geschwächt wird oder Eintrittsbarrieren geschädigt werden (z. B. bakterielle Pneumonie nach Influenzainfektion).

Infektionsbedingte Schädigungen des Immunsystems oder von Eintrittsbarrieren können zu **Sekundärinfektionen** führen.

Endemie bezeichnet das andauernde, gehäufte Auftreten einer Krankheit in einem begrenzten Gebiet (z. B. Malaria in Westafrika). Breitet sich diese Erkrankung örtlich über zusammenhängende Landstriche und zeitlich begrenzt aus, sprechen wir von einer **Epidemie.** Breitet sie sich innerhalb kurzer Zeit weltumspannend über alle Kontinente aus, sprechen wir von einer **Pandemie** (z. B. Influenza).

Endemie: andauerndes, gehäuftes Vorkommen einer Infektionskrankheit in einer bestimmten Region. **Epidemie:** zeitliche und örtliche Häufung einer Krankheit. **Pandemie:** länder- und kontinentübergreifende Ausbreitung einer Krankheit.

1.3 Erregerarten und krankmachende Eigenschaften

1.3 Erregerarten und krankmachende Eigenschaften

Zu den Erregern, die beim Menschen Infektionskrankheiten auslösen können, gehören Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen und Helminthen.

Eine Übersicht der Einteilungsmöglichkeiten von Infektionskrankheiten gibt Tab. **J-1.1**. Zur Biologie und schädigenden Wirkung der einzelnen Erregerarten s. entsprechende Teilkapitel.

Siehe Tab. **J-1.1**.

Bakterien z. B. können nur gelegentlich (**fakultativ pathogen**) oder immer (**obligat pathogen**) nach Eindringen, z. B. durch Abgabe von Giften (Toxine) krank machen. Die „erfolgreiche" Übertragung hängt von der für das Angehen der Infektion notwendigen Anzahl an Krankheitserregern und von der Abwehrlage des Wirts ab. Je geringer die infektiöse Dosis ist, umso höher ist die **Infektiosität (Kontagiosität).**

Erreger können **obligat** oder **fakultativ pathogen** sein. Auch hinsichtlich der **Infektiosität (Kontagiosität)** gibt es Unterschiede.

Das schädigende Potenzial des Krankheitserregers (**Virulenz**) im infizierten Individuum hängt ab von:

- erregerspezifischen Virulenzfaktoren (wie z. B. der Bildung von Toxinen)
- dem Status der zellulären und humoralen Abwehr (Antikörper)
- früherer Exposition oder Impfung

Eine vorherige Exposition oder Impfung sowie der Immunstatus des infizierten Individuums beeinflussen die **Virulenz** eines Erregers.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-1.1 Einteilungsmöglichkeiten von Infektionskrankheiten

nach Erreger	**Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Helminthen**
nach Übertragung	**direkte** Übertragung: z. B. Einatmen, Magen-Darm-Trakt, Blutkontakt, Haften auf Schleimhaut oder Wunden, Schmierinfektion **indirekte** Übertragung: Insektenstich (z. B. Malaria), kontaminierte Nahrungsmittel (z. B. Salmonellen in Kartoffelsalat) oder Gegenstände
nach Eintrittspforte	Haut/Schleimhaut, Atemwege, Magen-Darm-Trakt
nach Ausdehnung	**lokalisiert:** Infektion am Ort des Eindringens **generalisiert/systemisch:** Erreger gelangt von der Eintrittspforte über die Lymph- und Blutbahn in bestimmte Organe, vermehrt sich dort und gelangt erneut in die Blutbahn (z. B. bei Typhus).
nach klinischem Verlauf	z. B. inapparent (S. 1028), manifest, fulminant, langsam schleichend

1.4 Krankheitsverlauf

Infektionen können unbemerkt **(inapparent)** verlaufen oder aber nach einer **Inkubationszeit** zu ersten Krankheitszeichen **(Prodromalstadium)** führen.

Bei einer **Lokalinfektion** verbleiben die ursächlichen Erreger an einem Ort.

Einbruch in die Blutbahn und weitere Vermehrung des Erregers führen zu einer **generalisierten Infektionskrankheit.**

1.4 Krankheitsverlauf

Viele, besonders virale Infektionen verlaufen unbemerkt oder mit nur sehr geringen Krankheitserscheinungen, sodass sie nicht als solche registriert werden (**inapparenter** oder abortiver Krankheitsverlauf). Manche Erreger können nach einer unbemerkten Infektion über lange Zeiträume im Körper lebens- und vermehrungsfähig bleiben und erst zu einem viel späteren Zeitpunkt zu einer Erkrankung führen (z. B. Tuberkulose). Normalerweise treten aber Krankheitssymptome nach der für den jeweiligen Erreger „typischen **Inkubationszeit**" (Zeitspanne vom Endringen des Erregers bis zu den ersten Krankheitszeichen = **Prodromalstadium**) auf.

Bei bakteriellen **Lokalinfektionen** werden Haut oder Schleimhäute besiedelt, die klinischen Symptome werden durch die individuelle Immunitätslage und die Auswirkung resorbierter Toxine bestimmt.

Bei **generalisiert** bzw. **zyklisch ablaufenden Infektionskrankheiten** wird das Krankheitsbild durch Eindringen und Vermehrung des Krankheitserregers, Einbruch in die Blutbahn, Reaktion der Immunabwehr und Muster der befallenen Organe bestimmt.

Der Blutweg ist für Bakterien **(Bakteriämie),** Viren **(Virämie)** und viele Parasiten **(Parasitämie)** der Weg zur Generalisation.

1.5 Prävention, Prophylaxe

1.5.1 Expositionsprophylaxe

Mittels **Schutz- und Hygienemaßnahmen** wird das Risiko einer Infektion minimiert (Expositionsprophylaxe).

1.5 Prävention, Prophylaxe

1.5.1 Expositionsprophylaxe

Zu den allgemeinen **Schutz- und Hygienemaßnahmen** zählen Händedesinfektion sowie die Reinigung und Desinfektion oder Sterilisation von Gegenständen.

Im Umgang mit Patienten mit infektiösen Erkrankungen kommen je nach Art des Infektionsrisikos und des Krankheitsstadiums Barrieremaßnahmen zur Anwendung. Dazu zählen Einmalhandschuhe, Schutzkittel, Atemmasken, Schutzbrillen sowie die Isolierung. Diese Vorkehrungen sind für das Personal aufwendig; sie dienen jedoch nicht nur dem Selbstschutz, sondern auch dem Schutz von Mitpatienten. Auch Screening-Maßnahmen können dazu beitragen, Infektionsrisiken (z. B. bei Hepatitis B oder MRSA) frühzeitig zu erkennen und zu mindern.

► Merke.

► Merke. Einmalhandschuhe ersetzen nicht die Händedesinfektion!

Zahlreiche Krankheitserreger werden **fäkal-oral** übertragen. Das Infektionsrisiko kann durch Einhaltung von Hygieneregeln verringert werden: „Cook it, boil it, peel it or forget it."

Unter **schlechten hygienischen Bedingungen** (v. a. bei Reisen in die Tropen und Subtropen) besteht ein deutlich erhöhtes Risiko der **fäkal-oralen Übertragung** von Krankheitserregern. Dazu zählen neben den klassischen bakteriellen Durchfallerregern (E. coli, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter) auch Viren (z. B. Noroviren, Hepatitis A, Polio) sowie Protozoen (z. B. Amöben) und Wurminfektionen.

Das Risiko für solche Infektionen kann durch Einhaltung von Hygieneregeln verringert werden: Die alte Regel „Cook it, boil it, peel it or forget it" ist zwar einfach zu merken, aber in der Praxis nicht immer umsetzbar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Zum Trinken, Zähneputzen und zur Lebensmittelzubereitung sollte nur sicheres Trinkwasser verwendet werden (gekocht, gefiltert oder chemisch behandelt). Als problematische Lebensmittel gelten:
- rohe Salate, ungekochtes Gemüse und ungeschälte Früchte
- rohes Fleisch, roher Fisch und Meeresfrüchte
- kaltes Fleisch und Geflügel
- rohe Milch und Rohmilchprodukte
- Speiseeis, Eiswürfel und Fruchtsäfte
- kalte, dicke Soßen und Mayonnaise.

▶ Merke.

▶ Exkurs. **Nadelstichverletzung:** Nadelstichverletzungen zählen zu den **häufigsten Arbeitsunfällen** bei medizinischem Personal. **Sichere Instrumente** sowie **Mitarbeiterschulungen** medizinischen Personals stellen **präventive Maßnahmen** dar, die das Infektionsrisiko reduzieren können.
Kommt es zu einer Verletzung der Haut mit einer am Patienten benutzten Nadel oder einem ähnlichen Gegenstand, sollte die betreffende Stelle umgehend ausgiebig desinfiziert und im Anschluss daran der Betriebs- oder Durchgangsarzt bzw. die nächste Rettungsstelle aufgesucht werden. Hier erfolgt eine Abschätzung des Infektionsrisikos und ggf. die Einleitung einer **Postexpositionsprophylaxe** (S. 1108). Das Infektionsrisiko ist dabei abhängig von der Art der Verletzung, dem Infektionsstatus des Indexpatienten (insbesondere bezüglich HIV, Hepatitis B und C) sowie dem Hepatitis-B-Impfstatus des Verletzten. Wichtig: die Abklärung des HIV-Status des Indexpatienten kann nur mit dessen Zustimmung erfolgen.

▶ Exkurs.

1.5.2 Impfungen

1.5.2 Impfungen

▶ Definition. Impfungen haben sich als außerordentlich wirksam bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten erwiesen. Dabei kommen sowohl abgeschwächte vermehrungsfähige Erreger als auch abgetötete Erreger oder deren Bestandteile zum Einsatz. Diese induzieren eine Immunantwort, die den Ausbruch der Erkrankung nach Infektion verhindern kann (**aktive Impfung**). Die direkte Gabe von Antikörpern (**passive Impfung**) bietet nur einen kurz dauernden Schutz.

▶ Definition.

Aktive Immunisierung

Aktive Immunisierung

Bei der aktiven Immunisierung regen Impfstoffe die immunkompetenten Zellen zur Bildung **spezifischer Antikörper** an, die bei einem späteren Kontakt mit dem Erreger die Erkrankung verhindern. Um einen lang dauernde Impfschutz aufzubauen bzw. aufrechtzuerhalten, sind oft mehrere Impfungen bzw. Auffrischimpfungen („Booster“) notwendig.

Impfstoffe regen immunkompetente Zellen zur Bildung **spezifischer Antikörper** an. Um einen lang dauernden Impfschutz aufzubauen bzw. aufrechtzuerhalten, sind oft mehrere Impfungen bzw. Auffrischimpfungen notwendig.

▶ Merke. Die aktive Immunisierung bietet einen **verzögert** eintretenden, aber **langfristigen** Schutz. Auffrischimpfungen nicht vergessen!

▶ Merke.

Die verschiedenen **Indikationen** bzw. Empfehlungen für Impfungen einschließlich der **Reiseimpfungen** sind in Tab. **J-1.2** dargestellt.

Indikationen für Impfungen siehe Tab. **J-1.2**.

J-1.2 Impfempfehlungen (Übersicht, Näheres s. www.rki.de)

Standardimpfungen gegen	Indikations- und Reiseimpfungen
Tetanus	FSME
Diphtherie	Hepatitis A
Pertussis	Meningokokken
Haemophilus influenzae Typ b	Cholera
Poliomyelitis	Gelbfieber*
Hepatitis B	Tollwut
Pneumokokken	Typhus
Rotaviren*	Japanische Enzephalitis
Meningokokken	
Masern*, Mumps*, Röteln*	
Varizellen	
humanes Papillomavirus	
Influenza	

* Lebendimpfung

J-1.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Merke.

▶ Merke. Lebendimpfungen sind bei Schwangeren, Stillenden und Immunsupprimierten kontraindiziert.

Internet-Link: Aktuelle Impfempfehlungen werden von der Ständigen Impfkommission (STIKO) jedes Jahr veröffentlicht (www.rki.de).

Passive Immunisierung

Gabe von **präformierten Antikörpern**, die einen sofortigen, aber nicht dauerhaften Schutz bieten.

Passive Immunisierung

Bei der passiven Immunisierung werden einem akut infektionsgefährdeten Patienten **präformierte Antikörper** (Immunglobuline) zugeführt, die dem Körper sofort zur Abwehr zur Verfügung stehen (z. B. gegen Hepatitis B, Tetanus, Varicella zoster, Tollwut). Da sie jedoch vom Körper nach kurzer Zeit wieder abgebaut werden, handelt es sich um keinen dauerhaften Schutz.

▶ Merke.

▶ Merke. Die passive Immunisierung bietet einen **sofortigen**, aber **keinen dauerhaften** Schutz.

Simultanimpfung

Simultane **aktiv-passiv**-Impfungen werden zur Überbrückung des Intervalls zwischen Infektion und Entwicklung eigener Antikörper eingesetzt.

Simultanimpfung

Bei simultanen Impfungen werden **aktive** und **passive** Immunisierung kombiniert verabreicht. Sie werden bei Nichtgeimpften zur Überbrückung des Intervalls zwischen Infektion und Entwicklung aktiver, eigener Antikörper eingesetzt (z. B. Tetanusprophylaxe nach Verletzungen oder Tollwutprophylaxe nach Tierbissen).

Impfreaktion, Impfkomplikation

Unerwünschte Wirkungen sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, kurz dauerndes Fieber). Nach einer Lebendimpfung können abgemilderte Symptome der jeweiligen Erkrankung auftreten.

Schockreaktionen kommen bei Gabe von Immunglobulinen sehr selten vor.

Impfreaktion, Impfkomplikation

An unerwünschten Wirkungen sind ggf. lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung) oder kurz dauerndes Fieber zu beobachten. Dieses sind Erscheinungen, die im Verhältnis zum Nutzen gering und erträglich sind. Nach einer Lebendimpfung kann es nach Ablauf der Inkubationszeit der jeweiligen Erkrankung zum Auftreten mitigierter (abgemilderter) Symptome kommen.
Vor der Impfung sollte nach eventuellen früheren Problemen im Zusammenhang mit Impfungen gefragt werden. Blick in den Impfpass nicht vergessen!
Schockreaktionen (v. a. Atemnot, Kreislaufkollaps) nach Gabe von Immunglobulinen kommen mit einer Häufigkeit von 1 : 100 000 vor. Besonders gefährdet für Reaktionen sind Patienten mit IgA-Mangel.

Impfdokumentation

Impfungen, wie auch evtl. aufgetretene Nebenwirkungen, müssen im **Impfpass** dokumentiert werden.

Impfdokumentation

Alle Impfungen, wie auch evtl. aufgetretene Nebenwirkungen, müssen in einem **Impfpass** dokumentiert werden. Dann fällt es bei regelmäßiger Kontrolle leicht, anstehende Auffrischimpfungen zu erkennen.

Chemoprophylaxe

Prophylaktische Gabe antimikrobiell wirksamer Substanzen, um eine evtl. Infektion bzw. die Verbreitung eines Erregers zu verhindern.

Chemoprophylaxe

Unter Chemoprophylaxe versteht man die kurzfristige prophylaktische Gabe von antimikrobiell wirksamen Substanzen zur **Verhinderung von Infektionskrankheiten**. Hierzu zählen z. B. die perioperative Antibiotikaprophylaxe und die Malariaprophylaxe bei Reisen in Endemiegebiete.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.6 Antimikrobielle Therapie

Zu einer antimikrobiellen Therapie zählen antibakteriell, antiviral, antimykotisch oder gegen Protozoen und Helminthen wirksame Substanzen, die das Wachstum der für den Menschen pathogenen Erreger hemmen oder die Erreger abtöten. Bei antibakteriellen Substanzen spricht man hierbei von Bakteriostase bzw. Bakterizidie. Für eine erfolgreiche medikamentöse Therapie sind ausreichende Konzentrationen des wirksamen Chemotherapeutikums (minimale Hemmkonzentration) am Ort der Infektion unabdingbar.

Obwohl nahezu alle Infektionen und Infektionskrankheiten durch Bakterien, Pilze, Protozoen, Helminthen und auch virale Erkrankungen chemotherapeutisch behandelbar sind, sterben auch heute noch zahlreiche Menschen daran. Gründe hierfür sind z. B. nicht beherrschbare Komplikationen, immundefiziente oder -schwache Patienten, zu später Therapiebeginn oder falscher Therapeutikaeinsatz. In zunehmendem Maße werden **multiresistente Erreger** (zumeist Bakterien) zum Problem (z. B. MRSA, **m**ethicillin**r**esistenter **S**taphylococcus **a**ureus, MRGN, **m**ulti**r**esistente **g**ram-**n**egative Erreger, VRE, **v**ancomycin**r**esistenter **E**nterococcus). Die Entwicklung von Resistenzen ist einerseits bedingt durch unkritischen und inadäquaten Antibiotikaeinsatz, andererseits aber auch durch den breiten Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft.

Notwendige Fragen vor antimikrobieller Therapie s. Tab. **J-1.3**.

J-1.3 Notwendige Fragen vor antimikrobieller Therapie

- Liegt eine Infektion vor?
- Ist der Erreger bekannt oder nach dem klinischen Bild weitgehend zweifelsfrei anzunehmen?
- Welches Chemotherapeutikum deckt die infrage kommenden Erreger am ehesten ab?
- Wo ist der **Ort der Infektion** (z. B. Harnwege, tiefe Atemwege, Knochen, ZNS) und gelangt das gewählte Chemotherapeutikum auch dorthin?
- Erlauben Leber- und/oder Nierenfunktion die Anwendung oder ist mit einer **Kumulation** und damit möglicherweise **toxischen Wirkungen** zu rechnen?
- Besteht bei dem Patienten eine bekannte **Allergie** gegen das gewählte Chemotherapeutikum oder hat er auf ein gruppenverwandtes Präparat schon einmal mit unerwünschten Wirkungen reagiert?
- Ist aufgrund von Erregerart und/oder Infektlokalisation eine **Kombination von Chemotherapeutika** erforderlich?
- Wurde bei gleicher Wirksamkeit **das wirtschaftlichste Präparat** ausgewählt?
- Wurde bei ambulanter Therapie **dem Patienten der Therapieplan** eindeutig nach täglicher Dosierung und Zeitdauer **klar gemacht** und ist er von der Notwendigkeit überzeugt?

Eine Liste der gebräuchlisten Antibiotika zeigt Tab. **J-1.4**, Näheres zu antiviraler Therapie s. Tab. **J-1.5**, zu antimykotischer Therapie s. Tab. **J-1.6**.

1.6.1 Antibiotische Therapie

Vor Beginn einer **kalkulierten Antibiotikatherapie** (deckt die am wahrscheinlichsten infrage kommenden Keime ab) sollte eine mikrobiologische Diagnostik veranlasst werden (Kulturen anlegen). Nach Erhalt des Laborergebnisses (Keimidentifikation frühestens nach 24 Stunden, Antibiogramm frühestens nach 48 Stunden) sollte die begonnene Therapie ggf. angepasst werden (**gezielte Antibiotikatherapie**).

► Merke. Grundsätzlich muss vor Therapiebeginn die Frage gestellt werden, ob überhaupt ein bakterieller Erreger Ursache der Erkrankung ist. Ist dies anzunehmen, sind der Versuch der Erregerisolierung und die Empfindlichkeitstestung **vor** Therapiebeginn das optimale Vorgehen.

1.6 Antimikrobielle Therapie

Voraussetzung für eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie sind ausreichende Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Infektion.

Die reduzierte Wirksamkeit von Medikamenten gegenüber den zu bekämpfenden Erregern (**Resistenzentwicklung**) stellt ein zunehmendes Problem dar.

Notwendige Fragen vor antimikrobieller Therapie s. Tab. **J-1.3**.

J-1.3

Eine Liste der gebräuchlisten Antibiotika zeigt Tab. **J-1.4**, Näheres zu antiviraler Therapie s. Tab. **J-1.5**, zu antimykotischer Therapie s. Tab. **J-1.6**.

1.6.1 Antibiotische Therapie

Die Antibiotiktherapie umfasst folgende Schritte:

1. mikrobiologische Diagnostik
2. **kalkulierte** Antibiotikatherapie
3. **gezielte** Antibiotikatherapie nach Antibiogramm.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Wichtige Antibiotika s. Tab. **J-1.4**.

Antibiotika (Auswahl)

Eine Auswahl wichtiger Antibiotika zeigt Tab. **J-1.4**.

J-1.4 Antibiotika (Auswahl gebräuchlicher Antibiotika)

β-Laktam-Antibiotika	Zu den β-Laktam-Antibiotika werden gerechnet: Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme. **Wirkungsweise:** Synthesehemmung in der Bakterienzellwand. Die unterschiedliche Wirksamkeit der einzelnen β-Laktam-Antibiotika hängt von den verschiedenen Affinitäten zu den bakteriellen Zellwandproteinen, von den pharmakologischen Unterschieden und von der β-Laktamase-Stabilität ab.
▪ Penicillin	**Wirkspektrum:** Streptokokken (aerobe und anaerobe), Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Spirochäten, Leptospiren, Clostridien, Corynebakterien und Bacteroides spp. (außer B. fragilis). Staphylokokken sind heute meist resistent, da viele Stämme penicillininaktivierende Penicillinasen produzieren.
▪ Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxicillin)	**Wirkspektrum:** Wie Penicillin G, zusätzlich Enterokokken und gramnegative Stäbchen, z. B. Haemophilus influenzae, Enterobacteriaceae wie Salmonellen, Shigellen, Proteus und E. coli (Resistenzrate 15–50 %). Anwendung in der Regel in fixer Kombination mit einem β-Laktamase-Inhibitor (z. B. Clavulansäure oder Sulbactam), um das Wirkspektrum auf β-Laktamase-produzierende Keime zu erweitern.
▪ Cephalosporine	**Wirkspektrum:** Cephalosporine werden häufig in der Klinik eingesetzt, da sie ein breites Wirkungsspektrum haben und gut verträglich sind. Unterschieden werden 3 Gruppen. **Gruppe 1** (Cefazolin): mäßige β-Laktamase-Stabilität. **Gruppe 2** (Cefuroxim, Cefoxitin): weitgehend β-Laktamase-stabil, im Vergleich mit der 1. Generation etwas stärker wirksam gegenüber gramnegativen Bakterien. **Gruppe 3a** (Cefotaxim, Ceftriaxon): breiteste Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien, bei ihnen ist allerdings die Staphylokokkenwirksamkeit geringer. **Gruppe 3b** (Ceftazidim): Cephalosporine mit Pseudomonas-Aktivität. Generell haben Cephalosporine keine Wirkung gegen Enterokokken („Enterokokkenlücke“).
▪ Carbapeneme (Imipenem, Meropenem)	**Wirkspektrum:** Sie weisen das breiteste Wirkspektrum der β-Laktam-Antibiotika auf und gelten als Reserveantibiotika. *Vorsicht:* Ertapenem wirkt nicht gegen Pseudomonas aeruginosa.
Tetrazykline (z. B. Doxycyclin, Minocyclin)	**Wirkungsweise:** bakteriostatisch durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. **Wirkspektrum:** Strepto-, Pneumo-, Gono- und Meningokokken, Aktinomyzeten, Yersinien, Haemophilus, Brucellen, Vibrio cholerae, Campylobacter jejuni, Treponema pallidum, Leptospiren, Borrelien, Bordetella „atypische Erreger“: Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien
Makrolide (z. B. Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin)	**Wirkungsweise:** bakteriostatisch durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese **Wirkspektrum:** grampositive Kokken, Azithromycin auch gegen gramnegative Stäbchen, „atypische Errger“: Mykoplasmen, Chlamydien
Chinolone (Syn. „Gyrasehemmer“) (z. B. Levofloxacin, Ciprofloxazin, Moxifloxacin)	**Wirkungsweise:** Hemmen bakterielle Topoisomerasen (auch: Gyrasen), welche für die „Verpackung“ der DNA unverzichtbar sind. **Wirkspektrum:** gramnegative Bakterien inkl. Pseudomonas aeruginosa, Levofloxacin und Moxifloxacin auch grampositive Erreger sowie einige Anaerobier, „atypische Erreger“: Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien, Legionella pneumophila
Aminoglykoside (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)	**Wirkungsweise:** bakterizide Wirkung; hemmen vorwiegend während der Proliferationsphase die Proteinsynthese von grampositiven und gramnegativen Bakterien. **Wirkungsspektrum:** gramnegative Stäbchen (inkl. Pseudomonas aeruginosa). Kombinationspartner von β-Laktam-Antibiotika bei der Therapie von Listeriose sowie Endokarditis z. B. durch Enterokokken. *Merke:* Gabe der Tagesdosis als einmalige Kurzinfusion, um eine hohe, aber kurze Spitzenkonzentration zu erreichen; dadurch bessere Wirksamkeit und geringere Oto- und Nephrotoxizität.
Nitroimidazole (z. B. Metronidazol, Tinidazol)	**Wirkungsweise:** bakterizid, Hemmung der Nukleinsäuresynthese **Wirkspektrum:** Anaerobier, Protozoen (Giardia, Trichomonaden)
Sulfonamide (z. B. Cotrimoxazol)	**Wirkungsweise:** Durch die Kombination von Trimethoprim mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol kommt es zu einer doppelten Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese. **Wirkspektrum:** Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, Stenotrophomonas, Nocardien, Pneumocystis jirovecii (ein Pilz)
Glykopeptide (z. B. Vancomycin, Teicoplanin)	**Wirkungsweise:** Hemmung der Zellwandsynthese **Wirkspektrum:** grampositive Bakterien inkl. MRSA, Clostridium difficile. Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien.
Oxazolidinone (z. B. Linezolid)	**Wirkungsweise:** hemmt die Initiation der bakteriellen Proteinsynthese. **Wirkspektrum:** grampositive Bakterien inkl. MRSA und vancomycinresistente Enterokokken. Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien.
Lincosamide (Clindamycin)	**Wirkungsweise:** Hemmung der bakteriellen Proteinsynhese **Wirkspektrum:** grampositive Bakterien, Anaerobier

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.6.2 Antivirale Therapie

Einteilung der Virostatika: Sie werden nach ihrem Wirkmechanismus in verschiedene Gruppen eingeteilt. Einen Überblick gibt Tab. **J-1.5**.

1.6.2 Antivirale Therapie

Einteilung der Virostatika: Tab. **J-1.5**.

J-1.5 Virostatika (Übersicht)

Wirkstoffgruppe (Substanzen)	Indikationen (Beispiele)	Bemerkungen
antiretrovirale Medikamente (NRTI, NNRTI, PI, FI, Integrase-Inhibitoren und Co-Rezetoren-Blocker)	HIV-Therapie	s. Antiretrovirale Therapie (S. 1119) teilweise Überschneidungen mit anderen Wirkstoffgruppen aus dieser Tabelle
Nukleosid-Analoga (z. B. Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Ribavirin, Brivudin, Lamivudin, Entecavir, Telbivudin)	z. B. Herpes simplex, Herpes zoster, CMV-Reaktivierung, Hepatitis C, Hepatitis B	nicht alle Substanzen für alle hier angegebenen Indikationen verwendbar
Nukleotid-Analoga (z. B. Adefovir)	Hepatitis B	
Pyrophosphat-Analoga (Foscarnet)	z. B. Herpes simplex, Zytomegalie-Retinitis bei HIV (second line)	Nephrotoxizität
Zytokine (Interferon-α)	z. B. Hepatitis B und C	
DAA (direct acting antivirals) (z. B. Grazoprevir, Elbasvir, Sofosbuvir, Ledipasvir, Velpatasvir)	Hepatitis C	durch die DAAs ist eine dauerhafte Unterdrückung der Virusvermehrung möglich
Penetrationsinhibitoren (Amantadin)	nur Influenza A	unsichere Wirkung; hauptsächlich als Parkinson-Mittel verwendet
Neuraminidase-Inhibitoren (Zanamivir, Oseltamivir)	Influenza A und B	Behandlungsbeginn innerhalb von 2 Tagen nach erstem Auftreten von Symptomen

Resistenzen gegen Virustatika: Nach längerer Monotherapie können Resistenzen auch gegen Virustatika entstehen. Eine kombinierte Anwendung von Virustatika mit verschiedenen Angriffspunkten soll die antivirale Wirkung verstärken, die Toxizität vermindern, Resistenzentwicklung verhindern oder zumindest verzögern.

Nach längerer Behandlungsdauer kann es auch bei Virustatika zur Entwicklung von **Resistenzen** kommen. Eine **Kombinationstherapie** kann die antivirale Wirkung verstärken und eine Resistenzentwicklung verzögern.

1.6.3 Antimykotische Therapie

Die Zahl der Antimykotika ist (im Vergleich zu den Antibiotika) überschaubar. Hier werden jedoch nur systemisch anwendbare Substanzen aufgeführt (Tab. **J-1.6**).

1.6.3 Antimykotische Therapie

Siehe Tab. **J-1.6**.

J-1.6 Antimykotika

Wirkstoffgruppe	Substanzen	Wirkweise, Bemerkungen
Polyene	Amphotericin B, Nystatin	Polyene verändern die Permeabilität der Zytoplasmamembran durch Bindung an Ergosterin, wirken fungizid und haben ein breites Wirkspektrum. Für Amphotericin B gibt es liposomale Applikationsformen, die weniger toxisch als die konventionelle Form sind. Diese sollten bei systemischer Therapie immer bevorzugt werden.
Azole	Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol Isavuconazol	Azole hemmen die Ergosterinsynthese durch Hemmung des Zytochrom-P450-Isoenzyms (Achtung: mögliche Wechselwirkungen mit Medikamenten, die über das Zytochrom-P450-System abgebaut werden wie Antiepileptika oder Antikoagulanzien, sind zu beachten). Azole wirken fungistatisch. Cave: Fluconazol wirkt nicht gegen Schimmelpilze.
Echinocandine	Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin	Wirkung durch Hemmung der Glucansynthese. Wirksam gegen Pneumocystis jirovecii, keine Wirksamkeit gegen Zygomyzeten und Fusarien.
Antimetaboliten	(Flucytosin)	Bei 5-Fluorocytosin (5-FU) handelt es sich um ein Nukleosid-Analogon. Gegen 5-FU gibt es primäre und unter Therapie auch sekundäre Resistenzen. Allein nur schwache Wirkung, daher Einsatz nur in Kombination mit anderen Antimykotika (z. B. Amphotericin B).

1.6.4 Antiparasitäre Therapie

Bei einer Darminfestation können **Anthelminthika** verabreicht werden, die nicht resorbierbar sind. Systemische Infektionen müssen mit resorbierbaren Wirkstoffen therapiert werden. Eine Übersicht gibt Tab. **J-1.7**.
Zur Therapie von Infektionserkrankungen, die durch **Protozoen** bedingt sind, s. jeweilige Krankheitsbilder, Kap. Protozoen-Infektionen (S. 1126).

1.6.4 Antiparasitäre Therapie

Anthelminthika s. Tab. **J-1.7**; zur Therapie von Erkrankungen durch Protozoen s. jeweilige Krankheitsbilder, Kap. Protozoen-Infektionen (S. 1126).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

J-1.7

J-1.7 Anthelminthika

Wirkstoff	Wirkspektrum	
Niclosamid	Zestoden	■ Taenia saginata ■ Taenia solium ■ Diphyllobothrium latum
Praziquantel	Zestoden	■ Taenia saginata ■ Taenia solium ■ Diphyllobothrium latum
	Trematoden	■ Schistosoma haematobium ■ Schistosoma mansoni
Albendazol	Zestoden	■ Echinococcus
	Nematoden	■ Trichinella spiralis (nur im Frühstadium) ■ Strongyloides stercoralis
Ivermectin	Nematoden	■ Larva migrans cutanea ■ Strongyloides stercoralis ■ Krätze (Scabies) ■ Filarien
Diethylcarbamazin	Nematoden	■ Filarien – Loa loa – Onchocerca volvulus

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Diagnostische Methoden

2.1 Übersicht 1035
2.2 Anamnese 1035
2.3 Körperliche Untersuchung und klinisches Bild 1035
2.4 Basis-Labordiagnostik 1035
2.5 Weiterführende Untersuchungen 1036
2.6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und meldepflichtige Erkrankungen . . . 1037



© Alexander Raths / Fotolia.com

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

2.1 Übersicht

Infektionskrankheiten bieten ein äußerst breites Spektrum an Symptomen und Verläufen. Um dieses differenzialdiagnostisch einschränken zu können, müssen anamnestische Angaben, Befunde im Rahmen der körperlichen Untersuchung und das klinische Bild, gestützt durch entsprechende Laboruntersuchungen, in Verbindung gebracht werden.

2.2 Anamnese

Um die Infektionsquelle ausmachen zu können, sind Fragen zu stellen nach **ähnlich gelagerten Fällen** in der Umgebung (Familie, Bekannte, Arbeitsplatz), nach **Essgewohnheiten** (z. B. Eis, rohes Ei, Rohmilchprodukte), **Hobbys** (Tierkontakte, Freizeitaktivitäten), **sexuellen Kontakten** und **Auslandsaufenthalten**.
Daneben sind Faktoren zu erfragen, die eine **erhöhte Disposition** für eine Infektionskrankheit bewirken können. Hier ist insbesondere nach bestehenden **Grunderkrankungen** wie Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), chronischen und Tumorerkrankungen, Herz- (Z. n. Klappenersatz) und Lungenerkrankungen (z. B. Lungenemphysem) sowie nach Erkrankungen, die mit einem Immundefekt (z. B. HIV-Infektion) einhergehen, zu fragen. Weiterhin ist eine **Medikamentenanamnese** zu erheben.
Die Erfassung des **Impfstatus** schränkt mögliche Differenzialdiagnosen ein, erweitert aber gelegentlich das Spektrum durch Einbeziehen mitigierter Abläufe nach Impfung (z. B. mitigierte Masern nach Masernimpfung).

2.3 Körperliche Untersuchung und klinisches Bild

Die körperliche Untersuchung beginnt mit der Inspektion des Patienten vom Scheitel bis zur Sohle. Nicht vergessen, zwischen Fingern und Zehen nachzuschauen (Mykosen?), einen Blick auf Augen und Lider (z. B. Konjunktivitis, Lidödem?) zu werfen. Finden sich rote Effloreszenzen, bestehen Juckreiz oder Schmerzen? Finden sich Narben oder Wunden? Besteht eine Rötung des Rachens oder ein Enanthem? Sind vergrößerte Lymphknoten tastbar? Gibt es Auffälligkeiten bei der Auskultation der Lunge? Besteht ein Druckschmerz über den Nasennebenhöhlen? Ist der Kopf frei beweglich? Gibt es Hinweise auf neurologische Defizite?

2.4 Basis-Labordiagnostik

Grundsätzlich sollen als Basis-Laborwerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach 1 Stunde oder C-reaktives Protein (CRP) bestimmt werden. Beide Parameter steigen bei infektiöser Genese an, sind jedoch unspezifisch. Zudem sollte das Blutbild mit Differenzialblutbild vorliegen. Eine Vermehrung oder ein Anstieg der Lymphozyten bei normaler oder niedrig normaler Gesamtleukozytenzahl (Lymphozytose) spricht für eine virale Genese, während eine Vermehrung der Granulozyten oder gar ein Anstieg Stabkerniger für eine bakterielle Genese sprechen. Die Wiederholung des Differenzialblutbildes nach 3–7 Tagen kann weitere differenzialdiagnostische Hinweise bringen. Kreatinin (Dosisanpassung im Rahmen der antibiotischen Therapie) und Leberenzyme (Lebermitbeteiligung?) sollten zur Therapieführung immer mitbestimmt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.1 Übersicht

Anamnese, körperliche Untersuchung, klinisches Bild und Laborbefunde helfen bei der differenzialdiagnostischen Abklärung.

2.2 Anamnese

Wichtig sind Fragen nach **ähnlichen Krankheitsfällen** in der Umgebung, **Essgewohnheiten, Hobbys** (Tierkontakte?), **sexuellen Kontakten** und **Reisen** (Auslandsreise?).

Zu berücksichtigen sind außerdem bestehende **Grunderkrankungen** mit möglicherweise **erhöhter Disposition** für eine Infektionskrankheit, z. B. Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen sowie **Medikamente.**

Der **Impfstatus** ist zu erfragen.

2.3 Körperliche Untersuchung und klinisches Bild

Bei der körperlichen Untersuchung ist z. B. zu achten auf Exantheme und Enantheme, vergrößerte Lymphknoten, interdigitale Mykosen, Konjunktivitis sowie pathologische Befunde der Lunge und des Abdomens.

2.4 Basis-Labordiagnostik

Die Basis-Laborwerte umfassen Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Blutbild mit Differenzialblutbild sowie Leber- und Nierenwerte.
Eine Granulozytose spricht eher für eine bakterielle, eine Lymphozytose für eine virale Genese.

2.5 Weiterführende Untersuchungen

2.5.1 Erregernachweis

2.5 Weiterführende Untersuchungen

2.5.1 Erregernachweis

▶ Merke. Wird eine Infektion vermutet, sollte eine mikrobiologische Bestätigung durch Nachweis des Erregers (Anzucht), durch serologische Untersuchungen (Nachweis von Antikörpern) oder den Nachweis von Antigenen bzw. Nukleinsäure (PCR) versucht werden.

Mikroskopischer bzw. kultureller Erregernachweis

Bei **Verdacht auf eine Infektion** werden Abstriche, Sputum, Stuhlproben, Urin, Liquor oder Blut mikrobiologisch untersucht (angezüchtet).

▶ Merke. Der Nachweis von Bakterien gelingt meist über Kulturen (Stuhl, Urin, Blut, Liquor, Abstriche), vorausgesetzt, es wurde zuvor keine antibiotische Therapie begonnen. Virale Infektionen werden in der Regel serologisch oder molekularbiologisch (mittels PCR) nachgewiesen (s. Tab. **J-2.1**).

Erregerspezifischer Antikörpernachweis

Durch den Nachweis **erregerspezifischer Antikörper** bzw. deren Titeranstieg sowie den Nachweis spezifischer Antikörper in der IgM- oder (bei bestimmten Erregern) IgA-Fraktion lässt sich die Diagnose verifizieren (Tab. **J-2.1**).

Die serologische (indirekte) Diagnostik mit **Bestimmung erregerspezifischer Antikörper** ist wohl die verbreitetste diagnostische Methode zur Verifizierung von Infektionskrankheiten (Tab. **J-2.1**). Hiermit ist zunächst einmal die Auseinandersetzung mit diesem Erreger zu irgendeinem Zeitpunkt bewiesen. Erst der Nachweis eines Anstiegs der Antikörpertiter, z. B. von einer Verdünnung von 1 : 4 auf 1 : 64 (mind. aber 2 Titerstufen) oder der Nachweis spezifischer Antikörper in der IgM- oder (bei bestimmten Erregern) IgA-Fraktion lassen in der Regel eine erstmalige Auseinandersetzung annehmen, da sie die spezifischen Antikörper der Frühphase sind. Damit ist dann bei **passendem klinischem Bild** die Genese weitestgehend gesichert.

Die Interpretation der Laborergebnisse vor dem Hintergrund des klinischen Bildes ist die Aufgabe des behandelnden Arztes. Dies ist wichtig, da die Qualität eingesetzter Testsysteme nicht immer optimal ist und IgM- oder IgA-Antikörper über Monate persistieren oder gar nicht in Erscheinung treten können. So können z. B. Rheumafaktoren, polyklonale B-Zell-Aktivierungen oder sehr hohe Konzentrationen von IgG-Antikörpern ein „positives" Ergebnis vortäuschen.

J-2.1 Molekularbiologische und serologische Tests und Verfahren zum direkten oder indirekten Erregernachweis

Tests bzw. Verfahren	Bemerkungen
enzymgekoppelter **I**mmun**a**dsorptionstest (**EIA**) bzw. **E**nzyme-**l**inked **I**mmuno**s**orbent **A**ssay (**ELISA**)	Dieses immunologische Verfahren basiert auf dem Nachweis einer enzymatischen Farbreaktion. Mithilfe dieser Tests können bereits geringe Konzentrationen von **Antigenen oder Antikörpern im Patientenserum** nachgewiesen werden. Der Test ist gut automatisierbar und hat eine hohe Sensitivität und Spezifität.
indirekter **I**mmun**f**luoreszenz**t**est (**IIFT**)	Dieser **hoch spezifische Antikörpernachweis** erfordert Zellkulturen, frisches Gewebe oder hoch gereinigte Antigenpräparationen. Das Ergebnis wird per Mikroskop abgelesen und unterliegt daher einer gewissen Subjektivität. Jedoch sind unspezifische Reaktionen gut erkennbar.
Komplement**b**indungs**r**eaktion (**KBR**)	Die KBR erlaubt den **spezifischen Nachweis** der erfolgreichen Auseinandersetzung **mit** vielen **Infektionserregern**. Mit diesem Verfahren werden komplementbindende **IgG- und IgM-Antikörper** nachgewiesen; diese sind über einige Monate bis Jahre nachweisbar. Das Verfahren ist jedoch sehr störanfällig und wird immer seltener eingesetzt.
Agglutinationsreaktion	Mit dieser Reaktion lassen sich **Antigene bzw. Antikörper im Patientenserum** durch eine Agglutinationsreaktion (Verklumpung) nachweisen. Das Verfahren wird nur noch selten eingesetzt.
Polymerase-**K**ettenreaktion (**PCR**)	Zwar kostenintensive, aber rasch durchführbare und extrem sensitive Methode zum **Nachweis von Erregern** und teilweise auch deren Reistenzen gegen Antiinfektiva auf der Ebene ihres genetischen Codes. Virale Erkrankungen können durch die PCR erkannt werden, indem die Virus-DNA oder -RNA mittels PCR vervielfältigt wird (RNA-Viren werden vorher in DNA umgeschrieben). Bereits unmittelbar nach einer Infektion ist ein Erregernachweis möglich. Testdurchführung und Interpretation verlangen höchste Sorgfalt. Dieses Verfahren gewinnt immer mehr an Bedeutung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Transport- und Aufbereitungstechniken

Neben einer sorgfältig durchgeführten Anamnese und Untersuchung und der qualifizierten Mitteilung bei Einsendung von Untersuchungsmaterial an den Mikrobiologen ist ein korrektes mikrobiologisches Untersuchungsergebniss nur zu gewährleisten, wenn für korrekte Entnahme, Aufbewahrung, Transport und Aufbereitung des zu untersuchenden Materials Sorge getragen wird („Präanalytik").
Bei langen Transportzeiten kann das Ergebnis durch Überwuchern mit nicht relevanten Bakterien oder durch Absterben relevanter Keime verfälscht sein und zu therapeutischen Fehlern führen. Vorherige Information – in Zweifelsfällen beim mikrobiologischen Labor – über günstiges Transportmedium und optimale Temperatur bei zwischenzeitlicher Aufbewahrung ist daher notwendig.

Grundsätzlich gilt:

- Bei Untersuchung von **Sputum** oder **Bronchialsekret** ist Begleitflora möglich, daher sollte das Untersuchungsmaterial im Kühlschrank gelagert werden.
- Urinproben im Kühlschrank aufbewahren (Ausnahme: Verwendung von Eintauchnährböden).
- Nach **Abstrich** von offenen Wunden Tupfer in ein Transportmedium bringen und bei Zimmertemperatur lagern.
- **Stuhlproben** bei Raumtemperatur lagern, da Erreger wie Shigellen und Campylobacter spp. kälteempfindlich sind. Die Proben sind daher schnell in das Labor zu transportieren.
- **Blutkulturen** (s. Exkurs) nur in vorgewärmten Medien (Zimmertemperatur) ansetzen und möglichst rasch bei 37 °C bebrüten.
- **Liquor** ohne Abkühlung zur Weiterverarbeitung einsenden, ggf. in Blutkulturmedien (Raumtemperatur) füllen.

▶ Exkurs. **Blutkulturen:** Möglichst frühzeitig muss bei vermuteter bakterieller Genese – vor antibiotischer Therapie und möglichst im Fieberanstieg – Material für aerobe und anaerobe Blutkulturen gewonnen werden. Blut ist normalerweise eine sterile Flüssigkeit. Der Nachweis des Krankheitserregers durch Anzüchtung in der Blutkultur hat fast immer beweisenden Wert. Nach sorgfältiger Desinfektion der geplanten Abnahmestelle (möglichst wenig behaarte Stelle, Blutabnahme nach vollständiger Verdunstung des Desinfektionsmittels) sollten je 2 Blutkulturflaschen (Zimmertemperatur!) befüllt werden. In der Regel sind 6 (3 × 2) Blutkulturen – im Abstand von ca. 2 Stunden abgenommen – ausreichend. Rascher Transport in das Labor; ist dies nicht gleich möglich, Aufbewahrung bei Raumtemperatur; keine Vorinkubation in einem Brutschrank!

2.6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und meldepflichtige Erkrankungen

Ziel des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist es, übertragbaren Krankheiten beim Menschen vorzubeugen, Infektionen frühzeitig zu erkennen und ihre Weiterverbreitung zu verhindern. Es beschreibt die Aufgaben und Pflichten der verschiedenen Akteure und regelt die Zusammenarbeit zwischen den staatlichen Behörden und Ärzten, Tierärzten, Krankenhäusern und anderen Beteiligten.
Für den klinisch tätigen Arzt ist dabei insbesondere die Meldepflicht von Bedeutung. Dabei wird unterschieden zwischen der Meldepflicht für bestimmte Erkrankungen durch den behandelnden Arzt nach § 6 und der Meldepflicht beim direkten oder indirekten Nachweis von bestimmten Krankheitserregern durch das Labor nach § 7. Die Meldung hat unverzüglich an das zuständige Gesundheitsamt zu erfolgen.
Zusätzlich zu diesen bundesweiten Meldepflichten bestehen auch noch bundesländerspezifische Meldepflichten.
Weitere Abschnitte befassen sich mit Impfungen, nosokomialen Infektionen, Schulen und Gemeinschaftseinrichtungen, den gesundheitlichen Anforderungen an das Personal beim Umgang mit Lebensmitteln sowie bei Tätigkeiten mit Krankheitserregern.
Meldepflichtige Infektionskrankheiten und Erregernachweise nach dem IfSG § 6 zeigt Tab. **J-2.2**.

Transport- und Aufbereitungstechniken

Voraussetzung für ein korrektes mikrobiologisches Untersuchungsergebnis sind korrekte Entnahme, Aufbewahrung, Transport und Aufbereitung des zu untersuchenden Materials („Präanalytik").

Grundsätzlich gilt:
- **Sputum** oder **Bronchialsekret** im Kühlschrank lagern.
- Urinproben im Kühlschrank aufbewahren (Ausnahme: Verwendung von Eintauchnährböden).
- Tupfer nach **Abstrich** im Transportmedium bei Zimmertemperatur lagern.
- **Stuhlproben** bei Raumtemperatur lagern.
- **Blutkulturen** (s. Exkurs)
- **Liquor** nicht abkühlen lassen.

▶ Exkurs.

2.6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und meldepflichtige Erkrankungen

Ziel des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist es, übertragbaren Krankheiten beim Menschen vorzubeugen, Infektionen frühzeitig zu erkennen und ihre Weiterverbreitung zu verhindern.

Es wird unterschieden zwischen der Meldepflicht für Erkrankungen durch den behandelnden Arzt nach § 6 und der Meldepflicht beim direkten oder indirekten Nachweis von Krankheitserregern durch das Labor nach § 7.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Bis auf die nicht namentliche Meldung von Krankheitserregern, die innerhalb von 14 Tagen an das Robert-Koch-Institut zu erfolgen hat, ist jede Meldung unverzüglich (spätestens innerhalb von 24 Stunden) an das zuständige Gesundheitsamt zu richten. Die dazu benötigten Meldebögen werden von den jeweiligen Landesbehörden zur Verfügung gestellt.

☰ J-2.2

☰ J-2.2 **§ 6: Meldepflichtige Krankheiten nach § 6 IfSG (Arztmeldepflicht), namentliche Meldung durch den behandelnden Arzt) namentliche Meldung bei Krankheitsverdacht, Erkrankung oder Tod**

- Botulismus
- Cholera
- Diphtherie
- humane spongiforme Enzephalopathie, außer familiär-hereditäre Formen
- akute Virushepatitis
- enteropathisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- virusbedingtes hämorrhagisches Fieber
- Masern
- Meningokokken-Meningitis oder -Sepsis
- Milzbrand
- Mumps
- Pertussis
- Poliomyelitis (als Verdacht gilt jede akute schlaffe Lähmung, außer wenn traumatisch bedingt)
- Pest
- Röteln einschließlich Rötelnembryopathie
- Tollwut
- Typhus abdominalis/Paratyphus
- Varizellen
- die Erkrankung und der Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt
- Der Verdacht auf und die Erkrankung an einer mikrobiell bedingten Lebensmittelvergiftung oder an einer akuten infektiösen Gastroenteritis, wenn
  a) eine Person betroffen ist, die eine Tätigkeit in Lebensmittelverarbeitung ausübt oder
  b) zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird,
- Der Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung,
- Die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes, -verdächtiges oder -ansteckungsverdächtiges Tier sowie die Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers,
- Das Auftreten
  a) einer anderen bedrohlichen Krankheit oder
  b) von zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, wenn dies auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist und Krankheitserreger als Ursache in Betracht kommen, die nicht in § 7 genannt sind.

nicht namentliche Meldung:

- Gehäuftes Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3 Leitsymptome

3.1 Fieber 1039
3.2 Enanthem, Exanthem 1042
3.3 Lymphadenopathie 1043



© PhotoDisc

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

3.1 Fieber

▶ Definition. Fieber ist eine Erhöhung der rektal gemessenen Körpertemperatur > 38,0 °C. Bei Werten > 37,5–38,0 °C spricht man von subfebrilen Temperaturen, bei Werten > 40,0 °C von Hyperpyrexie.

▶ Definition.

▶ Merke. Bei Infektionen und Infektionskrankheiten ist Fieber die klinisch auffälligste Akute-Phase-Reaktion. Es handelt sich um eine allgemeine akute Entzündungsreaktion des Körpers.

▶ Merke.

Ätiologie: Infektionen sind die häufigste Ursache von Fieber (ca. 35 %). Auch Erkrankungen nicht infektiöser Genese können dem Fieber zugrunde liegen, z. B. maligne Erkrankungen, Kollagen- und entzündliche Gefäßkrankheiten (Tab. **J-3.1**). Ca. 10–15 % der fieberhaften Erkrankungen bleiben ungeklärt, sie werden unter dem Begriff **Fieber unklarer Ursache** (**f**ever of **u**nknown **o**rigin, FUO) zusammengefasst. Per definitionem spricht man von FUO, wenn Fieber > 3 Wochen persistiert und trotz adäquater Diagnostik (nach 3-tägigem stationärem Krankenhausaufenthalt bzw. 3 ambulanten Untersuchungen) keine Ursache gefunden werden konnte.

Ätiologie: Infektionen (35 %) sind die häufigste Ursache von Fieber, aber auch nicht infektiöse Erkrankungen können ursächlich sein (Tab. **J-3.1**). Kann die Ursache nicht geklärt werden, spricht man von **Fieber unklarer** Ursache bzw. **F**ever of **u**nknown **O**rigin (FUO).

J-3.1 Ursachen von Fieber (Auswahl)

Infektionen (ca. 35 %)	**bakterielle Infektionen:** z. B. Angina tonsillaris, Harnwegsinfekte, Otitis media **virale Infektionen:** z. B. „grippale Infekte" **Pilzinfektionen:** z. B. Aspergillus-Pneumonie **parasitäre Infektionen:** z. B. Malaria, viszerale Leishmaniose, Trypanosomiasis
maligne Erkrankungen (ca. 25 %)	z. B. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Gallengangskarzinom
Kollagen-, Autoimmun- und entzündliche Gefäßerkrankungen (ca. 15 %)	z. B. rheumatisches Fieber, Sarkoidose, Still-Syndrom, Panarteriits nodosa (cPAN)
weitere Erkrankungen bzw. Ursachen (ca. 15 %)	z. B. akute Thyreoiditis de Quervain, Mittelmeerfieber, rez. Lungenembolien, Arzneimittelfieber („drug-fever"), artifiziell induziertes Fieber, posttraumatisches Fieber

Pathogenese: Die Körpertemperatur wird vom Temperaturzentrum im Hypothalamus gesteuert. Im Normalfall beträgt die Körpertemperatur ca. 37,0 °C. Sie ist vom Ausmaß körperlicher Aktivität abhängig und weist eine zirkadiane Schwankung von 0,5–1,0 °C auf, mit der niedrigsten Temperatur morgens und der höchsten abends. Zum Fieber kommt es, wenn der **Sollwert** des Temperaturzentrums im Hypothalamus **erhöht** wird. Dies kann durch **Zellzerfall** (Resorptionsfieber, paraneoplastisch), bei **anaphylaktischen Reaktionen**, durch Wirkung von **Medikamenten** sowie durch endogene oder exogene **Pyrogene** (Toxine) ausgelöst werden. Zytokine, Tumornekrosefaktor oder Interleukine vermitteln die Neueinstellung. Um die „erzwungene" Temperatur zu erreichen, muss der Wärmeverlust minimiert (z. B. durch Vasokonstriktion der peripheren Gefäße) und die Wärmeproduktion gesteigert (z. B. durch Muskelzittern) werden. Durch die vermehrte Wärmeproduktion wird der Sauerstoffverbrauch erhöht, die Atemfrequenz steigt (beim Herzgesunden um 8 Schläge pro Grad Temperaturerhöhung), ebenso das Herzzeitvolumen.

Pathogenese: Zum Fieber kommt es, wenn der **Sollwert** des Temperaturzentrums im Hypothalamus **erhöht** wird. Dies kann durch **Zellzerfall** (Resorptionsfieber, paraneoplastisch), bei **anaphylaktischen Reaktionen**, durch **Medikamente** sowie durch endogene oder exogene **Pyrogene** (Toxine) ausgelöst werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

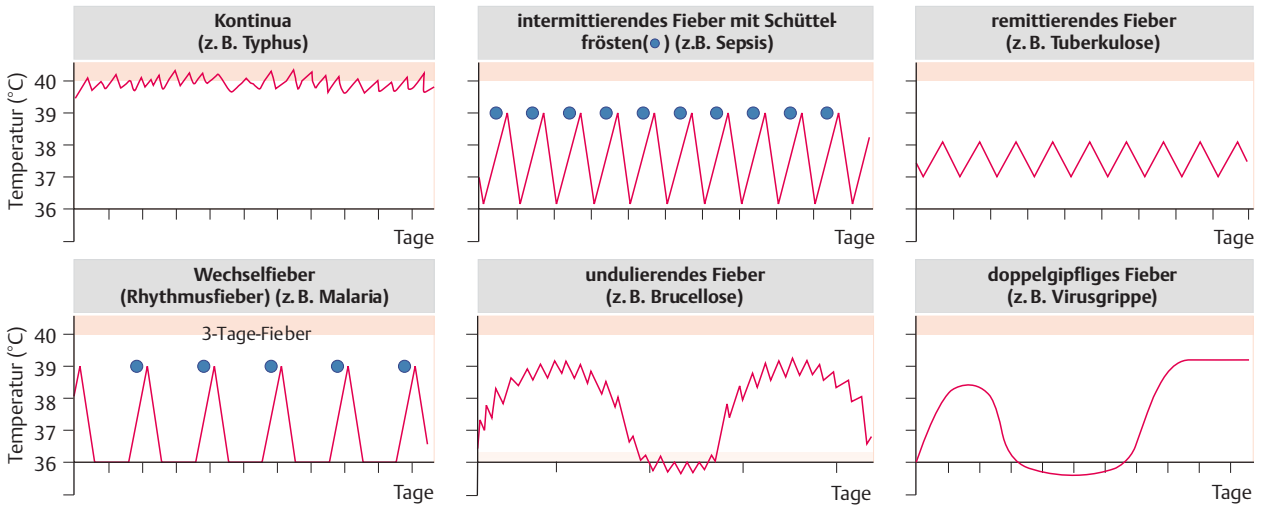
► Merke.

► Merke. **Fieber** ist eine Erhöhung der Körpertemperatur infolge einer Sollwertverstellung im Temperaturzentrum. Bei **Hyperthermie** dagegen entsteht die Erhöhung der Körpertemperatur gegen die Tendenz des Wärmeregulationszentrums durch zu intensive Wärmezufuhr/-bildung (z. B. Hitzschlag bei hoher Umgebungstemperatur) oder verminderte Wärmeabgabe (z. B. reduzierte Schweißproduktion bei Dehydrierung).

Klinik: Allgemeines Krankheitsgefühl, blasse, später gerötete Wangen, kalte Extremitäten, Frösteln und ggf. Schüttelfrost (als Zeichen einer Bakterieneinschwemmung in den Blutkreislauf).
Fiebertyp und -verlauf können Hinweise auf gewisse Fieberursachen geben (Abb. **J-3.1**).

Klinik: Der Fieberbeginn wird anfangs oft nur als allgemeines Unwohlsein verspürt. Blasse Wangen und kalte Extremitäten weisen auf einen Temperaturanstieg, gerötete Wangen und glasige Augen auf Fieber hin. Der Fieberanstieg kann von Frösteln, Zittern oder Schüttelfrost begleitet sein. Schüttelfrost ist häufig Zeichen einer Bakterieneinschwemmung in den Blutkreislauf. Eine passagere Bakterieneinschwemmung wird als **Bakteriämie** bezeichnet; werden von einem Herd aus kontinuierlich oder intermittierend Erreger in die Blutbahn geschwemmt und zeigt sich eine systemische Entzündungsreaktion, spricht man von einer **Sepsis** (S. 1045).
Fiebertyp und -verlauf können Hinweise auf gewisse Fieberursachen geben (Abb. **J-3.1**).

J-3.1 Fieberkurven



Diagnostik: Kernkörpertemperatur erfassen, um Fieber zu objektivieren. Diese kann **rektal** (zuverlässigste Methode), **sublingual** oder **im Ohr**, (0,2–0,5 °C niedriger) gemessen werden. Die axilläre Messung ist besonders störanfällig.
Die **Anamnese** umfasst neben subjektiven und objektiven Begleitsymptomen auch die Frage nach spezifischen Expositionen, Vorerkrankungen, Tropenaufenthalten, ähnlichen Fällen in der Familie oder am Arbeitsplatz (Tab. **J-3.2**).

Diagnostik: Zunächst ist die Kernkörpertemperatur zu erfassen (Objektivierung des Fiebers). Der Kernkörpertemperatur kommt die **rektale** Messung am nächsten. Eine **sublingual** oder **im Ohr** (tympanisch) erfolgte Messung bringt um 0,2–0,5 °C niedrigere Werte. Besonders störanfällig sind **axilläre** Messungen. Der Fieberverlauf (s. o.) kann für die Diagnose hilfreich sein und sollte sorgfältig dokumentiert werden.
Die **Anamnese** kann wegweisend sein und umfasst neben subjektiven und objektiven Begleitsymptomen auch Fragen nach Vorerkrankungen (z. B. Immundefekt), spezifischen Expositionen, Tropenaufenthalten, ähnlichen Fällen in der Umgebung (Familie, Verwandte, Bekannte) oder am Arbeitsplatz. Eine Übersicht über die wichtigsten Fragen bietet Tab. **J-3.2**. Zudem: Blick in den Impfpass nicht vergessen.

J-3.2 Anamnestisches Vorgehen bei Fieber

Fragen	Bemerkungen
Erkrankungsbeginn	plötzlich, schleichend, Prodromi
Fieberwert/Fieberverlauf (sorgfältige Dokumentation!)	Kontinua, intermittierend, remittierend, undulierend (Abb. **J-3.1**)
Begleitsymptome	Husten (S. 362), Schmerzen (retrosternal, abdominal), Dyspnoe (S. 365), Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö (S. 481), Dysurie
Exposition	Kontakt zu Erkrankten, Tierkontakte, sexuelle Kontakte, Auslandsreisen (Tropen und Subtropen, auch Mittelmeerländer), Injektionen oder Transfusionen, Beruf, Freizeit (Waldspaziergang), Lebensmittel (Genuss von nicht pasteurisierter Milch, ungekochtem Schweinefleisch), Essgewohnheiten, Gruppenerkrankungen
Medikamente („drug fever“)	Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten 2 Wochen erfragen (z. B. Schmerz- oder Abführmittel, Antibiotika)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei der **körperlichen Untersuchung** ist auf Folgendes zu achten:

- **Allgemeinzustand**
- **Haut/Schleimhaut:** Exanthem, Enanthem, Erythema migrans, Papeln, Petechien, Ikterus, Beläge auf den Tonsillen, Interdigitalmykosen, Zyanose (S. 40), blasse, kühle, exsikkierte Haut (stehende Hautfalten)?
- **Lymphknoten:** vergrößert, weich oder hart, druckdolent (S. 1043)?
- **Abdomen:** Hepato- oder Splenomegalie, Druckschmerz, Resistenzen?
- **Nierenlager:** Klopfschmerz?
- **ZNS:** Meningismus (S. 1066), Somnolenz, Koma, Delir?
- **Lunge:** erhöhte Atemfrequenz, pneumonischer Auskultationsbefund (S. 397)?
- **Herz:** Herzgeräusch?

Bei der **körperlichen Untersuchung** ist zu achten auf:

- **Allgemeinzustand**
- **Haut/Schleimhaut:** Exanthem/ Enanthem, Petechien?
- **Lymphknoten:** vergrößert, weich/hart, druckdolent?
- **Abdomen:** Hepato- oder Splenomegalie, Druckschmerz, Resistenzen?
- **Nierenlager:** Klopfschmerz?
- **ZNS:** Meningismus, Somnolenz, Koma, Delir?
- **Lunge/Herz:** Atemfrequenz ↑, pneumonischer Auskultationsbefund? Herzgeräusch?

▶ Merke. Delir oder Koma, blasse, kühle Haut sowie niedriger Blutdruck mit Tachykardie erfordern rasche Diagnostik und baldigen Therapiebeginn.

▶ Merke.

Als Basis-Laborwerte müssen BSG oder CRP, Blutbild mit Differenzialblutbild vorliegen. Bei Hinweisen auf eine Infektion sollte eine gezielte mikrobiologische (z. B. **kulturelle**) oder **serologische Diagnostik** (S. 1035) erfolgen. Aus der Kenntnis der Inkubationszeiten können sich wichtige Schlüsse ergeben (z. B. Malariaerkrankung zeigt sich frühestens 7 Tage nach Exposition).
Bei begründetem Verdacht sind verschiedene **apparative Untersuchungen** indiziert, z. B. Röntgen-Thorax bei V. a. Pneumonie, Echokardiografie bei V. a. Endokarditis, Abdomensonografie bei V. a. Amöbenleberabszess.

Bei Hinweisen auf eine Infektion sollte eine gezielte mikrobiologische (z. B. **kulturelle**) oder **serologische Diagnostik** (S. 1035) erfolgen. Auch die Kenntnis der Inkubationszeiten ermöglicht wichtige Schlüsse.

Differenzialdiagnose: Tab. **J-3.3**.

Differenzialdiagnose: Tab. **J-3.3**.

J-3.3 Differenzialdiagnosen bei Fieber in Verbindung mit einem Begleitsymptom (Auswahl)

J-3.3

Fieber + Auslandsaufenthalt	z. B. Malaria, Typhus, Amöbiasis, Dengue-Fieber
Fieber + Exanthem	z. B. Röteln, Scharlach, Masern, HIV, Arzneimittelexanthem
Fieber + Enanthem	z. B. Streptokokkenangina
Fieber + Kopfschmerzen	z. B. Meningitis, Enzephalitis
Fieber + Ikterus, Hepatomegalie	z. B. Virushepatitis, Mononukleose, Gallengangskarzinom, Leptospirose
Fieber + Splenomegalie	z. B. Typhus, Brucellose, viszerale Leishmaniose
Fieber + Diarrhö	z. B. Salmonellen-Enteritis, Shigellenruhr
Fieber + Lungeninfiltrate	z. B. Pneumokokken-Pneumonie, Mykoplasmen-Pneumonie, Tbc

Therapie: Zu den Supportivmaßnahmen gehört die **Fiebersenkung,** ab einer Körperkerntemperatur von > 38,5 °C und deutlicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Als zusätzliche **physikalische** Maßnahme haben sich Eisbeutel auf beide Leistenbeugen (nicht vergessen, in ein Stofftuch einzuwickeln) oder Wadenwickel bewährt. **Medikamentös** können z. B. Paracetamol, Azetylsalizylsäure oder Ibuprofen eingesetzt werden. Metamizol kommt zum Einsatz, sofern sich das Fieber durch o. g. Medikamente nicht adäquat senken lässt. Wichtig ist eine langsame und gleichmäßige Fiebersenkung (engmaschige Temperaturkontrollen). Die Dosierung hat sich nach der Wirkung bzw. dem Bedarf, nicht nach einem festen Zeitschema zu richten (Maximaldosen beachten!). Außerordentlich wichtig ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Flüssigkeitsbilanzierung. Der Urin sollte stets hellgelb und klar sein!
Nicht unbedingt erforderliche Medikamente sind abzusetzen. Der Einsatz von Antibiotika sollte nicht unnötig erfolgen (Antibiotikum ist kein Antipyretikum!); Anamnese, Untersuchungsbefund und Basis-Labordaten müssen eine entsprechende Indikation bieten. Material für mikrobiologische Untersuchungen ist im Vorfeld zu asservieren. Wird der Einsatz eines Antibiotikums bei FUO erforderlich, ist ein Mittel mit breitem Wirkspektrum zu wählen.

Therapie: Fiebersenkung (ab > 38,5 °C und deutlicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens): physikalische Maßnahmen (Eisbeutel bzw. Wadenwickel), Paracetamol, Azetylsalizylsäure oder Ibuprofen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Die Indikation einer Antibiotikatherapie ist nur nach sorgfältiger Abwägung zu stellen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.2 Enanthem, Exanthem

Enanthem: diffuse oder fleckige Effloreszenzen an der Schleimhaut des Mundes und Rachens (Abb. **J-3.2aI**).

Exanthem: Hautausschlag mit monomorphem oder polymorphem Effloreszenzmuster (Abb. **J-3.2aII**, Abb. **J-3.2b**). Das Exanthem ist Ausdruck der Generalisation einer Infektionskrankheit, kann aber auch bei nichtinfektiösen Erkrankungen auftreten.

Enantheme und Exantheme sind meist unspezifische Hauterscheinungen. Einige (auch hochkontagiöse) Infektionskrankheiten gehen mit charakteristischen Hauteffloreszenzen einher, die eine Verdachtsdiagnose zulassen.

Unter einem **Enanthem** versteht man diffuse oder fleckige Effloreszenzen an der Schleimhaut des Mundes und Rachens (Abb. **J-3.2aI**), wie sie relativ flüchtig im Verlauf bestimmter Infektionskrankheiten (z. B. Scharlach) vorkommen. Das Enanthem ist meist bakteriell (Bakterientoxine) oder viral bedingt.

Ein **Exanthem** ist ein Hautausschlag vom Gefäßbindegewebe ausgehend, mit monomorphen (z. B. Masern, Röteln) oder polymorphen (z. B. Windpocken) Hauteffloreszenzen (Abb. **J-3.2aII**, Abb. **J-3.2b**), die sich über die gesamte Körperdecke ausbreiten können. Das Exanthem kann bakteriell, viral oder nicht infektiös (z. B. Arzneimittelexanthem, Kollagenosen, Morbus Still, artifizielle Ätiologie) bedingt sein; bei Infektionen ist es Ausdruck der Generalisation einer Infektionskrankheit.

Anamnestische Hinweise:

- Altersgruppe (z. B. Pfeiffer'sches Drüsenfieber gehäuft im jungen Erwachsenenalter)
- Beginn, Verlauf (z. B. Dengue-Exanthem tritt einige Tage nach Fieberbeginn auf)
- Begleitsymptome (z. B. häufig Juckreiz bei Windpocken, Schmerzen bei Herpes Zoster)
- Jahreszeit (z. B. FSME vorwiegend in der Zeit von Frühling bis Spätherbst)
- Auslandsaufenthalte (je nach Region z. B. Dengue, Chikungunya, Zika)
- Expositionen
  - Arthropoden (z. B. Zecken: FSME, Borreliose, Rickettsiosen)
  - Haus- und Wildtiere (z. B. Katzen: Toxoplasmose, Katzenkratzkrankheit; Vögel: Psittakose)
  - Sexualkontakte (z. B. Syphilis, HIV)
  - Krankenkontakte (z. B. Masern, Röteln, Meningokokken)
- Frühere Infektionen (z. B. lebenslange Immunität nach Masernerkrankung)
- Impfstatus (z. B. Standardimpfungen im Kindes-/Jugendalter mit hohen Schutzraten)
- Medikationen (z. B. Arzneimittelxantheme bei Einnahme von Penicillin, Sulfonamiden etc.)

Diagnostik:

- Genaue Erfassung der Effloreszenzen (makulös, papulös, vesikulär) und deren Verbreitung an Haut und Schleimhäuten
- Untersuchung (Konjunktiven, Lymphknoten, Milz, Leber, Genitalien, Gelenke, neurologische Zeichen, Meningismusprüfung)
- Laboruntersuchungen einschließlich des vollständigen Blutbilds
  - bei spezifischem Verdacht: Blutkultur, Immundiagnostik, Hautbiopsien, Untersuchung von Vesikelinhalt.

J-3.2 Typische Hauteffloreszenzen



a Masern: Koplik-Flecken (kalkspritzerartige fest haftende Stippchen) an der Wangenschleimhaut (I) Stecknadel**kopf**große (großfleckige) Einzeleffloreszenzen, die konfluieren können, die Papeln sind leicht erhaben (II). (all aus: Sitzmann C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2007)

b Röteln: Stecknadel**spitzen**große (kleinfleckige) Einzeleffloreszenzen, die konfluieren können. Das Exanthem ist flüchtig und meist blass. (b aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann, C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.3 Lymphadenopathie

► Definition. Als Lymphadenopathie wird die Vergrößerung und Konsistenzvermehrung der Lymphknoten bezeichnet.

► Definition.

Ätiologie: Als erste Station nach dem Eindringen von Krankheitserregern reagieren die immunkompetenten Zellen mit den Zeichen der Aktivierung (Zellvermehrung, Ödembildung). Hierbei können lokalisierte oder generalisierte Lymphknotenschwellungen auftreten. Die Lymphadenopathie kommt sowohl bei benignen als auch malignen Erkrankungen vor (Tab. **J-3.4**).

Ätiologie: Die eingedrungenen Erreger bewirken über eine Aktivierung der Immunzellen lokalisierte oder generalisierte Lymphknotenschwellungen. Siehe auch Tab. **J-3.4**.

J-3.4 Differenzialdiagnostik bei Lymphknotenvergrößerung

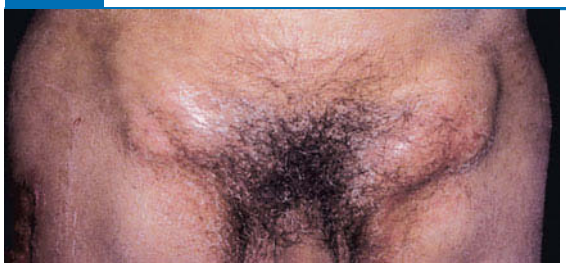
J-3.4

Ursachen	Beispiele
Infektionskrankheiten*	**Viren:** HIV, CMV, EBV (Mononukleose), Hepatitis B, Dengue, Masern, Röteln **Bakterien:** Tbc, Katzenkratzkrankheit, Lues, Lymphogranuloma, Rickettsiose (mit Eschar) u. a. **Protozoen:** Toxoplasmose, Schlafkrankheit
Kollagenosen	Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom
Tumoren**	Tumoren des hämatologischen Symstems: Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome Abb. **J-3.3**) andere Malignome: Magenkarzinom, Bronchialkarzinom Lymphknotenmetastasen
Medikamente	Phenytoin, Allopurinol, Isoniazid, Sulfonamide
weitere	Sarkoidose, rheumatoide Arthritis

* Lymphknoten von Umgebung abgrenzbar, verschieblich und meist druckdolent
** Lymphknoten indolent und derb

J-3.3 Lymphknotenpakete bei Non-Hodgkin-Lymphom

J-3.3



(aus: Füeßl H. S., Middeke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2010)

Diagnostik: Zum Lymphknotenstatus gehört die Erfassung folgender Regionen: vor und hinter dem M. sternocleidomastoideus, retroaurikulär, nuchal, supraklavikulär, axillär und inguinal. Der Lymphknotenstatus lässt die Differenzialdiagnose zwischen lokalen Infektionen (z. B. inguinale Lymphome bei Interdigitalmykose) und Allgemeininfektion (z. B. Befall aller LK-Stationen bei viral bedingten Infektionskrankheiten) zu. Bei Verdacht auf infektiöse Genese sind oft eine spezifische Immundiagnostik (mit HIV-Test), bildgebende Untersuchungen und selten (wie z. B. bei V. a. Lymphknoten-Tbc) eine LK-Biopsie indiziert. Dagegen ist Letztere bei V. a. auf Malignität unabdingbar.

Diagnostik: Die Beurteilung des Lymphknotenstatus erlaubt die Differenzierung zwischen lokaler und allgemeiner Infektion.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

4 Bakterielle Infektionen

4.1 Grundlagen 1044
4.2 Aktinomykose 1046
4.3 Anthrax 1046
4.4 Bartonellose 1048
4.5 Borrelieninfektion 1048
4.6 Brucellosen 1050
4.7 Campylobacter-Infektionen 1051
4.8 Chlamydien-Infektionen 1052
4.9 Cholera 1055
4.10 Clostridien-Infektionen 1056
4.11 Diphtherie 1058
4.12 Escherichia-coli-Infektionen 1060
4.13 Gonorrhö 1061
4.14 Legionellose 1062
4.15 Leptospirosen 1063
4.16 Listeriose 1065
4.17 Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis 1065
4.18 Mykoplasmen-Infektionen 1069
4.19 Q-Fieber 1070
4.20 Rickettsiosen und Ehrlichiosen 1072
4.21 Salmonellen-Enteritis 1073
4.22 Shigellen-Ruhr 1075
4.23 Staphylococcus-aureus-Infektion 1076
4.24 Streptokokken-Infektionen 1078
4.25 Syphilis 1081
4.26 Typhus und Paratyphus 1082
4.27 Yersiniosen 1084

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

4.1 Grundlagen

Es werden **Kokken** (Kugeln), **Stäbchen** und **schraubenförmige** Bakterien unterschieden. Nach ihrem Färbverhalten werden sie in **grampositive** und **gramnegative** Bakterien klassifiziert. Einige Bakterienstämme benötigen Sauerstoff (**obligate Aerobier**), die meisten kommen aber auch ohne Sauerstoff aus (**fakultative Anaerobier**).

Bakterien können wirtsschädigende **Exo- und Endotoxine** bilden.
Zu den **Exotoxinen** zählen: membranschädigende Exotoxine, AB-Toxine, Superantigentoxine.

Bakterien sind einzellige Mikroorganismen. Nach ihrer Gestalt unterscheidet man **Kokken** (Kugeln), **Stäbchen** und **schraubenförmige** Bakterien. Organellen und Kernmembran fehlen den Bakterien. Die komplexe Zellwand bindet je nach Dicke unterschiedlich Gentianaviolett. Dies wird bei der Färbung nach Gram ausgenützt (**grampositive** und **gramnegative** Bakterien). Einige Bakterienstämme benötigen Sauerstoff zur Vermehrung (**obligate Aerobier**), die meisten kommen aber auch ohne Sauerstoff aus, sie sind **fakultative Anaerobier**. Strikt anaerob wachsende Bakterien können toxische Peroxide nicht abbauen, wachsen also nur unter sauerstofffreien Bedingungen. Einige Bakterien können sog. **Sporen** bilden (z. B. Bacillus anthracis, Clostridien), die gegen Umwelteinflüsse äußerst resistent sind (nicht zu verwechseln mit den Sporen, die von Schimmelpilzen gebildet werden).
Bakterien können wirtsschädigende **Exo- und Endotoxine** bilden.
Exotoxine (meist Proteine) werden aktiv von den Bakterien freigesetzt. Sie können in 3 Klassen eingeteilt werden:

1. **membranschädigende Exotoxine** (z. B. durch α-Toxin von Clostridium perfringens)
2. **AB-Toxine** (z. B. Pertussistoxin oder auch **Neurotoxine,** die sporenbildende Anaerobier [Clostridium] bilden; verschiedene Enterotoxine, die zu Durchfällen führen)
3. **Superantigentoxine:** Sie wirken, indem das Immunsystem auf das Toxin reagiert (also nicht das Toxin selbst ist hier schädlich). Eine bedeutsame Rolle spielen grampositive Bakterien (z. B. Staphylococcus aureus). Die Superantigene bewirken eine Überstimulation der T-Zellen, die letztlich über systemische Entzündungsreaktionen in einem Multiorganversagen enden können. Hierzu zählen auch **erythrogene Toxine**, welche bei einer Streptokokkeninfektion das typische Bild des Scharlachs auslösen kö

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Endotoxin (Lipopolysaccharid, LPS) wird beim Bakterienzerfall gramnegativer Bakterien freigesetzt (im Rahmen einer gramnegativen Sepsis [s. u.] kann dies zum septischen Schock führen).
Bakterielle Pyrogene (**Toxine**) vermitteln die Neueinstellung der Körpertemperatur (Fieber) (S. 1039) und können als Endotoxin gramnegativer Bakterien oder als Bestandteil grampositiver Bakterien freigesetzt werden.

Erythrotoxine lösen Exantheme aus. **Endotoxine** werden beim Bakterienzerfall gramnegativer Bakterien freigesetzt. **Pyrogene** (**Toxine**) vermitteln die Neueinstellung der Körpertemperatur.
Pyrogene (**Toxine**) vermitteln die Neueinstellung der Körpertemperatur.

4.1.1 Sepsis

4.1.1 Sepsis

▶ Definition. Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche, vorwiegend bakteriell bedingte Allgemeininfektion, bei der von einem Herd aus kontinuierlich oder intermittierend Erreger in die Blutbahn eindringen, die über die Aktivierung von Kaskadensystemen und speziellen Zellsystemen die Freisetzung und Bildung humoraler und zellulärer Mediatoren bewirken. Dabei kommt es zu einer generalisierten hyperinflammatorischen Reaktion, auch SIRS = systemic inflammatory response Syndrome (S. 243), genannt.
Anders ausgedrückt ist eine Sepsis ein **SIRS** mit Nachweis eines Erregers. Zu einer derartigen systemischen Entzündungsreaktion kann es auch ohne Infektion kommen, z. B. durch Trauma oder Verbrennung.

▶ Definition.

Außerhalb des Krankenhauses tritt eine Sepsis fast ausschließlich bei Menschen mit Grunderkrankungen auf, die entweder schon eine „geschwächte Immunabwehr" aufweisen (z. B. Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, Diabetes), aber auch als Folge bisher nicht diagnostizierter Erkrankungen (z. B. perforierte Divertikulitis, Endokarditis nach Zahnextraktion bei Mitralklappenprolaps). Septische Verläufe entwickeln sich aber auch in zunehmendem Maße als Folge medikamentöser Eingriffe in das Abwehrsystem des Organismus (Zytostatika-, immunsuppressive Therapie) oder durch invasive Eingriffe (z. B. immer größere Operationen bei immer älteren Patienten, intravasale Katheter). Krankenhausaufenthalte führen daher häufiger zu septischen Episoden als früher. In Krankenhäusern begünstigt zudem die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika die Entstehung einer Sepsis.

Prädisponierende Faktoren sind Abwehrschwäche (z. B. bei Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, Diabetes), immunsuppressive Therapie, vorausgegangene Operationen und intravasale Katheter.

Klinik: Charakteristisch sind plötzlicher Beginn mit Schüttelfrost und Fieber. Entwickelt sich ein septischer Schock (S. 242), treten Zeichen der kardiopulmonalen Insuffizienz hinzu. Näheres zum septischen Schock (S. 245).

Klinik: Plötzlicher Beginn mit Schüttelfrost und Fieber. Bei septischem Schock Zeichen der kardiopulmonalen Insuffizienz.

Diagnostik: Möglichst frühzeitig muss bei vermuteter bakterieller Genese Material für **aerobe und anaerobe Blutkulturen** gewonnen werden. Der Nachweis des Krankheitserregers durch Anzüchtung hat fast immer beweisenden Wert, die dadurch mögliche Empfindlichkeitsprüfung gegenüber Antibiotika ist häufig für die erfolgreiche Therapie unverzichtbar. Mittelstrahlurin, Abstriche von offenen Wunden, eventuell Stuhl- und Liquorproben sind möglichst rasch ins Labor zu bringen. Weitere wichtige Laborparameter bei Sepsis sind Anstieg des CRP, Thrombozytenabfall > 50 % in 24 h, Hyperlaktatämie > 1 mmol/l, Leukozyten (Abfall < 4000/ml oder Anstieg > 12 000/ml), Linksverschiebung, toxische Granulation, Hypophosphatämie < 0,84 mmol/l, AT-III-Abfall, insulinpflichtige Hyperglykämie (> 24 h).
Ein erhöhter Procalcitonin-Wert kann den Verdacht auf eine bakterielle Infektion erhärten.

Diagnostik: Möglichst frühzeitig muss bei vermuteter bakterieller Genese Material für **aerobe und anaerobe Blutkulturen** gewonnen werden. Daneben ggf. Urinkultur, Abstrich von offenen Wunden, Stuhl- und Liquorproben. Im Labor finden sich CRP-Anstieg, Thrombozytenabfall und Leukozytenabfall oder -anstieg, Linksverschiebung, Hyperlaktatämie, Hypophosphatämie, AT-III-Abfall, insulinpflichtige Hyperglykämie.

Therapie: Eine **intensivmedizinische Überwachung** ist obligat, ebenso der sofortige Beginn einer hochdosierten **antibiotischen Therapie**. Ist der Erreger unbekannt, sollte immer eine i. v. Breitbandantibiose durchgeführt werden. Daneben sind symptomatische Therapiemaßnahmen einzuleiten (z. B. Antipyretika) und ggf. auftretende Komplikationen im Rahmen der Sepsis (z. B. kardiovaskuläre Insuffizienz, Gerinnungsstörungen) zu behandeln. Die Letalität beeinflussende Faktoren sind eine adäquate antibiotische Therapie und Fiebersenkung, vollständige Fokussanierung (Sanierung des Infektionsherdes).

Therapie: Die Sepsis bedarf der **intensivmedizinischen Überwachung**. Wichtig ist der frühzeitige Beginn einer hochdosierten breiten **antibiotischen Therapie** und die vollständige Sanierung des Infektionsfokus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.2 Aktinomykose

▶ Definition.

▶ Definition. Die Aktinomykose wird durch anaerobe Bakterien der Gattung Actinomyces verursacht, die nach Eindringen in nekrotisches Gewebe im Mund- und Halsbereich eine **subakute**, **fistelnde Entzündung** auslösen.

J-4.1 Aktinomykose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit	durch Verletzung Operation	brettharte Schwellung Fistelgänge	abdominale, hepatische Aktinomykose	Drusen in Eiter/ Gewebe	Penicillin Amoxicillin/Clavulansäure	Mundhygiene

Epidemiologie und Pathogenese: Aktinomyzeten (v. a. Actinomyces israelii) sind **bakterielle Kommensalen**. Anaerobe Bedingungen durch die **bakterielle Begleitflora** sind obligat.

Epidemiologie und Pathogenese: Aktinomyzeten (v. a. Actinomyces israelii) sind **bakterielle Kommensalen** in Mundhöhle und Intestinaltrakt des Menschen. Sie kommen weltweit vor (Tab. **J-4.1**). Sie werden pathogen, wenn sie von der Oberfläche der Schleimhaut in Begleitung anderer bakterieller Entzündungen in die Tiefe verschleppt werden. Anaerobe Bedingungen durch die **bakterielle Begleitflora** sind obligat. Im Intestinaltrakt können Aktinomyzeten infolge operativer Eingriffe am Darm, z. B. bei Nahtinsuffizienz, chronisch-entzündliche Prozesse auslösen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Klinik: Man unterscheidet folgende Formen:
- **zervikofaziale Form:** schmerzlose fistelnde Prozesse im Kieferbereich mit **brettharter Schwellung** und **Fistelgängen**. Bei Fortschreiten Arrosion benachbarter **Knochen**.
- **abdominale Manifestation:** Konglomerattumoren und Fistelbildung. Bei Befall der Leber zeigen sich Fieber, Leukozytose, Ikterus und Hepatomegalie (**hepatische Aktinomykose**).
- **pulmonale Aktinomykose:** Der Lungenbefall entsteht durch Aspiration.

Klinik: Je nach Lokalisation unterscheidet man folgende Formen:
- **zervikofaziale Form:** Es finden sich zum Teil schmerzlose, fistelnde Prozesse im Kieferbereich mit typischer **brettharter subkutaner Schwellung**. Aus den **Fistelgängen** entleeren sich kleine harte Körnchen (Drusen). Bei Fortschreiten können durch Granulationen benachbarte **Knochen** arrodiert werden. In den regionalen Abflussgebieten finden sich keine Lymphknotenschwellungen.
- **abdominale Manifestation** (häufigste Form): Sie ist meist Folge chirurgischer Eingriffe. Typisch sind Konglomerattumoren, die meist zufällig bei der Abdomensonografie oder Computertomografie im Rahmen der Abklärung unklarer Beschwerden auffallen, und sezernierende Fistelbildungen. Durch Streuung über die Pfortader kann es auch zu einem Befall der Leber kommen (**hepatische Aktinomykose**) mit Fieber, Leukozytose, Ikterus und Hepatomegalie.
- **pulmonale Aktinomykose** (Lungenaktinomykose): Der Lungenbefall nach Aspiration ist eine Rarität. Sie beginnt schleichend mit trockenem Husten.

Diagnostik: Histologisch finden sich **Drusen** in **Eiter** oder **Gewebe**. Eine Anzüchtung ist möglich.

Diagnostik: Histologisch finden sich typische **Drusen** im **Eiter** oder in **Gewebeproben**. Eine Anzüchtung ist durch spezielle anaerobe Kulturverfahren möglich.

Therapie: Therapie der Wahl ist **Penicillin G** oder bei Vorliegen einer bakteriellen Begleitflora **Aminopenicillin + β-Laktamaseinhibitor**. Bei größeren Prozessen ist eine **chirurgische Intervention** erforderlich.

Therapie: Therapie der Wahl ist **Penicillin G**, bei Penicillinallergie Doxycyclin. Bei Vorliegen einer bakteriellen Begleitflora sollte mit einer Kombination aus **Aminopenicillin** und **β-Laktamaseinhibitor** (z. B. Amoxicillin + Clavulansäure) behandelt werden. Bei größeren Prozessen ist nach antibiotischer Vorbehandlung eine **chirurgische Intervention** erforderlich.

Prognose: Da Rückfälle auftreten können, sind **Kontrolluntersuchungen** erforderlich.

Prognose: Rückfälle können auch noch nach Monaten auftreten, daher sind **Kontrolluntersuchungen** über Jahre erforderlich.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.3 Anthrax

▶ Synonym.

▶ Synonym. Milzbrand

▶ Definition.

▶ Definition. Anthrax bezeichnet eine meist lokale Hautinfektion mit Sporen des grampositiven Bacillus anthracis (**Milzbrandkarbunkel**). Nach Inhalation dieser Sporen entsteht eine Sepsis (**Lungenmilzbrand**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-4.2 Anthrax

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
tierisches Material Erde	Inokulation aerogen oral	Milzbrandkarbunkel	Lungenmilzbrand	tiefer Abstrich Mikroskopie	Ciprofloxacin Penicillin	Meiden kontaminierter Felle

Epidemiologie und Pathogenese: Die **berufsbedingte** Infektion des Menschen (z. B. Landwirt, Tierarzt) erfolgt über den Kontakt mit **kontaminierten Tierprodukten** (z. B. beim Schlachten). Die Sporen des Bacillus anthracis sind äußerst resistent und können über Jahre z. B. auf Fellen überleben. Die häufigsten Eintrittspforten sind **Hautläsionen**. Selten können die Sporen auch **aerogen** durch Inhalation oder **oral** durch kontaminiertes Fleisch übertragen werden (Tab. **J-4.2**). In den letzten Jahren sind in Verbindung mit verunreinigtem Heroin mehrfach Fälle bei Drogenabhängigen aufgetreten. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch findet in der Regel nicht statt.
Milzbrandsporen können als biologische Waffe verwendet werden. Im Rahmen **bioterroristischer Aktionen** kann es zur Inhalation von Milzbrandsporen kommen. Bereits geringgradige Symptome des Respirationstraktes sollten bei möglichen Kontaktpersonen Anlass zu gezielter Diagnostik und Therapie sein. Auch eine antibiotische Postexpositionsprophylaxe ist möglich.

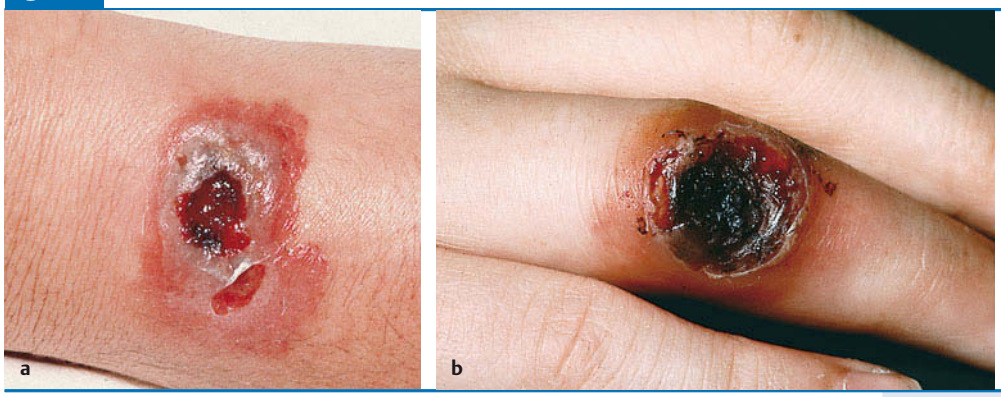
Berufsbedingte Infektion (z. B. Landwirt, Tierarzt). Die häufigsten Eintrittspforten sind **Hautläsionen**; selten **aerogene** oder **orale** Übertragung (Tab. **J-4.2**).

Im Rahmen **bioterroristischer Aktionen** kann es zur Inhalation von Milzbrandsporen kommen.

Klinik: Je nach Eintrittspforte können unterschiedliche Formen auftreten:
- **Hautmilzbrand:** Initial bildet sich an der Eintrittsstelle eine rote Papel, aus der sich nach 2–6 Tagen in ein schmerzloses, mit einer schwarzen Kruste bedecktes **Ulkus** entwickelt, das sog. **Milzbrandkarbunkel** (Abb. **J-4.1**). In der Umgebung bilden sich zahlreiche Bläschen und ein zum Teil ausgedehntes Ödem aus. Eine Eiterbildung spricht gegen Milzbrand.
- **Lungenmilzbrand:** Er beginnt wenige Tage nach Inhalation als Infekt der oberen Luftwege und geht im weiteren Verlauf rasch in ein **hoch akutes, septisches Krankheitsbild** mit hohem Fieber, Dyspnoe, Zyanose und blutigem Sputum über. Im Röntgen-Thorax fällt ein verbreitertes Mediastinum bei freien Lungen auf.

Klinik: Je nach Eintrittspforte unterschiedliche Formen:
- **Hautmilzbrand:** Zunächst rote Papel, dann schmerzloses **Ulkus**, das bald von einer schwarzen Kruste bedeckt ist (**Milzbrandkarbunkel**, Abb. **J-4.1**).
- **Lungenmilzbrand:** Beginn als Infekt der oberen Luftwege, rascher Übergang in ein **hoch akutes septisches Krankheitsbild**.

J-4.1 Hautmilzbrand



a Beginnendes **Milzbrandkarbunkel** mit zentraler Ulzeration und schwärzlicher Schorfbildung, die von einem konfluierenden Pustelsaum umgeben ist.
b Schwarze, fest haftende tiefe **Nekrose,** von einem noch teilweise erkennbaren Pustelsaum sowie Rötung und Schwellung umgeben. (Klinische Visite, (© Boehringer Ingelheimm Pharma KG, VV114, Bakterielle Infektionen 1985))

Der **Darmmilzbrand** (Bild eines akuten Abdomens) und eine hämatogene Aussaat mit **Meningitis** und **Sepsis** sind extrem selten. Sie bleiben meist unerkannt und enden tödlich.

Darmmilzbrand, **Meningitis** und **Sepsis** sind extrem selten.

Diagnostik: Die **mikroskopische Untersuchung** eines tiefen Abstrichs aus der Hautläsion lässt schon zusammen mit dem klinischen Bild und der Anamnese die Diagnose sehr wahrscheinlich werden. Eine Bestätigung in der **Kultur** ist möglich. Alle verwendeten Materialien bzw. Hilfsmittel (Abstrichmaterial, Verbandsmaterial etc.) müssen anschließend sorgfältig sterilisiert werden.

Diagnostik: Das klinische Bild und die **mikroskopische Untersuchung** lassen die Diagnose wahrscheinlich werden, Bestätigung durch **Kultur**. Verwendetes Material muss sorgfältig sterilisiert werden.

Therapie: Die Behandlung von unkomplizierten lokalen Infektionen kann oral mit **Ciprofloxacin**, **Doxycyclin** oder **Penicillin V** erfolgen
Bei Lungen- oder Darmmilzbrand, Meningitis oder Sepsis sollte wegen der Aggressivität und des raschen Fortschreitens der Erkrankung frühzeitig eine intravenöse Therapie mit Ciprofloxacin, Doxycyclin oder Penicillin G eingeleitet werden. Unbehandelt führt der Hautmilzbrand in ca. 20–30 % der Fälle zum Tod.

Therapie: Therapie der Wahl ist **Ciprofloxacin**, **Doxyclin** oder **Penicillin** (oral bei Hautmilzbrand, alle anderen Formen i. v.).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Chirurgische Maßnahmen sind bei Hautbefall kontraindiziert.

Prophylaxe: Ein Expositionsrisiko ist in Deutschland praktisch ausgeschlossen. Zur Postexpositonsprophylaxe nach bioterroristischen Anschlägen kann Ciprofloxacin verwendet werden.

Prophylaxe: Ein berufliches Expositionsrisiko ist in Deutschland durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (Luftabsaugung, Sterilisation der Produkte) in Felle verarbeitenden Betrieben praktisch ausgeschlossen. Reisesouvenirs (z. B. Trommeln) können ein Risiko sein. Bei beruflicher Exposition muss die Berufsgenossenschaft informiert werden.
Zur Postexpositionsprophylaxe, z. B. nach bioterroristischen Anschlägen, kann Ciprofloxacin oder Doxycyclin eingesetzt werden. Ein in den USA zugelassener Impfstoff steht dort nur bestimmten Personengruppen zur Verfügung, in Deutschland ist der Impfstoff nicht verfügbar.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod und nach § 7 bei Erregernachweis.

4.4 Bartonellose

▶ Definition. Bartonellen sind gramnegative Stäbchenbakterien. Zu den von ihnen verursachten Erkrankungen zählen das durch Läuse übertragene Fünftage - oder wolhynische Fieber (Bartonella quintana), das durch Sandfliegen übertragene Oroya-Fieber (Bartonella bacilliformis – Vorkommen auf die Anden begrenzt) sowie Infektionen bei HIV-Positiven (Bartonella henselae und quintana). Im Folgenden wird nur näher auf die Katzenkratzkrankheit (Bartonella henselae) eingegangen.

4.4.1 Katzenkratzkrankheit

Bakterielle Infektion nach Verletzung durch eine Katze, meist durch Übertragung von **Bartonella henselae** (Tab. **J-4.3**).

Bakterielle, meist selbstlimitierend verlaufende Infektion, die v. a. nach Übertragung von **Bartonella henselae** durch Katzenbiss- oder -kratzverletzungen auftritt. 3–5 Tage nach Verletzung findet sich zunächst eine Papel, die in eine Pustel übergeht. Im Verlauf entsteht eine lokale Lymphadenopathie (ggf. Entwicklung eines verkäsenden Granuloms). Weiteres s. Tab. **J-4.3**.

J-4.3 Katzenkratzkrankheit

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit	Katzenbiss oder -kratzer	Papel/Pustel, lokale Lymphadeno-pathie	selten: disseminierte Infektion (Leber, Milz, Auge, ZNS)	Serologie, PCR	i. d. R. selbstlimitierend, bei schweren Verläufen: Makrolide	Verletzung durch Katzen meiden

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.5 Borrelieninfektion

▶ Definition. Borrelien sind gramnegative Spirochäten, die durch Zeckenstiche oder Läuse übertragen werden. In Europa und Nordamerika verbreitet ist die durch Zecken übertragene **Lyme-Borreliose** (Borrelia burgdorferi). Das **Läuserückfallfieber** (B. recurrentis) und das **Zeckenrückfallfieber** (B. duttoni u. a.) kommen in den Tropen und Subtropen vor und werden nur sehr selten nach Deutschland importiert.

4.5.1 Lyme-Borreliose

J-4.4 Lyme-Borreliose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Nordhalbkugel	Zeckenstich	Erythema migrans Meningoradikuloneuritis (Bannwarth) Fazialisparese	Karditis Arthritis	Serologie	Stadium I: Doxycyclin Stadium II/III: Ceftriaxon	Zecken frühzeitig entfernen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Lyme-Borreliose (Tab. **J-4.4**) ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Europa. Nach Zeckenstich ist in ca. 1,5–6 % der Fälle mit einer Infektion zu rechnen, wobei die Mehrzahl der Infektionen klinisch inapparent verläuft. Mit Dauer des Saugakts steigt das Erkrankungsrisiko. Wegen der kurzen Inkubationszeit treten die Frühmanifestationen (Erythema migrans und frühe Neuroborreliose) saisonal gehäuft im Sommer auf.
Da **Borrelia burgdorferi** keine Toxine oder Proteasen bildet, sind die klinischen Symptome im Wesentlichen durch die **Immunantwort** verursacht. Die Fähigkeit, der humoralen und zellulären Immunantwort zu entgehen, beruht unter anderem auf der Veränderung der Oberflächenantigene sowie der Fähigkeit, an extrazelluläre Matrixproteine zu binden und die Komplementaktivierung zu verhindern.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Lyme-Borreliose (Tab. **J-4.4**) ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Europa. Das Infektionsrisiko nach Zeckenstich liegt bei 1,5–6 %. Die Mehrzahl der Infektionen verläuft klinisch inapparent. Frühmanifestationen treten saisonal gehäuft auf.
B. burgdorferi bildet keine Toxine oder Proteasen, die klinischen Symptome sind durch die **Immunantwort** verursacht.

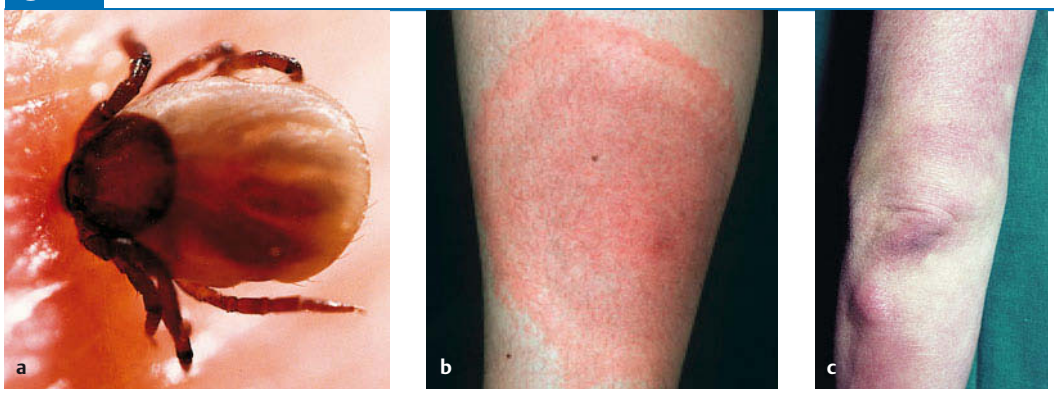
Klinik: Der Verlauf der Erkrankung lässt sich in **Stadien** beschreiben (Tab. **J-4.5**).

Klinik: Der Verlauf lässt sich in **Stadien** beschreiben (Tab. **J-4.5**).

J-4.5 Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose

Stadium	Zeitraum	Klinik	Serologie
I: lokalisierte Infektion	Tage bis Wochen	▪ Erythema migrans (Abb. **J-4.2**) an der Einstichstelle ▪ unspezifische Allgemeinsymptome	IgM-Antikörper (+) IgG-Antikörper -
II: frühe disseminierte Infektion	Wochen bis Monate	▪ lymphozytäre Meningitis, Meningoradikuloneuritis (Bannwarth-Syndrom), Fazialisparese ▪ akute Arthritis ▪ Karditis (AV-Block, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz) ▪ Borrelien-Lymphozytom	IgM-Antikörper + + IgG-Antikörper + +
III: Spätmanifestationen	Monate bis Jahre	▪ Oligo- oder Monarthritis ▪ Acrodermatitis chronica atrophicans (Abb. **J-4.2**) ▪ chronische Neuroborreliose	IgM-Antikörper (+) IgG-Antikörper + +

J-4.2 Lyme-Borreliose



a Zeckenstich.
b Erythema migrans als „Primäraffekt" (das Erythem breitet sich zentrifugal aus). (aus: Moll, I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2016)
c Acrodermatitis chronica atrophicans (entzündliche Veränderungen an den Streckseiten der Extremitäten, die zu einer Atrophie der Haut und sensiblen Ausfällen führen), hier mit juxtaartikulären fibroiden Knoten.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach einem Zeckenstich gefragt werden. Allerdings kann sich lediglich etwa die Hälfte der Patienten an einen Zeckenstich erinnern. Im **Stadium I** ist die Diagnose vor allem **klinisch** aufgrund der Hautveränderungen zu stellen. Frühe serologische Hinweise (**IgM-Antikörper**) sind bei bis zu 50 % der Infizierten zu finden. Nach hämatogener Streuung im **Stadium II** sind dann bei bis zu 90 % der Patienten **Antikörper** vorhanden. Bei neurologischen Symptomen finden sich im **Liquor** eine lymphozytäre Pleozytose, eine Schrankenstörung sowie eine intrathekale Antikörpersynthese. Im chronischen **Stadium III** sind bei praktisch allen Patienten **hohe Antikörpertiter** nachzuweisen.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach einem Zeckenstich gefragt werden. Im **Stadium I** ist die Diagnose **klinisch** (Hautveränderungen) zu stellen. Im **Stadium II** finden sich fast immer positive **Antikörper**, im **Liquor** eine lymphozytäre Pleozytose, Schrankenstörung und intrathekale Antikörpersynthese. Im **Stadium III** sind immer **hohe Antikörpertiter** vorhanden.

Therapie: Die **antibiotische Therapie** sollte möglichst früh begonnen werden, um eine weitere Dissemination zu verhindern. Im **Frühstadium** ist eine **orale** Antibiose über 2–3 Wochen mit **Doxycyclin** ausreichend; alternativ kommen Amoxicillin oder Cefuroxim infrage.

Therapie: Antibiotische Therapie ist in allen Stadien erforderlich. Im **Frühstadium** frühzeitige orale Antibiose mit **Doxycyclin**, Amoxicillin oder Cefuroxim.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei neurologischen Symptomen oder Karditis (Stadium II und III) wird eine intravenöse Therapie mit **Ceftriaxon** über 14–21 Tage durchgeführt.

Prophylaxe: Bedeckende Kleidung, sorgfältiges Absuchen nach Aufenthalt im Freien, frühzeitig Entfernung von Zecken.

In den **Stadien II** und **III** mit neurologischen Symptomen oder Karditis wird eine intravenöse Therapie mit **Ceftriaxon** über 14–21 Tage durchgeführt. Bei Arthritis oder Akrodermatitis atrophicans kann auch eine orale Therapie über 3–4 Wochen durchgeführt werden.

Prophylaxe: Zeckenstiche können vermieden werden durch bedeckende Kleidung und das sorgfältige Absuchen der Haut nach Aufenthalt in Garten, Wiesen und Wald. Helle Kleidung erleichtert das Auffinden von Zecken. Schon festsitzende Zecken sollten möglichst frühzeitig entfernt werden, ohne den Körper zu quetschen.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.6 Brucellosen

4.6 Brucellosen

▶ Synonym.

▶ Synonym. Morbus Bang, Maltafieber, Mittelmeerfieber

▶ Definition.

▶ Definition. Brucellen sind gramnegative Stäbchenbakterien, die bei Haus- und Nutztieren weltweit verbreitet sind. Beim Mensch können sie zu chronischen fieberhaften Erkrankungen und Organinfektionen führen.

J-4.6 Brucellosen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit nicht mehr in Deutschland	oral perkutan	Fieberschübe Lymphknotenschwellungen Hepatomegalie	Osteomyelitis Arthritis granulomatöse Hepatitis	Blutkultur Serologie	Doxycyclin Rifampicin	Vermeiden von Tierkontakt und Genuss roher Milch

Epidemiologie und Pathogenese: Brucelleninfektionen sind weltweit verbreitet. Die Übertragung erfolgt durch kontaminierte Nahrungsmittel (Rohmilchprodukte) oder direkten Kontakt mit infizierten Tieren (Tab. **J-4.6**).

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen beginnt der **Morbus Bang** mit Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Konjunktivitis, Gastritis, Bronchitis oder Angina. Außerdem kann man **remittierendes Fieber** (bis 39 °C), Bradykardie, Hepatosplenomegalie und Lymphknotenschwellungen beobachten. Bei **chronischem Verlauf** treten Fieberschübe, Hepatosplenomegalie mit typischen Granulomen, Osteomyelitis, Arthritis, Epididymo-Orchitis auf.

Typisch für das **Maltafieber** (Tab. **J-4.7**) sind **Febris undulans** und ein stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden.

Epidemiologie und Pathogenese: Brucelleninfektionen sind bei Haus- und Nutztieren weltweit verbreitet, mit starken regionalen Unterschieden (Tab. **J-4.6**). Deutsche Tierbestände gelten als frei von Brucellose. Die Übertragung erfolgt durch Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel (insbesondere Rohmilchprodukte) oder durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen beginnt der **Morbus Bang** mit Kopf- und Gliederschmerzen, Konjunktivitis, Gastritis, Bronchitis oder Angina. Nach uncharakteristischem Fieber mit Splenomegalie kann er spontan ausheilen. Es ist aber auch **remittierendes Fieber** von abendlich 39 °C und höher möglich, auffallend ist dabei eine **relative Bradykardie**. Grundsätzlich sind **Hepatosplenomegalie** und **Lymphknotenschwellungen** zu finden. Gelegentlich zeigen sich auch ein flüchtiges polymorphes Exanthem und eine Serositis. Spontan oder bei frühzeitiger Therapie können die Brucellosen ausheilen. Entwickelt sich ein **chronischer Verlauf**, treten in größeren Abständen bei erneuter hämatogener Aussaat Fieberschübe auf. Hepatosplenomegalie mit dem Nachweis typischer Granulome, Osteomyelitis, Arthritis, Epididymo-Orchitis und gelegentlich ZNS-Beteiligung sind typische Zeichen.
Beim **Maltafieber** (Tab. **J-4.7**) tritt ein typischer wellenförmiger Fieberverlauf mit täglichen abendlichen Spitzen auf, der von einem 1–2-wöchigen fieberfreien Intervall unterbrochen sein kann (**Febris undulans**). Das Allgemeinbefinden ist während der Fieberphasen stark beeinträchtigt.

J-4.7

J-4.7 Brucellen

Erreger	Vorkommen	Erkrankung
Brucella abortus	Rind	Morbus Bang
Brucella melitensis	Schaf/Ziege	Maltafieber
Brucella suis	Schwein	ähnlich Maltafieber

Diagnostik: Wichtig sind der **mikrobiologische Nachweis** des Erregers, die **Serologie** und **Kulturen** von Blut, Knochenmark- oder Gelenkpunktat. In **Lymphknotenbiopsien** finden sich epitheloidzellige Granulome. **KBR** oder **Coombs-Test** sichern die Diagnose.

Diagnostik: Bei anfangs oft uncharakteristischen Symptomen stützt sich die Diagnose auf den **mikrobiologischen Nachweis** des Erregers und **serologische** Ergebnisse. **Kulturen** von Blut, Lymphknoten, Knochenmark- oder Gelenkpunktat sind nach 3–7 Tagen positiv. In **Lymphknotenbiopsien** finden sich epitheloidzellige Granulome. Eine negative **Widal-Reaktion** zu Beginn der Erkrankung schließt die Diagnose nicht

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

aus. Günstiger scheint die **Komplementbindungsreaktion (KBR)** zu sein, bei inkompletten Antikörpern hat sich der **Coombs-Test** bewährt.

Therapie: Die Therapie der Brucellosen muss die intrazelluläre Lage der Erreger berücksichtigen. **Doxycyclin** p. o. (200 mg/d) in Kombination mit **Rifampicin** ist über 6 Wochen bis 3 Monate notwendig, bei Neurobrucellose zusätzliche Gabe von Ceftriaxon oder Cotrimoxazol.

Therapie: Doxycyclin in Kombination mit **Rifampicin** über mindestens 6 Wochen, bei Neurobrucellose zusätzliche Gabe von Ceftriaxon oder Cotrimoxazol.

Prognose: Bei rechtzeitiger und konsequenter Therapie ist ein **günstiger Verlauf** anzunehmen. Trotzdem ist nicht in allen Fällen mit einer Eliminierung des Erregers zu rechnen. Immer wiederkehrende Fieberschübe können noch nach Jahren Zeichen von **Rezidiven** sein, die auch heute noch große therapeutische Schwierigkeiten darstellen.

Prognose: Bei rechtzeitiger und konsequenter Therapie ist der **Verlauf** günstig. Es kann allerdings noch nach Jahren zu **Rezidiven** kommen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

▶ Klinischer Fall. Ein 52-jähriger, bisher gesunder Mann verspürte langsam zunehmende, nach wenigen Wochen unerträgliche Kreuzschmerzen ohne neurologische Ausfälle. Die diagnostische Abklärung ergab eine seronegative Arthritis, die Behandlung mit Antirheumatika erbrachte zunächst Besserung. Nach 6 Wochen waren die Rückenschmerzen jedoch kaum noch medikamentös zu beherrschen. Nach einer erneuten Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule fiel jetzt eine Osteolyse im 3. Lendenwirbel auf. Mit dem Verdacht einer Tumormetastasierung erfolgte die Einweisung zur operativen Klärung. Während der Vorbereitung zur Operation traf die aus Spanien stammende Ehefrau des Patienten eine spanische Freundin auf dem Marktplatz und erzählte ihr die Leidensgeschichte ihres Mannes. Vorher sei ihr Mann immer gesund gewesen. Die alljährlich in ihrer spanischen Heimat auf einem Dorf verbrachten Ferien seien auch dieses Jahr wunderschön gewesen, die roten Flecken nach der Rückkehr hätten nicht gejuckt und wären nach wenigen Tagen verschwunden. Auch sei die Entzündung des „Hodens“ nach 2 Wochen ohne Behandlung wieder abgeklungen. Wenn da nicht die fürchterlichen Rückenschmerzen gekommen wären. Die spanische Freundin konnte daraufhin nur auf ihren Ehemann verweisen, der vor 5 Jahren mit diesen Symptomen als Morbus Bang diagnostiziert und behandelt worden sei. Er sei jetzt gesund. Auf den Hinweis der Ehefrau wurde eine Brucellen-Serologie veranlasst, die hoch positiv ausfiel. Nach Kombinationstherapie mit Doxycyclin und Rifampicin war der Patient in 2 Monaten beschwerdefrei.

▶ Klinischer Fall.

4.7 Campylobacter-Infektionen

4.7 Campylobacter-Infektionen

▶ Definition. Durch die weltweit bei vielen Tieren vorkommenden gramnegativen Stäbchenbakterien Campylobacter jejuni und coli können beim Menschen fieberhafte **Enteritis-Episoden** ausgelöst werden.

▶ Definition.

J-4.8 Campylobacter-Infektionen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Tier	kontaminierte Lebensmittel	Durchfall Fieber	reaktive Arthritis Guillain-Barré-Syndrom	Stuhl	Selbstheilung Makrolid Ciprofloxacin	Lebensmittelhygiene

Epidemiologie und Pathogenese: Campylobacter jejuni und **coli** kommen weltweit im Darm vieler Tiere vor. Seit Kulturverfahren für die Identifizierung im Stuhl routinemäßig zur Verfügung stehen, hat sich die Zahl diagnostizierter Fälle deutlich erhöht. Campylobacter-Infektionen (Tab. **J-4.8**) sind inzwischen die häufigste gemeldete bakterielle Durchfallerkrankung in Deutschland. Man findet eine besondere Häufung bei Kleinkindern und jungen Erwachsenen.

Epidemiologie und Pathogenese: Campylobacter jejuni und **coli** kommen weltweit bei Tieren vor. Von einer Infektion sind insbesondere Kleinkinder und junge Erwachsene betroffen.

Die Erreger der **Campylobacter-Enteritis** werden oral durch kontaminierte Lebensmittel (z. B. Geflügel, Rohmilch) aufgenommen. Nur wenige Keime reichen dabei aus, um eine Infektion auszulösen. Nach der Magenpassage vermehren sich die Erreger und dringen schließlich in die Darmmukosa von Dünndarm und Kolon ein, wo sie durch sezernierte **Zytotoxine** eine Enteritis auslösen. Eine Bakteriämie mit Nachweis in der Blutkultur ist möglich. Die Erkrankung verläuft oft selbstlimitierend, eine begrenzte Immunität wird wohl erworben. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist sehr selten.

Die Erreger der **Campylobacter-Enteritis** werden oral aufgenommen, schon wenige Keime führen zu einer Infektion. Die Enteritis wird durch sezernierte **Zytotoxine** ausgelöst. Die Erkrankung verläuft nahezu immer selbstlimitierend.

C. fetus ist nur bei **immunsupprimierten Patienten** Ursache für septische Erkrankungen.

C. fetus ist nur bei **immunsupprimierten Patienten** Ursache für septische Erkrankungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Nicht jeder Infizierte erkrankt. Die Inkubationszeit beträgt 1–7 Tage, die **Symptome** sind **sehr variabel:** wenige weiche Stühle für kurze Zeit, aber auch häufige, dünne, teilweise mit Blut und Schleim vermengte Stühle und Erbrechen. Gleichzeitig bestehen Bauchschmerzen und eine vermehrte Peristaltik. Septische Verläufe sind Raritäten. Ein **Guillain-Barré-Syndrom**, eine **reaktive Arthritis** oder ein **Erythema nodosum** können als Folgeerkrankung auftreten.

Klinik: Nicht jeder Infizierte erkrankt. Auch im Erkrankungsfall sind nach einer Inkubationszeit von 1–7 Tagen die **Symptome sehr variabel:** von wenigen weichen Stühlen für kurze Zeit bis hin zu häufigen, dünnen, teilweise mit Blut und Schleim vermengten Stühlen und heftigem Erbrechen. Gleichzeitig bestehen Bauchschmerzen und der Auskultationsbefund zeigt eine vermehrte Peristaltik. In Anpassung an die Schwere der Infektion bewegt sich die Körpertemperatur zwischen normal und hoch fieberhaft. Die meisten Infektionen klingen innerhalb von 1 Woche ab, obwohl Campylobacter noch mehrere Wochen lang im Stuhl nachweisbar sein kann. Septische Verläufe sind sehr selten und treten praktisch nur bei Patienten mit Immundefekten auf. Mögliche Folgeerkrankungen sind ein **Guillain-Barré-Syndrom**, eine **postinfektiöse reaktive Arthritis** oder ein **Erythema nodosum**.

Diagnostik: Der **Nachweis von Campylobacter** im Stuhl ist leicht zu führen. Bei reaktiver Arthritis ist die **Serologie** bei 90 % positiv. Bei septischem Verlauf sind **Blutkulturen** indiziert.

Diagnostik: Die Leukozytenausscheidung im Stuhl ist bei ausgeprägter Enteritis positiv. Der **Nachweis von Campylobacter** im Stuhl ist bei Verwendung von Selektivmedien leicht zu führen. Zur Einordnung einer reaktiven Arthritis bzw. eines Guillain-Barré-Syndroms ist der **serologische Nachweis** der durchgemachten Infektion möglich. Bei septischem Verlauf sind **Blutkulturen** indiziert.

Therapie: Die Campylobacter-Enteritis heilt meist selbst aus. Wichtig ist die **Bilanzierung von Wasser** und **Elektrolyten**.

Bei **schwerem Verlauf** können Makrolid-Antibiotika oder Ciprofloxacin eingesetzt werden, bei **septischem Verlauf** zusätzlich Gentamicin.

Therapie: Die Campylobacter-Enteritis heilt in der Regel von selbst aus. Das in vitro hoch wirksame Erythromycin bringt keine Verkürzung der Symptome. Wichtig ist, auf die **Bilanzierung von Wasser** und **Elektrolyten** zu achten.
Bei **schwerem Verlauf** können Makrolid-Antibiotika oder Ciprofloxacin eingesetzt werden. Bei **septischem Verlauf** oder immunsupprimierten Patienten ist eine intravenöse Therapie mit Erythromycin, Tetrazyklinen oder Chinolonen und zusätzlich Gentamicin erforderlich. Für Chinolone werden allerdings zunehmend Resistenzen beobachtet.

Prophylaxe: Wichtig ist eine konsequente Lebensmittelhygiene.

Prophylaxe: Mit einer Reduktion des Vorkommens im Tierbestand ist nicht zu rechnen, daher sollte auf eine konsequente Lebensmittelhygiene geachtet werden.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

4.8 Chlamydien-Infektionen

4.8 Chlamydien-Infektionen

▶ Definition.

▶ Definition. Die Familie der Chlamydiaceae umfasst die Gattungen Chlamydophila (mit den Arten **C. psittaci** und **C. pneumoniae**) und Chlamydia (mit **C. trachomatis**). Sie verursachen typischerweise chronisch-persistierende Infektionen des Urogenitaltrakts, der Lungen und der Augen (Tab. **J-4.9**).

J-4.9

J-4.9 Einteilung der Chlamydien

Gattung	Erreger	Serogruppe	klinisches Bild
Chlamydophila	**C. psittaci**	–	Ornithose (Bronchitis, atypische Pneumonie)
	C. pneumoniae	früher TWAR	Pneumonie
Chlamydia	**C. trachomatis**	A–C	Trachom
		D–K	urogenitale und okuläre Infektionen
		L 1–3	Lymphogranuloma venereum

Pathogenese: Chlamydiaceae leben obligat intrazellulär. Infektiöse **Elementarkörperchen** werden in der Zelle zu **Retikularkörperchen**. Diese wandeln sich wieder in Elementarkörperchen um und verlassen die infizierte Zelle.

Pathogenese: Chlamydiaceae sind obligat intrazellulär lebende gramnegative Bakterien. Infektiöse **Elementarkörperchen** dringen in die Zelle ein und wandeln sich dann in stoffwechselaktive, sich vermehrende **Retikularkörperchen** um. Der Zyklus ist abgeschlossen, sobald sich die Retikularkörperchen wieder in Elementarkörperchen umwandeln und die infizierte Zelle verlassen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.8.1 Chlamydophila-psittaci-Infektion

4.8.1 Chlamydophila-psittaci-Infektion

▶ **Synonym.** Ornithose, Psittakose

▶ Synonym.

J-4.10 Ornithose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit (Vögel)	aerogen (Vogelkot)	Bronchitis Pneumonie	Sepsis Meningitis Endokarditis	Serologie	Doxycyclin Erythromycin	Quarantäne der Vögel

Epidemiologie und Pathogenese: Die Übertragung von Chlamydophila psittaci auf den Menschen erfolgt überwiegend durch den Kontakt mit infizierten Vögeln (Sittiche, Papageien, Tauben), selten von anderen Tierarten (z. B. Schafe, Ziegen, Hunde). Dabei werden die mit dem Kot ausgeschiedenen Erreger **aerogen** übertragen (Tab. **J-4.10**). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist praktisch ausgeschlossen. C. psittaci vermehrt sich nach Einatmung im Flimmerepithel des Respirationstraktes und löst dort entzündliche Reaktionen aus. Eine Bakteriämie mit den entsprechenden Organmanifestationen (z. B. atypische Pneumonie) kann sich anschließen.

Epidemiologie und Pathogenese: Chlamydophila psittaci wird von **Vögeln** mit dem Kot ausgeschieden. Die Infektion des Menschen erfolgt **aerogen** (Tab. **J-4.10**). Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Nach lokaler Vermehrung im Flimmerepithel des Respirationstraktes kommt es zur hämatogenen Streuung mit den entsprechenden Organmanifestationen.

Klinik und Komplikationen: In den meisten Fällen verläuft die Ornithose nach einer Inkubationszeit von 1–2 Wochen als **grippaler Infekt** mit Fieber, trockenem Husten und starkem Stirnkopfschmerz und Gliederschmerzen. Im weiteren Verlauf nehmen die respiratorischen Beschwerden bis hin zur **Pneumonie** zu (unterschiedlich schwere Verläufe). Selten werden gastrointestinale Beschwerden, Bewusstseinsstörungen und das Auftreten einer Hepatosplenomegalie beschrieben. Weitere Komplikationen wie **Pleuritis**, **Meningitis**, **Neuropathien**, **Myokarditis**, **Endokarditis** oder bakterielle Superinfektionen sind sehr selten.

Klinik: Nach 1–2 Wochen **grippaler Infekt** mit Fieber, Husten, Kopfschmerz und Gliederschmerzen. Im Verlauf entwickelt sich eine **Pneumonie**. Komplikationen wie **Pleuritis, Meningitis, Neuropathien, Myo-** und **Endokarditis** sind selten.

Diagnostik: Eine Leukozytose findet sich trotz des schweren Verlaufs bei atypischer Pneumonie oder anderen Komplikationen nicht. Die **Blutsenkung** ist jedoch deutlich beschleunigt. **Serologische Verfahren** sind das Standbein der Diagnostik. Die Routine-Serologie (KBR, ELISA) erlaubt allerdings keine Abgrenzung von anderen Chlamydieninfektionen (C. pneumoniae, C. trachomatis). Zur Bestätigung sollte deshalb ein C.-psittaci-spezifischer **Mikroimmunfluoreszenztest (MIF)** durchgeführt werden. Röntgenologisch findet sich meist eine ein- oder beidseitige Pneumonie mit fleckförmigen, später konfluierenden Infiltraten.

Diagnostik: Keine Leukozytose trotz des schweren Verlaufs, aber beschleunigte **BSG**. Die Routine-Serologie (KBR, ELISA) erlaubt keine Abgrenzung von anderen Chlamydieninfektionen. Zur Bestätigung sollte ein **Mikroimmunfluoreszenztest** durchgeführt werden. **Röntgenologisch** findet sich meist eine ein- oder beidseitige **Pneumonie** (oft fleckförmige Infiltrate).

Therapie: Die Behandlung erfolgt mit **Doxycyclin** über mindestens 14 Tage, alternativ kann ein Makrolid oder ein Chinolon verabreicht werden.

Therapie: Doxycyclin (alternativ: Makrolid, Chinolone) über mind. 14 Tage.

Prophylaxe: Die Elimination erkrankter Vögel und die prophylaktische Behandlung von Vögeln in Massentierhaltung sowie die Quarantäne für importierte Ziervögel minimieren das Infektionsrisiko. Das Risiko durch frei lebende Tauben, besonders in Großstädten, dürfte kaum zu eliminieren sein.

Prophylaxe: Elimination erkrankter Vögel, prophylaktische Behandlung von Vögeln in Massentierhaltung, Quarantäne für importierte Ziervögel.

Prognose: Insgesamt ist die Letalität der Ornithose nicht sehr hoch, wenn bei schweren Verläufen rechtzeitig therapiert wird. Bei zu kurzer Therapiedauer sind **Rezidive** möglich.

Prognose: Bei zu kurzer Therapiedauer sind **Rezidive** möglich.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

▶ **Klinischer Fall.** Ein 16-jähriger Patient entwickelte Fieber, Kopfschmerzen, Husten und verspürte 2 Tage später linksthorakale Schmerzen und Atemnot. EKG und Röntgenaufnahme des Thorax waren jedoch (noch) unauffällig. Die Berufsanamnese ergab eine Tätigkeit in einem Hühnerzuchtbetrieb seit 8 Monaten. Die daraufhin durchgeführte Untersuchung auf Antikörper gegen Chlamydien ergab einen positiven IgM-Antikörpertiter. Innerhalb weniger Tage nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin trat Beschwerdefreiheit ein und der Patient konnte entlassen werden. 3 Monate später war der IgM-Titer negativ, der IgG-Titer deutlich positiv.

▶ Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.8.2 Chlamydia-pneumoniae-Infektionen

Bis 90 % dieser Infektionen (Tab. **J-4.11**) verlaufen asymptomatisch oder als mild verlaufende Pneumonie.

4.8.2 Chlamydia-pneumoniae-Infektionen

Zu 70–90 % verlaufen diese Infektionen (Tab. **J-4.11**) ohne Symptome oder manifestieren sich in Form von mild verlaufenden Bronchitiden und atypischen Pneumonien.

J-4.11 Chlamydia-pneumoniae-Infektionen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie
weltweit	aerogen (Mensch zu Mensch)	Pneumonie Bronchitis	beteiligt an Entstehung von Atherosklerose? (noch nicht geklärt)	Antikörpernachweis	Doxycyclin Makrolide Chinolone

4.8.3 Chlamydia-trachomatis-Infektionen

Epidemiologie und Pathogenese: Die 3 Serotypen lösen unterschiedliche Erkrankungen aus:

- A–C: **Trachom**, Übertragung durch infektiöses Augensekret
- D–K: **urogenitale** und **okuläre Infektionen**, Übertragung durch Geschlechtsverkehr oder perinatal
- L 1–3: **Lymphogranuloma venereum**, Übertragung durch Geschlechtsverkehr.

4.8.3 Chlamydia-trachomatis-Infektionen

Epidemiologie und Pathogenese Chlamydia trachomatis teilt sich in 3 unterschiedliche Serotypen auf, die unterschiedliche Erkrankungen auslösen:

- Serotypen **A–C:** Sie verursachen das **Trachom** (chronische Keratokonjunktivitis), eine der häufigsten Ursachen der Erblindung in tropischen Ländern. Die Übertragung erfolgt durch infektiöses Augensekret und wird daher insbesondere durch schlechte hygienische Verhältnisse begünstigt.
- Serotypen **D–K:** Sie lösen **urogenitale** und **okuläre Infektionen** aus. Die Urogenitalinfektionen werden durch Geschlechtsverkehr übertragen. Die Augeninfektionen (**Einschlusskonjunktivitis**) betreffen entweder Neugeborene, die sich während der Geburt im Geburtskanal infizieren (**Neugeborenenkonjunktivitis**), oder Erwachsene, die durch chlamydienhaltiges Wasser im Schwimmbad (**Schwimmbadkonjunktivitis**) erkranken können.
- Serotypen **L 1–3:** Sie sind Erreger des **Lymphogranuloma venereum** (= Lymphogranuloma inguinale), das ebenfalls häufig in den Tropen vorkommt.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Serotypen D–L zählen weltweit zu den häufigsten Erregern sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD = sexually transmitted diseases). In Europa sind Chlamydien die häufigsten Auslöser bakterieller Urogenitalinfektionen.

Klinik: Beim Mann finden sich **Dysurie**, **Urethritis**, gelegentlich **Epididymitis**. Bei der Frau treten **Zervizitis** ohne Beschwerden, **Endometritis** und **Salpingitis** auf. Eine postinfektiöse Arthritis (**Reiter-Syndrom**) kommt vor.

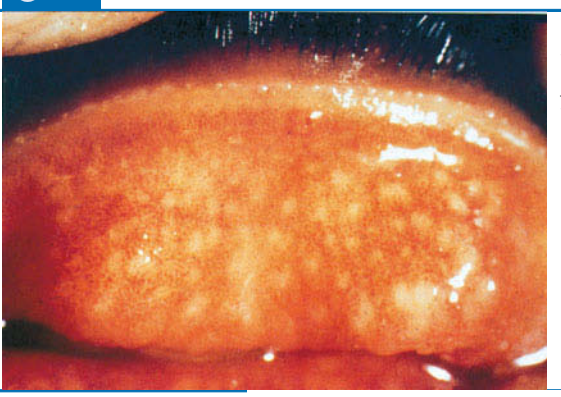
Das Trachom zeigt sich als **chronisch follikuläre Konjunktivitis** mit Vernarbungen (Abb. **J-4.3**). Die Einschlusskonjunktivitis heilt in der Regel komplikationslos aus (Abb. **J-4.4**).

Beim Lymphogranuloma venereum bildet sich eine **inguinale Lymphknotenschwellung** mit Einschmelzung (Abb. **J-4.5**).

Klinik: Bei Serotyp D–K sind beim Mann eine **Dysurie** mit morgendlichem Ausfluss (**Urethritis**), gelegentlich auch eine **Epididymitis** zu finden. Bei der Frau kann sich eine **Zervizitis** ausbilden, die häufig ohne Beschwerden abläuft (evtl. mit Fluor). Die Zervizitis kann zur **Endometritis** und zur **Salpingitis** aufsteigen, eine beidseitige Salpingitis mit narbiger Abheilung kann zur Infertilität führen. Peritonitis und Perihepatitis sind seltene Komplikationen. Eine postinfektiöse Arthritis (**Reiter-Syndrom**) kommt vor.
Das Trachom zeigt sich als **chronisch follikuläre Konjunktivitis**, die zu Vaskularisierungen und Vernarbungen der Hornhaut mit **Erblindung** führen kann (Abb. **J-4.3**). Bei der Einschlusskonjunktivitis bildet sich ein trachomähnliches Bild, das aber in der Regel komplikationslos ausheilt (Abb. **J-4.4**).
Das Lymphogranuloma venereum beginnt mit einem kleinen Bläschen am Ort der Infektion. 3 Wochen später tritt, beim Mann wesentlich häufiger als bei der Frau, eine meist schmerzhafte einseitige **inguinale Lymphknotenschwellung** mit Einschmelzung auf (Abb. **J-4.5**).

⊙ J-4.3

⊙ J-4.3 **Trachom**

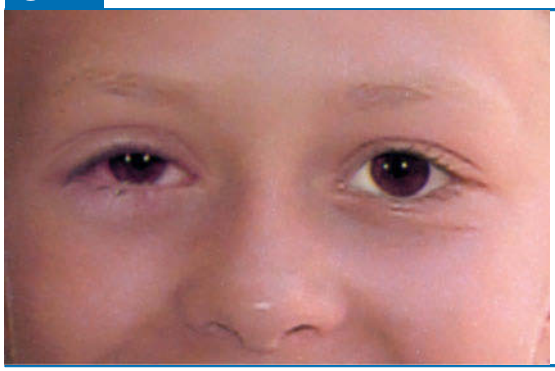


Leicht erhabene, gelblichweiße Follikel an der Conjunctiva tarsi des Oberlides sowie Papillenhypertrophie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-4.4 Schwimmbadkonjunktivitis



Konjunktivitis und Lidödem des rechten Auges.

J-4.4

J-4.5 Lymphogranuloma venereum



Einseitige Lymphknotenschwellung im Bereich der linken Leiste mit darüber liegendem Erythem.

(aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

J-4.5

Diagnostik: Zum Nachweis der Infektion ist der direkte Erregernachweis die Methode der Wahl (**Nukleinsäurenachweis**). Auf der Basis von rekombinanten Antigenen lassen sich artspezifische Antikörper gegen C. trachomatis nachweisen. Antikörper sind erst 6–8 Wochen nach Infektion nachweisbar.
Die Diagnose des Trachoms und der Einschlusskonjunktivitis wird durch das klinische Bild und den **mikroskopischen Nachweis von Einschlusskörperchen** im Bindehautabstrich (Giemsa-Färbung) gestellt.

Diagnostik: Genitale Infektionen: **Nukleinsäurenachweis.** C.-trachomatis-spezifische Antikörper sind erst 6–8 Wochen nach Infektion nachweisbar.
Trachom und Einschlusskonjunktivitis: mikroskopischer Nachweis von **Einschlusskörperchen**.

Therapie: Bei **genitaler** Infektion ist eine systemische Therapie mit **Doxycyclin** oder **Azithromycin** indiziert. Die Therapie des **Trachoms** sollte möglichst früh lokal mit **Tetrazyklinsalbe** oder **Azithromycin** (als Einmaldosis) begonnen werden, um das Risiko von Komplikationen zu minimieren.

Therapie: Bei genitaler Infektion **Doxycyclin** (7 Tage) oder **Azithromycin** (Einmaldosis). Das Trachom wird lokal mit **Tetrazyklinsalbe** oder **Azithromycin** (Einmaldosis) behandelt.

▶ Merke. Bei genitalen Infektionen an mögliche Koinfektionen denken. Wenn möglich sollte eine Mitbehandlung des Partners erfolgen.

▶ Merke.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.9 Cholera

4.9 Cholera

▶ Definition. Cholera (Tab. **J-4.12**) ist eine bakterielle Infektion des Dünndarms mit Vibrio cholerae, die durch Durchfälle zu hohen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten führt.

▶ Definition.

J-4.12 Cholera

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Mittel- und Südamerika Asien Afrika	fäkal-oral	Durchfall	Exsikkose akutes Nierenversagen	Stuhl-nativ-Mikroskopie Kultur	Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten	Impfung, Hygiene

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Cholera ist in Asien und Afrika endemisch, darüber hinaus treten immer wieder Epidemien auf; zuletzt in Haiti und Simbabwe.
Die Infektion erfolgt oral durch **kontaminiertes Trinkwasser**.

Epidemiologie und Pathogenese: Cholera ist in Asien und Afrika endemisch. Darüber hinaus kommt es immer wieder zu Epidemien. Zu größeren Ausbrüchen kam es zuletzt in Haiti (2010) und im Jemen (2017).
Die Infektion erfolgt **oral** überwiegend durch fäkal kontaminiertes **Trinkwasser**, in seltenen Fällen auch durch Nahrung,kontaminierte Gebrauchsgegenstände oder direkten Kontakt (Pflegepersonen). Eine Persistenz in menschlichen Gallenwegen ist nachgewiesen; aber auch die Fauna im Brackwasser (Gemisch aus Süß- und Salzwasser) scheint ein Reservoir zu sein. Die Mehrzahl der Infektionen verläuft asymptomatisch.

Da V. cholerae **nicht säureresistent** ist, lösen erst größere Mengen des Erregers eine Infektion aus. Die Erreger bilden ein **Exotoxin** (Enterotoxin), das im Dünndarm die Durchfälle verursacht und zu einem **isotonen Volumenverlust** führt.

Da V. cholerae **nicht säureresistent** ist, lösen – je nach pH-Wert im Magen – erst größere Mengen des Erregers eine Infektion aus (z. B. 10^9 bei pH 1,5). Nach der Magenpassage gelangen die Erreger in den Dünndarm, wo sie sich im Lumen rasch vermehren, ohne in die Schleimhaut einzudringen. Sie bilden ein **Exotoxin** (Enterotoxin), das die intestinale Adenylatzyklase stimuliert und zu einem **isotonen Volumenverlust** führt.

Klinik: Nach 12 Stunden bis 5 Tagen treten plötzlich **wässrige Durchfälle ohne Fieber** auf (Stuhlmengen bis zu 1000 ml pro Stunde), fast gleichzeitig **Erbrechen** (→ **Exsikkose**). Ohne Therapie sind **hypovolämischer Schock** und **akutes Nierenversagen** mit hoher Mortalität die Folge.

Klinik: Abhängig von der in den Dünndarm gelangenden Erregerzahl entwickeln sich nach einer Inkubationszeit von 12 Stunden bis 5 Tagen plötzlich reiswasserartige (nicht blutige) **Durchfälle ohne Fieber** (Erreger nur im Darmlumen). Die Stuhlmenge kann mehr als 1000 ml pro Stunde betragen. **Erbrechen** tritt fast zur gleichen Zeit auf. Das klinische Bild wird durch die rasch auftretenden Symptome der **Exsikkose** und der Elektrolytverluste bestimmt (Muskelkrämpfe, Azidose). Der weitere Verlauf hängt davon ab, wie schnell eine Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten erfolgt. Wird eine rasche Substitution versäumt, sind **hypovolämischer Schock** und **akutes Nierenversagen** mit hoher Mortalität die unausweichliche Folge.

Diagnostik: Die **Mikroskopie** einer Stuhlprobe macht die Diagnose wahrscheinlich, die Bestätigung erfolgt durch die **Stuhlkultur**.

Diagnostik: Die sofortige **Mikroskopie** einer Stuhlprobe macht die Diagnose wahrscheinlich, wenn bewegliche kommaförmige Stäbchen zu sehen sind. Die Bestätigung erfolgt durch **Stuhlkultur** und Typisierung. Bestehen klinische Zeichen der Exsikkose (S. 1073), ist die Therapie durch Rehydrierung umgehend einzuleiten.

Therapie: Frühzeitige **Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution**, per os oder bei ausgeprägter Exsikkose per Infusion.

Therapie: Das Überleben ist entscheidend von der frühzeitigen **Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution** abhängig. Die Lösung für **orale Rehydratation** enthält: pro 1 Liter Wasser 2,5 g NaCl + 2,9 g Natriumcitrat + 1,5 g KCl + 13,5 g Glukose.
Bei ausgeprägter Exsikkose muss das ermittelte Defizit an Elektrolyten und Volumen per Infusion ersetzt werden, bei geringerer Ausprägung kann der Ersatz per os erfolgen.

► Merke.

► Merke. Eine **antibiotische Therapie** reduziert sowohl die Dauer der Ausscheidung von Erregern wie auch die Dauer der Durchfälle.

Prophylaxe: Es sollten **Grundregeln der Hygiene** beachtet werden; ggf. zusätzlich orale Impfung.

Prophylaxe: Reisende gehen bei kurzen Aufenthalten in Endemiegebieten kaum ein Infektionsrisiko ein, wenn sie die **Grundregeln der Hygiene** beachten. Mangelhafte hygienische Bedingungen sind das Grundübel, aus dem heraus sich explosionsartig Seuchen entwickeln.
Zusätzlich kann eine orale Impfung (mit Dukoral) erwogen werden, die aber nur einen relativ kurz dauernden Schutz gegen Cholera (und z. T. auch gegen enterotoxische E. coli) verleiht.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach § 7 bei Erregernachweis.

4.10 Clostridien-Infektionen

4.10 Clostridien-Infektionen

► Definition.

► Definition. Clostridien sind grampositive, anaerob wachsende sporenbildende Stäbchenbakterien, die stark wirksame Toxine produzieren. Zu den wichtigsten humanpathogenen Erregern zählen Clostridium botulinum (Botulismus), C. difficile (pseudomembranöse Kolitis) (S. 560), C. tetani (Tetanus).

4.10.1 Botulismus

4.10.1 Botulismus

► Definition.

► Definition. Botulismus (Tab. **J-4.13**) ist eine Intoxikation durch ein **Neurotoxin**, das von Clostridium botulinum produziert wird.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-4.13 Botulismus

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit	kontaminierte Lebensmittel	Mundtrockenheit Augenmuskelparesen	Atemlähmung Hypotonie	Toxinnachweis	polyvalentes Antiserum	gründliches Kochen

Epidemiologie und Pathogenese: Clostridum botulinum ist weltweit im Boden verbreitet. Unter anaeroben Bedingungen kommt es zur Produktion eines hitzelabilen, **enteral** resorbierbaren **Neurotoxins**,welches durch eine irreversible Hemmung der präsynasptischen Freisetzung von Azetylcholin in Sympathikus und Parasympathikus typische Symptome auslöst. Beim **lebensmittelbedingten Botulismus** erfolgt die Aufnahme durch Lebensmittel wie Konservenkost oder Wurst, bei denen während der Herstellung eine Kontamination durch hitzeresistente C.-botulinum-Sporen erfolgt ist.
Der **Säuglingsbotulismus** entsteht durch Besiedlung des Darmes mit C. botulinum und lokaler Toxinproduktion und -resorption. Durch eine direkte Infektion kommt es zum **Wundbotulismus** (z. B. bei Drogenabhängigen nach der Injektion von kontaminiertem Heroin).

Klinik: Nach einer Latenzzeit von meist 12–36 h (maximal 8 Tage) treten Mundtrockenheit, Schwindel und Paresen zunächst der Hirnnerven mit **Doppelbildern** und **Akkommodationsstörung** auf. Später kommt es zu Halsschmerzen, Durst, **Schluckstörungen** und **Muskelschwäche**. Nach zunehmender **Schwäche der Extremitätenmuskulatur** werden Hypotonie ohne reflektorische Tachykardie und **Lähmung der Atemmuskulatur** zu den entscheidenden prognostischen Zeichen. Das Sensorium ist während des ganzen Ablaufs nicht beeinträchtigt.

Diagnostik: Die Diagnose stützt sich auf den **Toxinnachweis** in Blut (nicht nach Gabe von Antitoxin!), Magensaft, Stuhl oder Erbrochenem.

Therapie: Durch frühe Gabe von **polyvalentem Antiserum** kann die Prognose entscheidend verbessert werden. In schweren Fällen mit Ateminsuffizienz ist eine intensivmedizinische Behandlung mit **Beatmung** erforderlich. Eine antibiotische Therapie mit Penicillin G ist nur bei Wundbotulismus indiziert.

Prophylaxe: Da das Botulinumtoxin hitzelabil ist, kann ein gründliches Kochen von Konserveninhalt (mindestens 10 min) eine Intoxikation verhindern. Außerdem sollte der Inhalt unter Druck stehender Konservenbüchsen nicht mehr verzehrt werden.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach § 7 bei Erregernachweis.

Epidemiologie und Pathogenese: Clostridium botulinum bildet unter anaeroben Bedingungen ein **Neurotoxin**, das zu typischen neurologischen Ausfallserscheinungen führt. Die Aufnahme erfolgt durch kontaminierte Lebensmittel.

Der **Säuglingsbotulismus** entsteht nach Besiedlung des Darmes mit lokaler Toxinproduktion. Durch eine direkte Infektion kommt es zum **Wundbotulismus**.

Klinik: Nach einer Latenzzeit von meist 12–36 h treten Mundtrockenheit, Paresen der Hirnnerven mit **Akkommodationsstörung**, später zunehmende **Schwäche der Extremitätenmuskulatur**, Hypotonie und **Lähmung der Atemmuskulatur** auf, jedoch keine Beeinträchtigung des Sensoriums.

Diagnostik: Toxinnachweis in Blut, Magensaft, Stuhl oder Erbrochenem.

Therapie: Frühestmöglich muss **polyvalentes Antiserum** gegeben werden. In schweren Fällen mit Ateminsuffizienz ist eine intensivmedizinische Behandlung mit **Beatmung** erforderlich.
Prophylaxe: Gründliches Kochen von Konserveninhalt.

4.10.2 Tetanus

4.10.2 Tetanus

▶ **Synonym.** Wundstarrkrampf

▶ **Synonym.**

▶ **Definition.** Tetanus (Tab. **J-4.14**) entsteht nach Infektion mit Clostridium tetani, dessen **Exotoxin** tonische Muskelkrämpfe auslöst.

▶ **Definition.**

J-4.14 Tetanus

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit	Verletzung Inokulation	erhöhter Muskeltonus Krämpfe	Aspiration Atemlähmung	klinisch	Hyperimmunglobulin Penicillin/Doxycyclin Muskelrelaxation Beatmung	Impfung

Epidemiologie und Pathogenese: C. tetani kommt weltweit in der Darmflora von Mensch und Tier, vor allem aber in Staub und Erde vor. Die Sporen sind sehr widerstandsfähig gegen Hitze und können daher über lange Zeit infektionsfähig bleiben. Schon bei kleinsten **Verletzungen** können Erreger unter die Haut gebracht werden.
Tetanus kommt in warmen, tropischen Gegenden wegen oft fehlendem Impfschutz gehäuft vor. Ein besonderes Risko haben Neugeborene ungeimpfter Mütter, die als

Epidemiologie und Pathogenese: C. tetani kommt weltweit v. a. in Staub und Erde vor. Seine Sporen sind sehr widerstandsfähig und können über lange Zeit infektionsfähig bleiben. Die Erreger können schon bei den kleinsten **Verletzungen** unter die Haut gebracht werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Clostridien bilden stark wirksame **Exotoxine**, die in motorische und sympathische Nervenfasern gelangen. Inhibitorische Neurone werden irreversibel gehemmt. **Tonussteigerung** überwiegt, reflektorisch ausgelöste **Muskelspasmen** verstärken das Bild.

Folge von Nabelinfektionen erkranken. Die Zahl der jährlichen Todesfälle durch neonatalen Tetanus wird von der WHO auf 60 000 geschätzt. In Mitteleuropa ist das Krankheitsbild durch eine gute Durchimpfungsrate und die besseren hygienischen Bedingungen selten.

Die Clostridien vermehren sich unter **anaeroben Bedingungen** am Ort des Eindringens und setzen stark wirksame **Exotoxine** frei. Diese gelangen auf dem Blutweg oder durch direkte Diffusion in motorische und sympathische Nervenfasern. Nach retrogradem axonalem Transport werden inhibitorische Neurone der Vorderhornzellen des Rückenmarks irreversibel gehemmt. Die **Tonussteigerung** überwiegt, reflektorisch ausgelöste **Muskelspasmen** verstärken das Bild. Das Bewusstsein wird nicht beeinträchtigt.

Klinik: Tonische Krämpfe und Spasmus der Kaumuskulatur (**Trismus**), der mimischen Muskulatur (**Risus sardonicus**) und der Schlundmuskeln sowie der Hals-, Rücken- und Bauchmuskeln **(Opisthotonus**). **Hypersalivation**, Schluckstörung und Larynxspasmus können eine Aspirationspneumonie oder eine Asphyxie zur Folge haben.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3 Tage bis 3 Wochen. Zu Beginn kommt es zu tonischen Krämpfen der Kaumuskulatur (**Trismus**), der mimischen Muskulatur (**Risus sardonicus**) und der Schlundmuskeln (Dysphagie). Hals-, Rücken- und Bauchmuskeln folgen, die Extremitäten sind weniger betroffen. Gleichzeitig reflektorisch auftretende Spasmen ganzer Muskelgruppen führen z. B. zu einer **opisthotonen Körperhaltung** (dorsalkonkave Körperbeugung) und können Atembewegungen unmöglich machen. **Hypersalivation** und Schluckstörung erhöhen das Risiko für eine Aspirationspneumonie. Ein lang dauernder Larynxspasmus führt zur Asphyxie.

Diagnostik: Die Diagnose muss **klinisch** gestellt werden. Antikörpernachweis für Diagnostik der akuten Infektion ungeeignet.
Therapie: Wichtig ist die Gabe von humanem **Tetanus-Hyperimmunglobulin** und die **chirurgische Wundrevision**; außerdem eine **antibiotische Therapie**, ausreichende **Sedierung**, **Muskelrelaxation, Beatmung**, parenterale Ernährung und der Ausgleich von Elektrolyten unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Diagnostik: Die Diagnose muss **klinisch** gestellt werden. Der Nachweis von Antikörpern ist für die Diagnostik der akuten Infektion ungeeignet.

Therapie: Schon bei Verdacht ist eine sofortige Gabe von humanem **Tetanus-Hyperimmunglobulin** indiziert, um noch nicht gebundenes Toxin zu neutralisieren. Außerdem sollte die Eintrittspforte (falls auffindbar) gründlich **chirurgisch revidiert** werden. Eine **antibiotische Therapie** mit Metronidazol oder Penicillin G kann die Erregerzahl und damit die Toxinproduktion verringern. Entscheidend für das Überleben sind eine ausreichende **Sedierung** (Diazepam), **Muskelrelaxation**, Beatmung, parenterale Ernährung und der Ausgleich von Elektrolyten unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Prophylaxe: Eine **aktive Immunisierung** (Tetanus-Toxoid) sollte im Säuglingsalter begonnen werden. Auffrischimpfungen alle 10 Jahre.
Bei tiefer oder verschmutzer Wunde und unbekanntem Impfstatus oder unvollständiger Grundimmunisierung: **Simultanimpfung** (Tetanus-Hyperimmunglobulin + Tetanus-Toxoid). Fehlende Grundimmunisierung nachholen!
Stark kontaminierte Wunden: chirurgische Sanierung und Antibiotikatherapie.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe des Tetanus sollte eine **aktive Immunisierung** (Tetanus-Toxoid) im Säuglingsalter begonnen werden; Auffrischimpfungen werden nach der Grundimmunisierung alle 10 Jahre empfohlen.
Die **passive Tetanusimmunisierung** erfolgt bei einer Verletzung mit tiefer oder verschmutzer Wunde bei Personen mit unbekanntem oder unvollständigem Impfstatus mit 250 I.E. Tetanus-Immunglobulin (TIG); gleichzeitig wird Tetanustoxoid verabreicht (**Simultanimpfung**). Die Tetanus-Immunprophylaxe ist unverzüglich durchzuführen. Fehlende Grundimmunisierungen sind entsprechend den Empfehlungen nachzuholen (Näheres s. Stiko-Empfehlung).
Bei **stark kontaminierten Wunden** ist neben der chirurgischen Sanierung eine antibiotische Behandlung ratsam.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.11 Diphtherie

4.11 Diphtherie

▶ Definition.

▶ Definition. Diphtherie (Tab. **J-4.15**) ist eine lokale Infektion im Nasen-Rachen-Raum durch Corynebacterium diphtheriae, dessen **Exotoxin** nach Resorption Organschäden verursacht.

J-4.15 Diphtherie

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit	Tröpfchen	schmerzlose Beläge Rachen und Tonsillen	Myokarditis Neuritis	Abstrich – Kultur Toxinnachweis	Antitoxin Penicillin Makrolid	Impfung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Vor Einführung der Impfung war die Diphtherie eine gefürchtete Erkrankung. Vor allem Kinder und Jugendliche erkrankten, die Sterblichkeit lag bei 5–10 %. Durch die Impfung ist das Krankheitsbild aus dem klinischen Alltag weitgehend verschwunden. Bei den wenigen in Deutschland gemeldeten Fällen handelt es sich überwiegend um Hautdiphtherie.
Corynebacterium diphtheriae wird von Mensch zu Mensch durch **Tröpfcheninfektion** übertragen. Nur bei ca. 10–20 % kommt es nach Exposition zur Infektion. Erkrankte sind die wichtigste Ansteckungsquelle, aber auch asymptomatische Träger und Geimpfte können die Erkrankung übertragen.
Schwere Erkrankungen werden durch toxinbildende Corynebakterien verursacht. Es handelt sich dabei um ein zytotoxisches Exotoxin. Toxinbedingt kommt es zur **lokalen Schädigung** mit Nekrosen (Pseudomembranen) und systemischer Wirkung mit toxischer Myokarditis und Nervenschädigung. Bei Befall der **Nasenschleimhaut** besteht zwar hohe Infektiosität, aber kaum Toxinresorption, bei Lokalisation in **Rachenraum** und **Trachea** wird Toxin resorbiert.

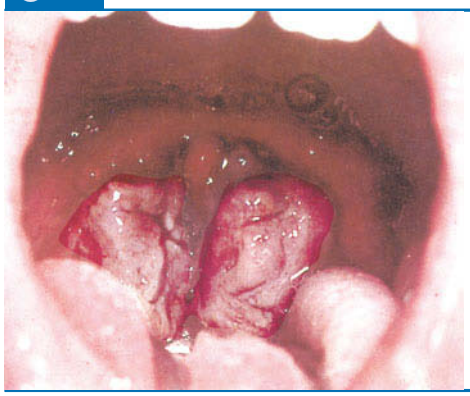
Epidemiologie und Pathogenese: Dank der Schutzimpfung ist die Diphtherie in Deutschland aus dem Alltag praktisch verschwunden.

Corynebacterium diphtheriae wird durch **Tröpfcheninfektion** von Erkrankten und asymptomatischen Trägern übertragen. Nur bei 10–20 % der Exponierten kommt es zu einer Infektion.
Bei Lokalisation in **Rachenraum** und **Trachea** wird Toxin resorbiert, es entstehen irreversible toxische Schäden am Herzen sowie an motorischen und sensorischen Nerven.

Klinik: Bei der **Rachendiphtherie** kommt es nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen zur Bildung von **gelblich-weißlichen Belägen** ohne Schmerzen auf den **Tonsillen** (Abb. **J-4.6**), die sich langsam in Mund und Nasen-Rachen-Raum ausbreiten. Die zervikalen Lymphknoten sind in diesem Stadium nur wenig geschwollen. Die fest haftenden Beläge konfluieren und bilden gräuliche bzw. bräunliche **Pseudomembranen** mit rotem Randsaum, die bei schwerem Verlauf zentral nekrotisch werden und beim Versuch, diese abzustreifen, bluten. Charakteristisch ist ein süßlicher Geruch. Der Patient ist in diesem Stadium schwer krank.
Als Folge der toxinbedingten Myokarditis können Komplikationen wie **Rhythmusstörungen** oder **toxisches Herz-Kreislauf-Versagen** auftreten. Eine Polyneuritis als Spätfolge kann noch Wochen nach der akuten Infektion auftreten.
Bei der **Hautdiphtherie** handelt es sich um eine lokale Infektion, in der Regel ohne Zeichen der systemischen Schädigung.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen kommt es bei der **Rachendiphtherie** zu gelblich-weißlichen Flecken auf den **Tonsillen** (Abb. **J-4.6**), die sich auf den Mund und Nasen-Rachen-Raum ausbreiten und gräuliche **Pseudomembranen** bilden, die beim Abstreifen bluten.
Es können Komplikationen wie **Rhythmusstörungen** oder **toxisches Herz-Kreislauf-Versagen** auftreten.
Bei der **Hautdiphtherie** handelt es sich um eine lokale Infektion.

J-4.6 Rachendiphtherie



Dicke, weißliche, fest haftende Beläge auf beiden Tonsillen.

(aus: Berghaus A., Rettinger G., Böhme G.: Duale Reihe Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hippokrates; 1998)

J-4.6

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht sollte umgehend eine Diagnostik und Therapie eingeleitet werden. Der Erregernachweis erfolgt im Rachenabstrich durch **Kultur mit Toxinnachweis**.

Diagnostik: Typisches klinisches Bild, **Kultur mit Toxinnachweis.**

▶ Merke. Tägliche **EKG-Kontrollen** sind zur rechtzeitigen Erkennung von Rhythmusstörungen durchzuführen.

▶ Merke.

Therapie: Eine frühzeitige Behandlung mit Antitoxin und Antibiotikum kann den Erkrankungsverlauf entscheidend verbessern.
Die antibiotische Behandlung erfolgt mit **Penicillin** oder **Erythromycin**. **Antitoxin** kann über Notfalldepots der Landesapothekerkammern bezogen werden. Da nur Pferdeserum zur Verfügung steht, ist mit anaphylaktischen Reaktionen zu rechnen.
Eine **Isolierung** des Patienten ist bis zum 3. negativen Rachenabstrich erforderlich, die Behandlung sollte nur durch Personal mit aktuellem Impfschutz erfolgen.

Therapie: Die antibiotische Behandlung erfolgt mit **Penicillin** oder **Erythromycin**. **Antitoxin** kann über Notfalldepots der Landesapothekerkammern bezogen werden.

▶ Merke. Bei klinischem Verdacht sollte umgehend die Gabe von **Antitoxin** und eine **antibiotische Behandlung** erfolgen.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prophylaxe: Eine **aktive Immunisierung** (Toxoid-Impfstoff) sollte im Säuglingsalter begonnen werden. Später Auffrischimpfungen.

Prophylaxe: Die **aktive Impfung** mit einem **Toxoid-Impfstoff** gehört zu den unbedingt erforderlichen Impfungen im Säuglingsalter. Auffrischimpfungen sind in 10-jährigen Abständen notwendig.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach §6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach §7 bei Erregernachweis.

4.12 Escherichia-coli-Infektionen

4.12 Escherichia-coli-Infektionen

▶ Definition.

▶ Definition. Escherichia coli (E. coli) ist ein gramnegatives stäbchenförmiges Bakterium, das zur normalen Darmflora von Menschen und Tieren gehört. Von dort ausgehend kann es zu (endogenen) Infektionen z. B. der Harnblase und der Gallenwege mit möglicher Sepsis kommen. Darüber hinaus gibt es pathogene Stämme, die auch Erkrankungen im Intestinaltrakt und anderen Organen verursachen können (Tab. **J-4.16**).

J-4.16 Intestinale Infektionen verschiedener E.-coli-Stämme

Stamm (Auswahl)	Krankheitsbild	Diagnostik	Therapie
enterotoxigene E. coli (**ETEC**)	wässrige Durchfälle (u. a. Reisediarrhö)	klinisches Bild	Volumenersatz, Antibiotika selten indiziert
enterohämorrhagische E. coli (**EHEC**)	blutige Durchfälle mögliche Komplikationen: HUS, TTP	klinisches Bild, Stuhlkultur, Serotypisierung und Toxinnachweis	ggf. Volumenersatz Antibiotika nicht empfohlen Therapie möglicher Komplikationen, z. B. HUS (S. 1273), TTP (S. 1273))

Epidemiologie und Pathogenese: Fäkal-orale Infektionen (kontaminiertes Wasser, Nahrungsmittel, Schmierinfektionen).
- **ETEC:** Enterotoxine lösen choleraähnliche wässrige Durchfälle aus. Diese sind die häufigste bakterielle Ursache frühkindlicher Dehydrierungszustände in Entwicklungsländern.
- **EHEC:** Erregeradhäsion an Epithel mit Sekretion bakterieller Proteine in Zellen. Shiga-Toxin führt zu Gefäßschädigungen (blutige Diarrhöen) und systemischen Effekten (**HUS**-Symptomatik).

Epidemiologie und Pathogenese: Die Übertragung von E. coli erfolgt fäkal-oral über Wasser, Nahrungsmittel und Schmierinfektionen. Infektionen mit pathogenen Stämmen bewirken durch sezernierte Toxine Symptome im Darm bzw. nach Eindringen in den Organismus Erkrankungen im Bereich der Galle- und Harnwege. Auch werden septische und andere systemische Manifestationen (HUS) beobachtet.
Je nach E.-coli-Stamm bilden sich unterschiedliche Krankheitsbilder aus:
- **Enterotoxigene E. coli (ETEC):** Durch kontaminiertes **Wasser** oder **Nahrungsmittel** übertragen, bilden diese Erreger **Enterotoxine**, die ähnlich der Cholera durch Stimulation der Adenylatzyklase in der Dünndarmschleimhaut wässrige Durchfälle auslösen. ETEC sind die häufigsten Erreger von Reisediarrhöen. Deshalb kommt es zu diesen Infektionen besonders oft während Aufenthalten in subtropischen und tropischen Ländern. Dort stellen diese intestinalen Infektionen die häufigste bakterielle Ursache von Dehydratationszuständen bei Kleinkindern dar.
- **Enterohämorrhagische E. coli (EHEC):** Die Erreger lagern sich an die Dickdarmschleimhaut an und sezernieren bakterielle Proteine in die Epithelzellen. Das Shiga-Toxin kann zu Gefäßschäden und blutig-wässrigen Diarrhöen sowie zu einem **hämolytisch-urämischen Syndrom** (**HUS**) mit Schädigung verschiedener Organe führen. Eine EHEC-Epidemie durch kontaminierte Bockshornkleesamen hat 2011 in Deutschland zu 53 Todesfällen geführt.
- Daneben können E.-coli-Infektionen mit **enteropathogenen (EPEC)**, **enteroinvasiven (EIEC)** und **enteroaggregativen (EAEC)** Stämmen zu Durchfallserkrankungen führen. Der Nachweis dieser Erreger macht zumeist Untersuchungen in Speziallabors erforderlich.

Klinik: ETEC lösen kurz dauernde Durchfallepisoden (z. B. nach Auslandsaufenthalten als **Reisediarrhö**) aus, die mit Fieber einhergehen können. Rasches Sistieren ohne spezifische Therapie.
EHEC: blutige Durchfälle und abdominale Schmerzen. Komplikationen sind HUS und TTP.

Klinik: ETEC lösen meist kurz andauernde, gelegentlich mit Fieber einhergehende Durchfallepisoden aus. Bei Aufenthalten in den Tropen und Subtropen treten diese **Reisediarrhöen** überwiegend in den ersten Wochen auf. Nach 1–5 Tagen sistieren die Beschwerden in der Regel ohne spezifische Therapie.
Bei **EHEC** kommt es zu sichtbaren blutigen Stuhlentleerungen, die oft mit abdominalen Schmerzen einhergehen. Eine gefürchtete Komplikation ist das **hämolytisch-urämische Syndrom**, HUS (S. 1273). Dieses tritt 5–10 Tage nach Beginn der Diarrhöen bei ca. 10 % der Erkrankten auf (während der EHEC-Epidemie in Deutschland 2011 bei 30 % der Erkrankungen). Auch werden Zeichen einer **thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura**, TTP (S. 1273), beobachtet.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Der Nachweis von E. coli im Stuhl allein ist nur begrenzt aussagekräftig und bei unkomplizierten, in der Regel spontan sistierenden Durchfällen (z. B. bei wässrigen Reisediarrhöen) nicht erforderlich. Stuhlkulturen können jedoch zum Ausschluss anderer Enteritis-Erreger (wie z. B. Shigellen) eine Therapierelevanz besitzen. Die Bestimmung von **Serogruppen** und der **Toxinnachweis** (in Speziallabors mittels ELISA, PCR oder Western-Blot) sind bei Verdacht auf EHEC-Infektionen und deren möglichen Komplikationen indiziert.

Diagnostik: Bei unkomplizierten wässrigen Durchfällen (z. B. bei Reisediarrhöen) ist keine spezifische Labordiagnostik erforderlich. Alleinige Stuhlkulturen besitzen meist nur zum Ausschluss anderer Enterits-Erreger eine Therapierelevanz. Bei Verdacht auf EHEC-Infektionen sind eine **Serotypisierung** und der **Toxinnachweis** indiziert.

Therapie: Der frühzeitige und ausreichende Ersatz von **Wasser** und **Elektrolyten** ist bei Durchfällen, die z. B. bei Säuglingen rasch zu einer Dehydrierung führen können, essenziell. Fertigpräparate, die auch **Glukose** enthalten, haben sich für die orale Rehydrierung bewährt. Eine Antibiose ist auch bei Reisediarrhöen in der Regel nicht erforderlich
Eine **antibiotische** Therapie ist bei schwerem Krankheitsbild einschließlich Harnwegsinfekten, Cholezystiden und Sepsis indiziert; diese ist entsprechend der Resistenztestung im weiteren Verlauf anzupassen. Bei EHEC ist jedoch durch Antibiotika eine Steigerung der Toxinproduktion zu befürchten, sodass wegen des Risikos, eine HUS-Symptomatik auszulösen, auf die Gabe von Antibiotika verzichtet werden soll.

Therapie: Bei Durchfällen, die z. B. bei Kleinkindern rasch zu einer Dehydrierung führen können, sind frühzeitige **Rehydrierungsmaßnahmen** wichtig. Antibiosen sind auch bei Reisediarrhöen in der Regel nicht erforderlich.

Eine **Antibiose** ist bei schweren Erkrankungen sowie Manifestationen wie Harnwegsinfekten, Cholezystiden und Sepsis indiziert. Keine Antibiotikagabe bei EHEC, da hierdurch eine Steigerung der Toxinproduktion ausgelöst werden kann!

Prophylaxe: Zur Vermeidung der durch E. coli hervorgerufenen Diarrhöen ist die Beachtung der Regeln einer adäquaten **Wasser**- und **Nahrungsmittelhygiene** von Bedeutung (S. 1028); eine medikamentöse Prophylaxe der Reisediarrhö (z. B. mit Rifaximin) wird derzeit kontrovers diskutiert.

Prophylaxe: Abgekochtes Wasser verwenden und auf **Hygiene** bei Nahrungsmittelzubereitung achten.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod im Zusammenhang mit enteropathischem HUS. Auch ist der Verdacht auf sonstige darmpathogene E.-coli-Infektionen von Personen zu melden, die im Lebensmittelbereich oder in der Gemeinschaftsverpflegung beschäftigt sind bzw. wenn ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wird (Weiteres s. Tab. **J-2.2**). Nach § 7 ist der direkte oder indirekte Nachweis von pathogenen E.-coli-Stämmen meldepflichtig.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht (s. Tab. **J-2.2**) bei Verdacht und Nachweis von enteropatischem HUS sowie sonstigen darmpathogenen E.-coli-Infektion bei Personen, die im Lebensmittelbereich oder in der Gemeinschaftsverpflegung beschäftigt sind oder wenn ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wird.

4.13 Gonorrhö

4.13 Gonorrhö

▶ Definition. Die Gonorrhö (Tab. **J-4.17**) ist eine bakterielle Infektion durch Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken).

▶ Definition.

J-4.17 Gonorrhö

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit	Geschlechts-verkehr	Dysurie Ausfluss Prostatitis Salpingitis	disseminierte Infektion, Arthritis Sepsis	Erregernachweis durch Kultur, Gram-Färbung oder PCR	Cephalosporine Chinolone (Penicillin)	Kondome

Epidemiologie und Pathogenese: Gonokokken kommen weltweit vor, die Zahl der Erkrankungen nimmt in den letzten Jahren wieder deutlich zu. Sowohl Erkrankte als auch asymptomatische Keimträger sind bei **Geschlechtsverkehr** die Quellen für Neu- oder Reinfektionen.

Epidemiologie und Pathogenese: Erkrankte und asymptomatische Keimträger sind bei **Geschlechtsverkehr** Quelle für Neu- oder Reinfektionen.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen steht beim **Mann** die **Urethritis mit Dysurie** im Vordergrund. Schleimiger, **gelbgrüner** eitriger **Ausfluss** lässt die Diagnose ahnen (Abb. **J-4.7**). Bei **Frauen** ist die Infektion oft asymptomatisch, häufigste Form der Erkrankung ist die **Zervizitis mit eitrigem Ausfluss** und Juckreiz. Erst bei aufsteigenden Infektionen kommt es zu **Fieber**, beim Mann im Rahmen einer Prostatitis oder Epididymitis und bei der Frau im Rahmen einer Salpingitis. Eine Infektion der Konjunktiven des Neugeborenen ist während der Geburt möglich.
Grundsätzlich kann die Infektion unbehandelt ausheilen, Gonokokken können in der Prostata oder in Zervixdrüsen persistieren.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen kommt es beim Mann zu einer Urethritis mit **Dysurie** und **gelb-grünem Ausfluss** (Abb. **J-4.7**). Bei der Frau steht die **Zervizitis mit eitrigem Ausfluss** im Vordergrund. **Fieber** entsteht erst bei aufsteigenden Infektionen.

Die Infektion kann unbehandelt ausheilen, Gonokokken können aber persistieren.

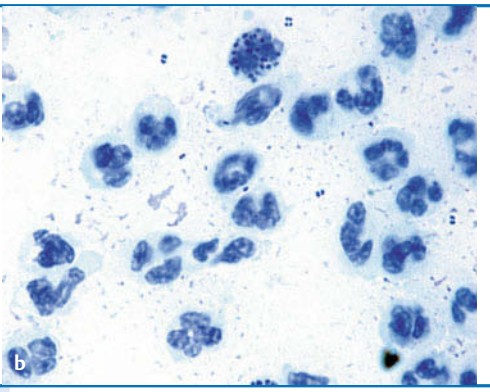
Diagnostik: Nach Inspektion der Urethra wird exprimiertes **Urethrasekret** gewonnen, das auf 2 Objektträger und einer Kulturplatte ausgestrichen wird. Bei begründetem Verdacht sind auch **Rektalabstriche** vorzunehmen. Nach Anfärbung (Methylenblau, Gram-Färbung) finden sich bei der **Mikroskopie intrazellulär liegende Diplokokken**. Der **kulturelle Nachweis** und die **PCR** weisen eine höher

Diagnostik: Mikroskopischer Nachweis der Erreger im urethralen und ggf. rektalen Abstrich. Der **kulturelle Nachweis** und die **PCR** weisen eine höhere Spezifität und Sensitivität auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

J-4.7 Akute Urethritis gonorrhoica anterior





a Gelb-grüner eitriger Ausfluss, gerötetes Orificium urethrae und Präputiumödem. (aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

b Semmelförmige Diplokokken (Methylenblaufärbung). (aus: Hof H., Dörries R.: Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme; 2017)

Sensitivität auf. Zu beachten ist hierbei die große Empfindlichkeit der Gonokokken gegenüber Umwelteinflüssen, die spezielle Transport- und Selektivmedien erfordern. Bei Verdacht auf Gonorrhö sollte die Diagnostik auch andere Geschlechtskrankheiten einbeziehen (Chlamydien, Syphilis, HIV).

Therapie: Mittel der ersten Wahl ist **Ceftriaxon** (0,25 g i. m. als Einmaldosis). Gleichzeitig zusätzliche Behandlung gegen Chlamydien und Ureaplasma.

Therapie: Mittel der ersten Wahl ist **Ceftriaxon** (0,25 g i. m. als Einmaldosis). Es wird empfohlen, zusätzlich eine Behandlung durchzuführen, die auch Chlamydien und Ureaplasma erfasst, z. B. Doxycyclin oder Azithromycin. Sexualpartner müssen mitbehandelt werden.

Prophylaxe: Kondome sind effektiv; keine Impfung möglich.

Prophylaxe: Die Verwendung von Kondomen ist effektiv. Eine Impfung ist nicht möglich.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.14 Legionellose

4.14 Legionellose

▶ Definition.

▶ Definition. Legionellen sind weltweit nachgewiesene gramnegative bakterielle Erreger von Atemwegserkrankungen.

J-4.18 Legionellose

Vor-kommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Warmwasser	aerogen	Fieber trockener Husten, Dyspnoe	foudroyante Pneumonie Glomerulonephritis Myokarditis	Antigennachweis in Urin/Sputum Serologie	Makrolide neuere Fluorchinolone Rifampicin	Wasser >70 °C erhitzen

Epidemiologie und Pathogenese: Bevorzugter Standort der Legionellen ist **warmes Leitungswasser** (bis 50 °C, Tab. **J-4.18**). Die Infektion wird aerogen durch **Inhalation** erworben (z. B. beim Duschen, über Klimaanlagen). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt. Schwere Krankheitsverläufe treten vor allem bei Rauchern, chronischen Krankheiten wie Diabetes, Immunsuppression und im höheren Alter auf.

Epidemiologie und Pathogenese: Mindestens 17 verschiedene Spezies sind für den Menschen pathogen. Bis zu 9 % der ambulant erworbenen Pneumonien werden durch Legionellen, vorwiegend **Legionella pneumophila**, verursacht. Der bevorzugte Standort ist **warmes Leitungswasser** (25 °C bis 42 °C, Tab. **J-4.18**). Die Infektion wird aerogen durch **Inhalation** erworben (z. B. beim Duschen, über Klimaanlagen). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch kommt nicht vor. Expositionsdauer und aufgenommene Keimzahl sowie prädisponierende Faktoren (Nikotinkonsum, chronische Lungenerkrankungen, Immunsuppression, Diabetes mellitus, hohes Alter etc.) entscheiden über den weiteren Verlauf. Die Erreger vermehren sich in Makrophagen.

Klinik: Man unterscheidet 2 Verlaufsformen:
- **Pontiac-Fieber:** fieberhafte Erkrankung ohne Lungenbeteiligung mit spontaner Ausheilung innerhalb weniger Tage.
- **Legionärskrankheit:** Pneumonie mit akut hohem Fieber, Schüttelfrost, trockenem Husten, Dyspnoe, Diarrhöen, zuweilen ZNS-Symptomatik mit Verwirrtheit.

Klinik: Man unterscheidet 2 Verlaufsformen:
- **Legionellose ohne Pneumonie (Pontiac-Fieber):** Nach einer kurzen Inkubationszeit zeigt sich lediglich ein fieberhafter Infekt mit katarrhalischem Bild ohne Lungenbeteiligung, der innerhalb weniger Tage spontan ausheilt.
- **Legionellose mit Pneumonie (Legionärskrankheit):** Nach einer Inkubationszeit von 2–10 Tagen kommt es zu einer Pneumonie mit akut hohem Fieber, meist Schüttelfrost, trockenem Husten, Dyspnoe, Zyanose, Diarrhöen sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Häufig zeigen sich bei einer ZNS-Beteiligung Verwirrtheitszustände, auch eine Niereninsuffizienz kann auftreten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

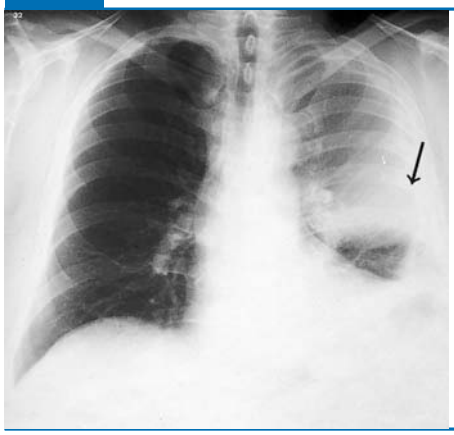
Bei der nosokomial erworbenen Form sind der Verlauf und die Mortalität besonders hoch.

Bei nosokomialer Form gehäuft schwerer Verlauf und hohe Mortalität.

Diagnostik: Häufig vorkommend, aber nicht beweisend, sind eine geringe Leukozytose, eine beschleunigte BSG, erhöhtes CRP, Transaminasenerhöhung, Hypalbuminämie und Hyponatriämie. Die radiologischen Befunde im **Röntgen-Thorax** sind sehr variabel, sie reichen von wenigen fleckförmigen Infiltraten bis zu ausgedehnten Bronchopneumonien (Abb. **J-4.8**).

Diagnostik: Häufig sind Leukozytose, beschleunigte BSG, Transaminasenerhöhung, Hypalbuminämie und Hyponatriämie. Variable radiologische Befunde im **Röntgen-Thorax** (Abb. **J-4.8**).

J-4.8 Legionellose



Nahezu homogene Verschattung der linken Lunge mit Bronchoaerogramm im Mittel- und Oberfeld, v. a. dorsal und basal (Pfeil). Rechts geringgradige Zeichnungsvermehrung im Anschluss an den oberen Hiluspol.

(KV132, KG 14, Abb.1, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

J-4.8

Im Vordergrund der Diagnostik steht der **Nachweis des Legionellen-Antigens** in Urin, Sputum (besser Bronchiallavage) oder Biopsiematerial. Auch finden **Kulturverfahren** mit Anzüchtung auf speziellen Nährböden Anwendung.
Ebenfalls beweisend, aber für die Therapieentscheidung zu spät, ist der Nachweis eines mindestens **4-fachen Titeranstiegs** spezifischer Antikörper in Serumproben mithilfe monovalenter Immunassays.

Nachweis von Antigen in Urin, Sputum oder Biopsiematerial sowie **Kulturverfahren**.

Beweisend ist ebenfalls ein mindestens **4-facher Titeranstieg** spezifischer Antikörper.

Therapie: Wegen der intrazellulären Lage der Legionellen kommen nur wenige Antibiotika infrage. Bei **leichten Fällen** sind **Makrolide** (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) oder **Fluorchinolone** (z. B. Levofloxacin, Moxifloxacin) ausreichend. In **schweren Fällen**, besonders bei schlechter Blutgasanalyse oder ZNS-Symptomen, wird zusätzlich **Rifampicin** für mindestens 3 Wochen empfohlen.

Therapie: Bei leichten Fällen **Makrolide** oder neuere **Fluorchinolone**, in schweren Fällen zusätzlich **Rifampicin** für mindestens 3 Wochen.

Prophylaxe: Warmwassertemperaturen > 70 °C bzw. entsprechende Wasseraufbereitung sind geeignet, die Vermehrung der Legionellen zu verhindern. Auch werden zur Desinfektion von Wasservorräten Silber-Kupfer-Ionisationsverfahren angewandt.

Prophylaxe: Wassertemperaturen > 70 °C verhindern eine Vermehrung der Legionellen. Daneben kann der Wasservorrat mittels Silber-Kupfer-Ionisation desinfiziert werden.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

4.15 Leptospirosen

4.15 Leptospirosen

▶ Definition. Leptospirosen (Tab. **J-4.19**) sind akute Infektionen durch Spirochäten der Gattung Leptospira (viele Serotypen). Es handelt sich um klassische Zoonosen; die Übertragung erfolgt durch den Kontakt mit dem Urin infizierter Tiere.

▶ Definition.

J-4.19 Leptospirosen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Tierurin	durch verletzte Haut, Schleimhäute	Fieber Konjunktivitis Ikterus Nierenversagen	Nierenversagen Blutungen Anämie	Dunkelfeldmikroskopie Serologie (Blutkultur)	Penicillin G (hochdosiert), Doxycyclin	Meiden kontaminierter Gewässer, Schutzkleidung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Erreger dringen bei Kontakt mit durch Tierurin kontaminiertem Wasser durch **Hautverletzungen** oder die **intakte Schleimhaut** ein. Anschließend kommt es zur **Bakteriämie** mit nachfolgender Organbesiedlung.

Klinik: Der Krankheitsverlauf variiert von **leicht** bis **schwer** (**Morbus Weil**). Charakteristisch ist ein **2-phasiger Verlauf** (Abb. **J-4.9**):

- **1. Phase (Septikämie):** Nach 1–2 Wochen treten plötzlich **Fieber**, **Kopf**- und **Muskelschmerzen** (Wadenschmerzen!), **Konjunktivitis**, bei schwerem Verlauf auch Ikterus auf. Eine pulmonale Mitbeteiligung ist möglich.
- **2. Phase (Organmanifestation):** hohes Fieber, **Hepatomegalie,** Ikterus, Haut- und Schleimhautblutungen, **Nierenversagen**, Anämie, **Bewusstseinstörungen**, **Iridozyklitis**, Myokarditis, Meningitis. Todesfälle in < 10 %.

Epidemiologie und Pathogenese: Leptospiren werden mit dem Urin infizierter Säugetiere (meist Ratten) in das Wasser oder das Erdreich ausgeschieden. Bei feuchtwarmer Umgebung und neutralem pH-Wert können sie längere Zeit überleben, dies erklärt die höhere Inzidenz in den Tropen und Subtropen. Bei Kontakt dringen die Erreger durch **verletzte Haut** oder über die **intakte Schleimhaut** ein. Es entsteht ohne Reaktion am Ort des Eindringens eine **Bakteriämie** mit nachfolgender Besiedlung von Leber, Nieren und ZNS.

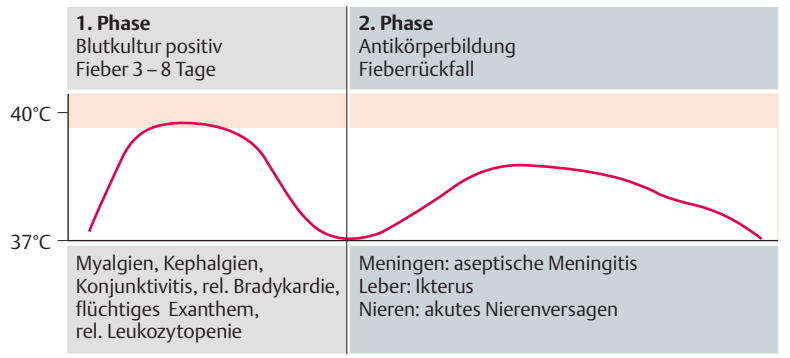
Klinik: Die Leptospirose kann sehr unterschiedlich verlaufen, von **leichteren** Verläufen mit grippeähnlichem Krankheitsbild bis zu **schweren** Verläufen mit Leber- und Nierenbeteiligung (**Morbus Weil**). Ein **2-phasiger Verlauf** (Abb. **J-4.9**) gilt als charakteristisch:

- **1. Phase (Septikämie):** Nach einer Inkubationszeit von 1–2 Wochen (2–30 Tage) treten **plötzlich hohes Fieber**, **Kopf**- und **Muskelschmerzen** (Wadenschmerzen!) auf, evtl. auch eine relative Bradykardie und ein flüchtiges Exanthem für 3–8 Tage. Typisch ist eine ausgeprägte **Konjunktivitis**. Bei schwerer Erkrankung kann schon gegen Ende der 1. Woche ein Ikterus auftreten. Trockener Husten, feuchte Rasselgeräusche und gelegentlich blutiges Sputum sind Zeichen einer pulmonalen Mitbeteiligung.
- **2. Phase (Organmanifestation):** Nach kurzzeitigem Fieberrückgang beginnt die 2. Phase mit hohem Fieber, **Hepatomegalie** und **Ikterus**, Haut- und Schleimhautblutungen, **Nierenversagen**, Anämie und **Bewusstseinsstörungen**. Die auftretende **Iridozyklitis** kann bis zu 4 Wochen anhalten. Eine selten vorkommende Myokardbeteiligung (Myokarditis), wie auch (lymphozytäre) Meningitis ist praktisch ohne ernsthafte Folgen. Todesfälle kommen in < 10 % vor.

Es sind jedoch zahlreiche Fälle beschrieben worden, bei denen die 2. Phase nicht oder nur in sehr abgemilderter Form ablief.

J-4.9

J-4.9 Verlauf der Leptospirose



Diagnostik: Im Blutbild Thrombopenie und Leukozytose mit Linksverschiebung.
1. Phase: Zeichen intravasaler Hämolyse, Hämaturie, Proteinurie. Positive **Blutkulturen**.
2. Phase: Nierenversagen, Bilirubinanstieg, Gerinnungsstörungen. Serologie mit initialem **Anstieg der IgM**, später auch der **IgG**.

Diagnostik: Im Blutbild findet sich eine Thrombopenie und Leukozytose mit deutlicher Linksverschiebung. In der **1. Phase** ist ein direkter Erregernachweis in der Dunkelfeldmikroskopie bzw. in der **Blutkultur** möglich. Antikörper sind frühestens ab dem 4.–6. Tag nach Erkrankungsbeginn positiv. Die **2. Phase** ist charakterisiert durch die Organbeteiligung mit Nierenversagen, Bilirubinanstieg und Gerinnungsstörungen. Während dieser Phase sind serologische Parameter hilfreich. Anfangs ist der **Anstieg der IgM-Antikörper** ausgeprägt, er hält mehrere Wochen an. Später sind auch **IgG-Antikörper** für lange Zeit nachweisbar.

Therapie: Eine antibiotische Behandlung ist vor allem in der Frühphase der Erkrankung sinnvoll. Bei milden Verläufen Doxycyclin, bei schweren Verläufen i. v. Penicillin oder Ceftriaxon (Risiko der Jarisch-Herxheimer-Reaktion!). In der 2. Erkrankungsphase Ausgleich von **Flüssigkeit** und **Elektrolyten**. Ggf. Substitution von Gerinnungsfaktoren und Dialyse.

Prophylaxe: Exposition meiden (stehende Gewässer), Tragen von Schutzkleidung (Kanalarbeiter, Landwirte, Tierpfleger).

Therapie: Eine antibiotische Behandlung ist vor allem in der ersten Erkrankungsphase sinnvoll, bei milden Verläufen mit Doxycyclin, bei schweren Verläufen intravenöse Behandlung mit Penicillin G oder Cefritaxon. Mit einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion muss am Anfang der Therapie gerechnet werden. Da es sich in der 2. Erkrankungsphase um eine Immunkomplexerkrankung handelt, sind Antibiotika wirkungslos. Im Vordergrund stehen supportive Maßnahmen wie Ausgleich von **Flüssigkeit** und **Elektrolyten**, ggf. Gabe von Gerinnungsfaktoren und Dialyse.

Prophylaxe: Das Meiden der Expositon in stehenden Gewässern sowie das Tragen von Schutzkleidung für gefährdete Berufsgruppen (Kanalarbeiter, Landwirte, Tierpfleger) werden empfohlen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.16 Listeriose

▶ Definition. Listeriose (Tab. **J-4.20**) ist eine weltweit vorkommende, durch **Listeria monocytogenes** (grampositives sporenloses Stäbchenbakterium) ausgelöste Infektionskrankheit mit vielgestaltigem klinischem Bild.

▶ Definition.

J-4.20 Listeriose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Rohmilch Weichkäse	oral	Gastroenteritis Sepsis Meningitis	in der Schwangerschaft Abort, Frühgeburt	Kultur PCR	Amoxicillin Gentamycin (Cotrimoxazol)	Rohmilchprodukte meiden

Epidemiologie und Pathogenese: Listerien werden in den Fäzes vieler Tierarten (auch des Menschen), in Milch, Milchprodukten, Eiern, Wasser und Erde gefunden. Die Bakterien sind kälteresistent und können sich auch bei Kühlschranktemperaturen (4 °C) vermehren. Von humanpathogener Bedeutung ist nur **Listeria monocytogenes**. Bei Immunkompetenten verläuft die Infektion meist symptomlos oder als fieberhafte Gastroenteritis.
Nach oraler Aufnahme dringen die Erreger in die Darmschleimhaut ein, wo sie sich intrazellulär vermehren und eine fieberhafte Gastroenteritis auslösen können. In der Folge kann es zu einer schweren generalisierten Infektion kommen. Prädisponierende Faktoren für schwere Verläufe sind Schwangerschaft und eine Schwächung der Immunabwehr, z. B. durch Kortikoidtherapie, hämatologische Erkrankungen oder höheres Alter. Trotz frühzeitiger Behandlung sterben 20–30 % der Erkrankten.

Epidemiologie und Pathogenese: Listerien werden u. a. in Milch, Milchprodukten, Eiern, Wasser und Erde gefunden. Die Bakterien können sich bei Kühlschranktemperaturen vermehren. Bei Immunkompetenten verläuft die Infektion meist symptomlos oder als fieberhafte Gastroenteritis.
Listerien dringen in die Darmwand ein und vermehren sich intrazellulär. Von dort aus gelangen die Erreger über Blut oder Lymphe in die Organe.

Klinik: Die Listeriose kann als fieberhafte **Gastroenteritis** oder als eitrige **Meningoenzephalitis** verlaufen. Die Meningoenzephalitis wird vor allem bei Neugeborenen und Menschen mit Abwehrschwäche beobachtet.
Gefürchtet ist die Infektion von Schwangeren, die sich als unspezifische fieberhafte Erkrankung präsentiert. Die Entzündung der Plazenta kann zu einer Infektion des Fötus führen mit der Konsequenz des **Fruchttodes**, der **Frühgeburt** oder einer tödlich verlaufenden **Neugeborenensepsis**.

Klinik: Fieberhafte **Gastroenteritis** oder eitrige **Meningoenzephalitis**.

Gefürchtet ist die Infektion von Schwangeren mit den Konsequenzen: **Fruchttod**, **Frühgeburt**, **Neugeborenensepsis**.

Diagnostik: Die Diagnose beruht auf dem **mikrobiologischen** Nachweis von L. monocytogenes in Blutkulturen, Liquor oder Punktaten. Auch ein Nachweis mittels PCR ist möglich. Serologische Daten sind ohne Aussagewert.

Diagnostik: Der **mikrobiologische** Nachweis ist in Blut, Liquor oder Punktaten möglich.

Therapie: Mittel der Wahl ist **Amoxicillin** für mindestens 2 Wochen. Eine Kombination mit einem **Aminoglykosid** ist in schweren Fällen einer Meningitis möglich, z. B. Gentamycin bei intakter Nierenfunktion. Bei β-Laktam-Allergie ist Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) eine Alternative. Nicht wirksam sind Cephalosporine.

Therapie: Mittel der Wahl ist **Amoxicillin**, in schweren Fällen in Kombination mit einem **Aminoglykosid**.

Prophylaxe: Eine Impfung ist nicht verfügbar. Das Infektionsrisiko kann durch Hygienemaßnahmen bei der Lebensmittelverarbeitung verringert werden, insbesondere bei der Verarbeitung von Rohmilch und Fleisch. Während der Schwangerschaft sollten nur pasteurisierte Milch und Milchprodukte (kein Rohmilchkäse, bei anderem Käse Rinde entfernen) verzehrt werden.

Prophylaxe: Während der Schwangerschaft nur pasteurisierte Milchprodukte verzehren.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

4.17 Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis

▶ Definition. Bei einer bakteriellen Infektion der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute (**Meningitis**) kommt es nach hämatogener Streuung der Erreger zu einem Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke (Tab. **J-4.21**). Eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems (**Meningoenzephalitis**) ist fast immer vorhanden.

▶ Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

J-4.21 Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis

Erreger	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Pneumokokken	endogene Quelle hämatogene	Kopfschmerz Fieber Meningismus Vigilanzstörung Erbrechen	fokale Krämpfe Abszesse, neurologische Schäden Waterhouse-Friderichsen-Syndrom	Lumbalpunktion Zellzahl, Gram-Färbung, Kultur, Antigennachweis	Ceftriaxon Penicillin G	Impfung
Meningokokken	Tröpfchen über Schleimhäute des Nasenraums					Impfung (Serotypen A, C, W135, Y sowie B)

▶ Merke. Andauernder starker Kopfschmerz, Fieber, Erbrechen, Vigilanzstörungen und Nackensteifigkeit **müssen** den Verdacht einer Infektion des Zentralnervensystems aufkommen lassen! Eine akute Meningitis stellt immer einen Notfall dar, der sofortiges Handeln (rasche Diagnostik und Therapie) erforderlich macht!

Epidemiologie und Pathogenese: Bakterielle Meningitiden kommen weltweit, in Deutschland nur sporadisch vor. Im Erwachsenenalter sind vor allem Streptokokken (v. a. Streptococcus pneumoniae = **Pneumokokken**), **Meningokokken** (Neisseria meningitidis), bei älteren und immunkompromittierten Patienten **Listeria monocytogenes**, seltener Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus oder gramnegative Bakterien Ursache dieser Infektionen.

Bei der bakteriellen Invasion von Pneumo- oder Meningokokken kommt es zur **Freisetzung von Endotoxin**, Adhäsion von Granulozyten am Kapillarendothel und Freisetzung von Mediatoren. Daraus resultieren eine erhöhte Kapillarpermeabilität, ein Hirnödem und ein verminderter Liquorabfluss. Der erhöhte Hirndruck führt zu verminderter Perfusion und Hypoxie mit nachfolgender Zellschädigung.

Meningokokken (insgesamt 13 Serogruppen) sind weltweit vorkommende Erreger der Meningitis bzw. einer foudroyant verlaufenden bakteriellen Sepsis. Während in tropischen und subtropischen Ländern (v. a. im sog. Meningitisgürtel Afrikas) noch häufig Epidemien der Serotypen A, C, W135 und Y vorkommen, sind in Europa durch Serotypen B und C verursachte Fälle der **Meningokokken-Meningitis** am häufigsten anzutreffen. Das einzige Erregerreservoir ist der Mensch; ein symptomloses Vorkommen im Nasen-Rachen-Raum ist nicht selten. Durch Tröpfcheninfektion erfolgt die Neubesiedlung Nichtimmuner. Am häufigsten sind Kinder unter 5 Jahren und Jugendliche betroffen, ab dem 50. Lebensjahr sind Erkrankungen eher selten. Meist wird eine erworbene Immunität im Rahmen eines „Schleimhautkatarrhs" erlangt. Wenn Meningokokken in die Blutbahn eindringen, können sich eine **akut** verlaufende **eitrige Meningitis** oder ein **septisches Krankheitsbild** entwickeln; eine besonders schwer verlaufende Sepsis ist das **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom**.

Pneumokokken gehören zur normalen Besiedlung des Menschen. Nach Invasion aus einem **Herd** (Lunge, Nasennebenhöhlen, Mittelohr) gelangen sie über eine Bakteriämie in die Meningen. Patienten mit **Pneumokokkenmeningitis** sind gewöhnlich älter als Patienten mit Meningokokkenmeningitis. Zudem besteht nach **Splenektomie** ein deutlich höheres Risiko einer Pneumokokkenmeningitis.

Klinik: Nach kurzer Inkubationszeit von wenigen Tagen treten plötzlich nach Schüttelfrost hohes Fieber, **Erbrechen** sowie starke **Kopf**- und **Rückenschmerzen** auf. Der Patient wirkt apathisch. Innerhalb von Stunden entwickeln sich Zeichen meningealer Reizung (**Meningismus**) mit Nackensteifigkeit, positivem Kernig- und Brudzinski-Zeichen, schließlich **Opisthotonus**, außerdem fallen Bewusstseinsstörungen auf.

▶ Exkurs. **Meningismuszeichen:**
- **Meningismus** schmerzhaft eingeschränkte aktive und passive Beugung des Kopfes zur Brust hin.
- **Kernig-Zeichen** in Rückenlage führt die Beugung des gestreckte Beins in der Hüfte zur schmerzbedingten Beugung des Kniegelenks
- **Brudzinski-Zeichen:** Beugung der Beine in Hüft- und Kniegelenk bei passiver Beugung des Kopfes
- **Opisthotonus:** dauernde Rückwärtsbeugung des Rumpfes.

▶ Merke.

Epidemiologie und Pathogenese: In Deutschland sind **Pneumokokken**, **Meningokokken** und (im höheren Alter sowie bei Immunschwäche) **Listeria monocytogenes** häufige Erreger von Meningitiden bei Erwachsenen.

Es kommt zur **Freisetzung von Endotoxin** und erhöhter Kapillarpermeabilität, Hirnödem und vermindertem Liquorabfluss. Erhöhter Hirndruck führt zu verminderter Perfusion und Hypoxie mit Zellschädigung.

Neben Serotyp C stellt die durch Serotyp B verursachte Infektion die häufigste Form der **Meningokokkenmeningitis** in Europa dar. Das Erregerreservoir ist der Mensch, ein symptomloses Vorkommen im Nasen-Rachen-Raum ist nicht selten. Durch Tröpfcheninfektion erfolgt die Neubesiedlung Nichtimmuner. Nach Invasion und Bakteriämie kann sich eine **eitrige Meningitis** oder ein **septisches Krankheitsbild** entwickeln, bei foudroyant verlaufender Sepsis in Form des **Waterhouse-Friderichsen-Syndroms**.

Pneumokokken gehören zur normalen Besiedlung des Menschen. Sie können von einem **Herd** (Lunge, Nasennebenhöhlen, Mittelohr) in die Meningen gelangen.

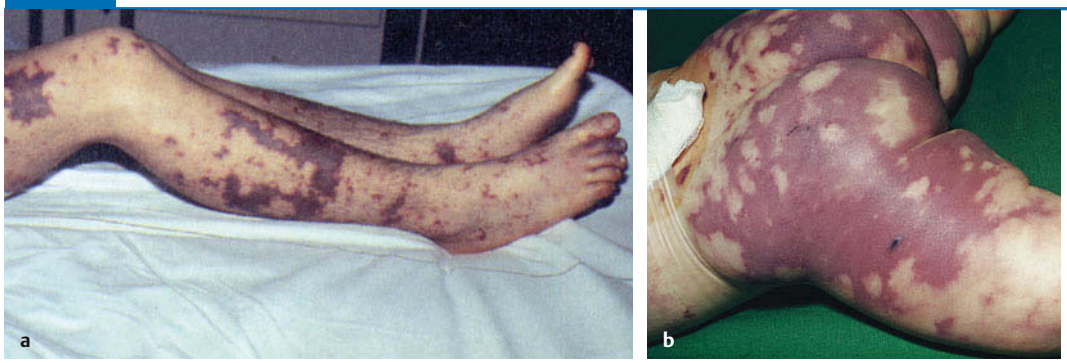
Klinik: Plötzlich nach Schüttelfrost hohes Fieber, **Erbrechen**, starke **Kopf**- und **Rückenschmerzen**, Apathie. **Meningismus**zeichen. Ein **Opisthotonus** und **Bewusstseinsstörungen** können sich entwickeln.

▶ Exkurs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-4.10 Meningokokkensepsis



a Zahlreiche Petechien („flohstichartige Hautblutungen") und ausgeprägte flächenhafte Hautblutungen. (aus: Schmutzhard E.: Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems, Thieme; 2000)

b Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit massiven epidermalen Blutungen und Hautnekrosen. (aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

Das bei **Meningokokkenmeningitis** in der Hälfte der Fälle zu beobachtende makulopapulöse oder petechiale **Exanthem** (Abb. **J-4.10a**) ist Ausdruck der Meningokokkenstreuung in die Haut. Die schwerste Verlaufsform der Meningokokkensepsis, das **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom** (Abb. **J-4.10b**), geht mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit massiven epidermalen Blutungen sowie Nekrosen der Akren und Nebennieren (akute Nebennierenninsuffizienz) einher. Der Verlauf ist gelegentlich so akut, dass Zeichen der meningealen Beteiligung fehlen.
Bei der **Pneumokokkenmeningitis** können als seltene frühzeitige Symptome eine Hirnnervenbeteiligung, fokale Anfälle und bei älteren Patienten auch eine Halbseitensymptomatik auftreten.

Diagnostik: Bei Meningitisverdacht sollte unmittelbar nach der klinischen Untersuchung zur Sicherung der Diagnose eine **lumbale Liquorentnahme** erfolgen. Eine vorherige zerebrale Bildgebung ist indiziert, wenn Risiken einer postpunktionellen zerebralen Einklemmung aufgrund einer möglichen intrakraniellen Druckerhöhung bestehen. Hinweise geben eine Bewusstseinsstörung, ein fokal-neurologisches Defizit wie z. B. eine Hemiparese, epileptische Anfälle während der letzten Tage und eine Immunsuppression.
Bei der **Untersuchung des Liquor cerebrospinalis** wird zuerst dessen Aussehen beurteilt (**trüb** bei bakterieller Meningitis), anschließend werden 2 Liquorproben für das Labor abgenommen: Das erste (sterile) Glas mit ca. 2 ml ist für die **mikrobiologische Untersuchung** vorzusehen. Das zweite Glas ist für die sofortige Bestimmung von **Glukose**, **Zellzahl** und **Ausstrich mit Gram-Färbung** bestimmt. Möglich ist auch ein Antigennachweis im Nativliquor; sinnvoll ist eine Asservierung von Liquor z. B. für die Serotypisierung mittels PCR. Eine differenzialdiagnostische Übersicht von Liquorbefunden unterschiedlicher Ätiologie bei Menigitis zeigt Tab. **J-4.22**.

Bei **Meningokokkenmeningitis** kann ein makulopapulöses oder petechiales **Exanthem** (Abb. **J-4.10a**) Ausdruck der Streuung in die Haut sein. Das **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom** imponiert mit DIC, massiven Hautblutungen (Abb. **J-4.10b**) und Nebenniereninsuffizienz. Eine meningeale Beteiligung kann fehlen.
Bei **Pneumokokkenmeningitis** evtl. Hirnnervenbeteiligung, fokale Anfälle und, bei älteren Patienten, Halbseitensymptomatik.

Diagnostik: Wichtig: frühzeitige Lumbalpunktion zur **Liquordiagnostik** (Tab. **J-4.22**), Blutentnahme mit Anlegen von **Blutkulturen** und unmittelbar anschließender Beginn der i. v.-Therapie.
Zerebrale Bildgebung ist im Falle von Risiken einer intrakraniellen Drucksteigerung indiziert.

▶ **Merke.** Trübung des Liquors, Ausstrich und Gram-Färbung sind die in kürzester Zeit zu erhaltenden Ergebnisse, sie leiten die Therapie!

▶ Merke.

J-4.22 Liquorbefunde bei Meningitis

	normal	bakterielle Meningitis	virale Meningitis	tuberkulöse Meningitis
Aussehen	klar	eitrig trüb (Akutphase)	klar bis trüb	klar bis trüb (ggf. „Spinngewebegerinnsel")
Zellzahl	< 20/µl	> 1000–10 000/µl	50–500/µl	50–1000/µl
Zelltyp		Granulozyten	Lymphozyten	Mono- und Lymphozyten
Eiweiß	< 45 mg/dl	50–200 mg/dl	40–80 mg/dl	50–500 mg/dl
Glukose	ca. 50–80 % der Serumglukose	< 40 % der Serumglukose	ca. 50–80 % der Serumglukose	< 40 % der Serumglukose
Laktat	< 2,5 mmol/l	> 3,5 mmol/l	< 3,5 mmol/l	> 3,5 mmol/l
Blut-Liquor-Schranke	nicht gestört	schwer gestört	normal bis leicht gestört	schwer gestört

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei Zeichen einer bakteriellen Meningitis im Liquor ist nach Abnahme von Blutkulturen sofort mit einer Dexamethason-Gabe und empirischen Antibiose zu beginnen. Diese Therapiemaßnahmen sollten bei Hinweisen auf ernste neurologische Schädigungen und/oder Zeichen einer Sepsis noch vor einer geplanten zerebralen Bildgebung und lumbalen Liquorentnahme eingeleitet werden.

Bei eitrigem Liquor bzw. mikroskopischem Nachweis von Kokken ist unmittelbar nach einer Blutabnahme und dem Anlegen von Blutkulturen mit der Therapie (Dexamethason und i. v.-Antibiose s. u.) zu beginnen. Bei Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung und/oder fokal-neurologischem Defizit und/oder Petechien sind diese Therapiemaßnahmen sofort (d. h. noch vor einer Bildgebung und lumbalen Liquorentnahme) einzuleiten.

Der frühestmögliche Beginn einer antibiotischen Therapie ist für die Prognose einer akuten bakteriellen Meningitis entscheidend. Bei eitrigem Liquor bzw. mikroskopischem Nachweis von Kokken sowie Koma, eindeutigen neurologischen Herdsymptomen sowie Petechien ist sofort mit einer empirischen antibiotischen Therapie zu beginnen. Gleichzeitig ist eine Dexamethason-Gabe (s. u.) in Betracht zu ziehen.

▶ Merke.

▶ Merke. Der **frühestmögliche Beginn** einer antibiotischen Therapie ist für die Prognose einer akuten bakteriellen Meningitis einschließlich der Häufigkeit von Folgeschäden (Hörschädigungen, Hemiparesen, Hydrozephalus, Krampfanfälle, Augenmuskelparesen) entscheidend. Eine Verzögerung des Therapiebeginns über mehr als 3 Stunden ist nach Studienlage mit einem erheblichen Anstieg der Letalität und neurologischen Residuen assoziiert.

Therapie: Ceftriaxon oder Cefuroxim i. v. sind für die empirische Antibiose einer bakteriellen Meningitis und auch bei nachgewiesener Meningokokken- oder Pneumokokken-Infektion geeignet. Eine gute Wirksamkeit zeigt auch Penicillin G. Eine Resistenz sollte jedoch mittels Austestung ausgeschlossen werden.

Therapie: Vor dem Vorliegen bakteriologischer Austestungsergebnisse sind für die **empirische Antibiose** einer ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen **Ceftriaxon** oder **Cefotaxim** Mittel der Wahl. Gleichzeitig ist eine **Dexamethason**-Gabe (s. u.) in Betracht zu ziehen. Cephalosporine der 3. Generation zeigen sowohl bei Infektionen mit Meningokokken als auch Pneumokokken üblicherweise eine gute Wirksamkeit. In Regionen mit zunehmenden Cephalosporin-Resistenzen von Pneumokokken (wie z. B. in den USA) wird meist **Vancomycin** zusätzlich verabreicht. Bei Patienten > 50 Jahre oder bei Immundefizienz wird zusätzlich **Ampicillin** IV eingesetzt, um eine mögliche Listerieninfektion abzudecken.

Penicillin G hochdosiert (10 Mega I.E. in 5 % Glukose oder Lävulose als 2-stündige Infusion alle 8 h) ist ebenfalls sehr gut wirksam. Es sollte aber nur dann eingesetzt werden, wenn eine Resistenz ausgeschlossen wurde.

Die adjuvante intravenöse Gabe von **Dexamethason** wirkt sich besonders bei Pneumokokkenmeningitis prognostisch günstig aus und ist bei Verdacht auf bakterielle Meningitis zu Beginn der Antibiose zu empfehlen.

Durch die adjuvante intravenöse Gabe von 10 mg **Dexamethason** kann die Mortalität und die Rate neurologischer Folgeschäden bei Pneumokokkenmeningitis (bei Meningokokken-Infektionen nicht gesichert) gesenkt werden. Deshalb ist bei Verdacht auf bakterielle Meningitis zu dieser Therapie **zu Beginn der Antibiose** zu raten. Hochdosierte Kortikosteroide sind auch beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom indiziert.

Mikrobiologische **Kontrollen des Liquors** nach 2–3 Tagen durchführen.
Therapiedauer bei unkompliziertem Verlauf: bei Meningokokken-Infektion 7–10 Tage, bei Pneumokokkenmeningitis 10–14 Tage.

Ca. 2–3 Tage nach Antibiotikabeginn sollte eine mikrobiologische **Kontrolle des Liquors** auf Keimfreiheit durchgeführt werden. Bei Ansprechen auf die Therapie sollte sich zu diesem Zeitpunkt bereits der Zustand des Patienten verbessert haben und die Zellzahl im Liquor deutlich zurückgegangen sein.

Bei unkompliziertem Verlauf beträgt die Therapiedauer bei einer Meningokokkenmeningitis 7–10 Tage, bei Pneumokokkenmeningitis 10–14 Tage.

Prophylaxe: Chemoprophylaxe mit **Rifampicin**, alternativ Ciprofloxacin oder Ceftriaxon, für enge Kontaktpersonen bei **Meningokokkenmeningitis** .

Prophylaxe: Eine antibiotische **Chemoprophylaxe** mit **Rifampicin** (bei Kindern 2 × 10 mg/kg KG über 2 Tage), alternativ bei Erwachsenen Ciprofloxacin (500 mg als Einmaldosis) oder Ceftriaxon (250 mg als Einzeldosis i. m.), wird für enge Kontaktpersonen bei **Meningokokkenmeningitis** empfohlen.

Aktive Immunisierungen:
- Impfung im Bedarfsfall gegen **Meningokokken** (Serogruppen A, C, W135 und Y). Auch gegen Serotyp B ist ein Impfstoff zugelassen.
- **Pneumokokken-Impfstoff:** bei erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen (ältere Menschen, chronische Krankheiten, nach Splenektomie).

Aktive Immunisierungen sind sowohl gegen Meningokokken als auch Pneumokokken möglich:
- **Meningokokken-Vakzine:**
  - Ein Konjugatimpfstoff gegen Erreger der Serogruppen A, C, W135 und Y kann im Bedarfsfall zur Anwendung kommen, z. B. vor Aufenthalten in Endemiegebieten (Meningitisgürtel).
  - In Deutschland ist für alle Kinder im 2. Lebensjahr die Impfung gegen Serogruppe C empfohlen.
  - Seit 2013 ist auch ein Impfstoff gegen Serogruppe B zugelassen.
- **Pneumokokken-Vakzine:**
  - Eine Impfung wird für Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen, z. B. nach Splenektomie, Patienten mit chronischen Lungen- und Herzkrankheiten.
  - In Deutschland gibt es eine generelle Impfempfehlung ab dem 60. Lebensjahr mit dem Polysaccharidimpfstoff sowie für Säuglinge und Kinder bis zum 2. Lebensjahr mit einer Konjugatvakzine.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Meldepflicht: Meningokokken: Namentliche Meldepflicht nach §6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach §7 bei Erregernachweis (nur aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten).
Pneumokokken: Es besteht keine Meldepflicht.

4.18 Mykoplasmen-Infektionen

4.18.1 Mycoplasma pneumoniae

► Definition. Mycoplasma pneumoniae (Tab. **J-4.23**) ist ein Erreger von Infektionen der oberen und tiefen Atemwege (**atypische Pneumonie**).

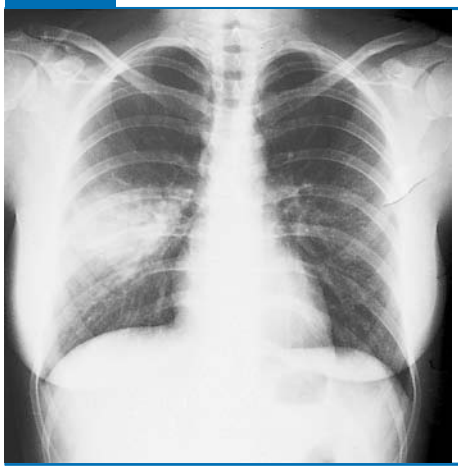
J-4.23 Mycoplasma pneumoniae

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Mensch	Tröpfchen	Pharyngitis trockener Husten Fieber	Pneumonie Meningitis Enzephalitis	Serologie Kälteagglutinine	Azithromycin Doxycyclin	keine

Epidemiologie und Pathogenese: M. pneumoniae ist weltweit verbreitet und eine der häufigsten Ursachen von atypischen Pneumonien. Die Ansteckung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, mit Häufigkeitsgipfel in der kalten Jahreszeit. Die Infektion kann in allen Altersgruppen auftreten, die höchsten Raten finden sich jedoch bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Es besteht ein hohes Ansteckungsrisiko; dies kann in Einrichtungen wie Wohnheimen und Kasernen zu Ausbrüchen führen. Die Infektion hinterlässt nur eine kurz dauernde Immunität.
Ein wesentlicher **Virulenzfaktor** von M. pneumoniae ist die Fähigkeit, sich mit spezifischen Adhäsionsmolekülen an die Oberfläche der Wirtszelle zu binden. Erregerspezifische **Zytotoxine** und die Induktion proinflammatorischer **Zytokine** tragen zur Gewebeschädigung bei. Durch **Kreuzreaktionen** von Antikörpern gegen Glykolipidantigene des Erregers mit körpereigenen Antigenen (z. B. auf Erythrozyten) kommt es zu immunologischen Phänomenen (Kälteagglutinine, Hämolyse).

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch oder mit den Zeichen eines oberen Atemwegsinfekts mit Rhinitis, **Pharyngitis** und einem quälenden, **trockenen Husten**. Zusätzlich kann ein mehr oder weniger ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit subfebrilen Temperaturen bestehen. Selbst bei ausgeprägter subjektiver Beeinträchtigung finden sich bei der Auskultation der Lunge oft nur geringradig ausgepräge feuchte Rasselgeräusche.
Als Zeichen einer atypischen Pneumonie finden sich im Röntgenbild häufig hilusnahe, meist segmentale „milchglasartige" Infiltrate, die nur sehr selten lappenfüllend sind (Abb. **J-4.11**). Kleinere Pleuraergüsse sind möglich. Das Ausmaß der Infiltrate korreliert mit dem Zustand des Patienten, bei oft unauffälligem Auskultationsbefund.

J-4.11 Mykoplasmenpneumonie



19-jährige Frau, Röntgen-Thorax-Übersicht p.–a. vom 4. Krankheitstag. Mittellappenpneumonie rechts. Überwiegend homogene Verschattung, zentral angedeutet positives Bronchopneumogramm.

(KV131, KG 23, Abb.1, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

4.18 Mykoplasmen-Infektionen
4.18.1 Mycoplasma pneumoniae
► Definition.

Epidemiologie und Pathogenese: M. pneumoniae ist weltweit verbreitet. Die Ansteckung erfolgt durch **Tröpfcheninfektion**, die höchsten Raten finden sich bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Die Infektion hinterlässt nur eine kurz dauernde Immunität.

Die Schädigung der Wirtszelle erfolgt nach Adhäsion durch **Zytotoxine** und Induktion proinflammatorischer **Zytokine**. Bei **Kreuzreaktionen** von Antikörpern mit körpereigenen Antigenen kommt es zu immunologischen Phänomenen.

Klinik: Die Erkrankung beginnt nach 2–3 Wochen mit subfebrilen Temperaturen und **Pharyngitis**. Langsam zunehmend entwickelt sich eine Tracheobronchitis mit **trockenem Husten**.

Im Röntgenbild finden sich häufig hilusnahe, meist segmentale „milchglasartige" Infiltrate (Abb. **J-4.11**).

J-4.11

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Komplikationen in Einzelfällen: Exantheme, Erythema, Meningitis, Polyneuritis, Myokarditis, Perikarditis, Arthralgien, Polymyositis.

Weitere **Komplikationen** wurden **in Einzelfällen** beschrieben:
- **Haut:** Exantheme, Erythema nodosum
- **ZNS:** Enzephalitis, Meningitis, Polyneuritis
- **Herz:** Myokarditis, Perikarditis
- **Gelenke:** Arthralgien, Polymyositis.

Diagnostik: BSG und **CRP** sind immer deutlich beschleunigt. Leukozytose ist die Ausnahme. Höhere Titer für **Kälteagglutinine** sind häufig zu finden, ohne beweisend zu sein. Die Diagnosestellung erfolgt **serologisch**. Eine Einordnung ist nur über einen Titeranstieg von > 4 Stufen möglich.

Diagnostik: BSG und **CRP** sind bei atypischer Pneumonie immer deutlich **pathologisch**. Leukozytose ist die Ausnahme, im Differenzialblutbild finden sich keine eindeutigen Hinweise. Der mikrobiologische Sputumbefund ergibt nur Standortflora. Häufig sind höhere Titer für **Kälteagglutinine** zu finden, diese sind aber nicht spezifisch und selten klinisch relevant. Die kulturelle Isolierung von Mykoplasmen ist aufwendig, der Nukleinsäurenachweis (PCR) ist nicht Bestandteil der Routinediagnostik. **Antikörper** sind nach 7–9 Tagen nachweisbar und steigen im weiteren Verlauf an. Zum Nachweis einer akuten Infektion sollte nach 3–4 Wochen ein Titeranstieg von > 4 Stufen nachweisbar sein.

Therapie: Mittel der Wahl sind **Azithromycin** (über 5 Tage) oder **Doxycyclin** (mindestens 10 Tage).

Therapie: Mittel der Wahl sind Makrolide (z. B. **Azithromycin** über 5 Tage) oder **Doxycyclin** (mindestens 10 Tage). Auch Chinolone sind wirksam. Nicht wirksam sind β-Laktam-Antibiotika und Aminoglykoside.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.18.2 Urogenitale Mykoplasmen

4.18.2 Urogenitale Mykoplasmen

▶ Definition.

▶ Definition. Urogenitale Mykoplasmen (Tab. **J-4.24**) sind Erreger **unspezifischer Infektionen des Urogenitaltraktes**.

J-4.24 Urogenitale Mykoplasmen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Urogenitaltrakt, Mensch	Geschlechtsverkehr	Urethritis Salpingitis	Sterilität der Frau	Erregernachweis	Doxycyclin	Kondome

Pathogenese und Klinik: Urogenitale Mykoplasmen werden beim **Geschlechtsverkehr** übertragen. Beim Mann kann es zu **unspezifischer Urethritis**, evtl. Prostatitis, bei der Frau zu **Salpingitis** kommen.

Pathogenese und Klinik: Mykoplasmen (**M. hominis**, **M. genitalium** und **Ureaplasma urealyticum**) besiedeln häufig den Urogenitaltrakt des Menschen. Sie werden vor allem beim **Geschlechtsverkehr** übertragen. Ihre Bedeutung als Krankheitserreger ist allerdings unklar. Beim Mann lösen sie eine **unspezifische Urethritis** aus, eventuell auch eine Prostatitis. Bei der Frau können sie möglicherweise zur **Salpingitis, Chorioamnionitis** und zu **postpartalen Infektionen** führen.

Diagnostik: Serologie, Kultur oder DNA-Nachweis.

Diagnostik: Sie erfolgt serologisch, durch Kultur oder DNA-Nachweis. Beim serologischen Nachweis ist ein signifikanter Titeranstieg im Zweitserum zu fordern.

Therapie: Mittel der Wahl ist **Doxycyclin.**

Therapie: Mittel der Wahl ist **Doxycyclin.**

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

4.19 Q-Fieber

4.19 Q-Fieber

▶ Definition.

▶ Definition. Q-Fieber ist eine durch Coxiella burnetii verursachte Zoonose mit weltweitem Vorkommen (Tab. **J-4.25**). Nach Inhalation entstehen **Bronchitis** oder **atypische Pneumonie, Hepatitis und Endokarditis**.

J-4.25 Q-Fieber

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Staub tierische Produkte	meist aerogen	Schüttelfrost Bronchitis	atypische Pneumonie Endokarditis Meningoenzephalitis	Serologie PCR	Doxycyclin Chinolon Makrolid	Impfung von Exponierten (bisher in Deutschland nicht verfügbar)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Weltweit kommt es häufig zu berufsbedingten Ausbrüchen (Schlachthof, Molkerei, häuteverarbeitende Industrie). Der Erreger kann monatelang im **Staub** überleben. Das Wirtsspektrum umfasst Nutztiere wie Rinder und Schafe sowie Haustiere, Wild und Vögel. Möglich sind Infektionen über infizierte Zecken.
Die Übertragung von **Coxiella burnetii** erfolgt meist durch die **Inhalation** von erregerhaltigem Staub. Bei einer vermuteten Erkrankung ist nach tierischen Quellen (Rind, Schaf) zu suchen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist eine Rarität.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Infektionsquelle ist meist erregerhaltiger **Staub** (Schlachthof, Molkerei, häuteverarbeitende Industrie), aber auch kontaminierte Milch und andere tierische Produkte.

Die Übertragung von **Coxiella burnetii** erfolgt meist durch die **Inhalation** von erregerhaltigem Staub.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt im Allgemeinen 1–3 Wochen und scheint durch die Infektionsdosis bedingt zu sein. Die Infektion verläuft bei ca. 30–50 % **inapparent**.
Das **Prodromalstadium** ist uncharakteristisch mit Müdigkeit, Appetitlosigkeit und diffusen Schmerzen. Innerhalb von 3 Tagen entwickelt sich dann das **Vollbild** der Erkrankung mit **Fieber**, **Kopf-** und **Muskelschmerzen**. Selbstlimitierende **grippeähnliche Beschwerden** von bis zu drei Wochen sind das häufigste Krankheitsbild einer akuten Infektion. Bei 50 % der Erkrankten entwickelt sich eine auskultatorisch oft nicht nachweisbare **atypische Pneumonie**. Die röntgenologischen Veränderungen können im Rahmen von einzelnen oder multiplen Infiltraten mit teilweise milchglasartigen Verschattungen variabel sein. In etwa 20 % kommt es zu protrahierten Verläufen mit Hepatitiszeichen.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen. Ein **inapparenter** Verlauf ist möglich.

Nach uncharakteristischem **Prodromalstadium** entwickeln sich innerhalb von 3 Tagen **Fieber**, **Kopf-** und **Muskelschmerzen**, selbstlimitierende **grippeähnliche Beschwerden** sowie bei 50 % eine **atypische Pneumonie**. In etwa 20 % kommt es zu protrahierten Verläufen mit Hepatitiszeichen.

Komplikationen: Eine subakute **Q-Fieber-Endokarditis** pfropft sich meist auf vorgeschädigte Herzklappen auf. Auch eine effiziente lang dauernde Antibiotikatherapie verhindert oft nicht den notwendigen Klappenersatz.
Durch persistierende Erreger kommt es in seltenen Fällen zu chronischen Infektionen mit Organmanifestationen wie **Meningoenzephalitis**, **Orchitis**, **Cholezystitis** und **Osteomyelitis**. Infektionen in der Frühschwangerschaft führen häufig zu einem Abort.

Komplikationen: Q-Fieber-Endokarditis meist bei vorgeschädigten Herzklappen.

In seltenen Fällen Meningoenzephalitis, Orchitis, Cholezystitis und Osteomyelitis.

Diagnostik: Routinemäßig erhobene Laborwerte sind meist nicht wegweisend. Pathologische **BSG-, CRP- und Transaminasenwerte** bei meist normaler Leukozytenzahl. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Phase-I- und Phase-II-AK-Nachweis bzw. PCR-Diagnostik z. B. bei Q-Fieber-Endokarditis.

Diagnostik: AK-Nachweis bzw. PCR-Verfahren.

Therapie: Wirksam sind **Doxycyclin**, **Makrolide** oder **Chinolone** in Standarddosierung. Die Erkrankung heilt bei Therapie in der Regel komplikationslos aus (Letalität < 0,5 %). Die Q-Fieber-Endokarditis macht eine oft jahrelange Antibiose erforderlich.

Therapie: Doxycyclin, **Makrolide** oder **Chinolone**. Die Erkrankung heilt bei Therapie meist komplikationslos aus.

Prophylaxe: Eine **aktive Impfung** ist möglich; ein Totimpfstoff ist für exponierte Berufsgruppen bisher nur in Australien zugelassen.

Prophylaxe: aktive Impfung in Europa nicht zugelassen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.
Der direkte oder indirekte Nachweis von Coxiella burnetii, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, wird namentlich gemeldet gemäß § 7 IfSG (s. Tab. **J-2.2**).

► Klinischer Fall. Eine 28-jährige Verwaltungsangestellte, die 7 Wochen zuvor von einer Nordafrika-Reise zurückgekehrt war, verspürte während einer Autofahrt plötzlich stärkste Kopf- und Muskelschmerzen, die so schlimm waren, dass sie die Fahrt abbrach und sich in der Medizinischen Klinik vorstellte. Bei der Untersuchung fanden sich außer einer Körpertemperatur von 39 °C keine klinischen Auffälligkeiten. Die Blutsenkung betrug 35 mm in der ersten Stunde, die Leukozytenzahl war normal. Im Routine-Thorax-Röntgenbild zeigte sich eine Infiltration im linken Oberlappen. Mit der Diagnose einer atypischen Pneumonie wurde eine Behandlung mit 200 mg Doxycyclin täglich begonnen. Bei der serologischen Abklärung wurde auch das Q-Fieber in Betracht gezogen. Nach 10 Tagen fand sich ein signifikanter Antikörperanstieg von l : 16 auf l : 256 in der KBR. Da nach der Rückkehr aus Nordafrika die längste bekannte Inkubationszeit bereits verstrichen war, mussten andere Infektionsquellen gesucht werden. Ein Schafswollteppich, der vor Ort gekauft und mit dem Schiff nachgesandt worden war, wurde als wahrscheinliche Infektionsquelle ausfindig gemacht. Er war 2 Wochen vor Beginn der Erkrankung eingetroffen. Drei Bekannte hatten geholfen, den Teppich auszupacken, nur einer war an einem schweren grippalen Infekt erkrankt gewesen. Auch bei diesem waren nach einigen Wochen deutlich positive Antikörper gegen Q-Fieber nachzuweisen.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.20 Rickettsiosen und Ehrlichiosen

▶ Definition. Zu den **Rickettsiosen** (Tab. **J-4.26**) zählen eine Reihe von z. T. unterschiedlichen Krankheitsbildern, die durch Arthropoden (Gliedertiere) auf den Menschen übertragen werden. **Rickettsia** und **Ehrlichien** sind sich obligat intrazellulär vermehrende, gramnegative Stäbchenbakterien.

J-4.26 Rickettsiosen und Ehrlichiosen

Erkrankungsgruppen	Überträger	Erreger	Vorkommen	Erkrankung
Rickettsiosen	Laus	R. prowazeckii	Afrika, Anden, Irak	**epidemisches Fleckfieber** (Flecktyphus)
	Floh	R. typhi	Hafenstädte, Handelszentren weltweit	**murines Fleckfieber** (endemischer Typhus)
	Zecke	R. rickettsii	Amerika	**Rocky Mountain spotted Fever**
		R. conori	Mittelmeerraum	**mediterranes Zeckenbissfieber**
		R. africae	Afrika	**afrikanisches Zeckenbissfieber**
		R. sibirica	Sibirien, Mongolei	**asiatisches Zeckenbissfieber**
		R. australis	Queensland	**Queensland-Zeckenbissfieber**
	Milbe	R. tsutsugamushi	Ostasien, Australien	**Tsutsugamushi-Fieber** (Scrub typhus)
Ehrlichiosen	Zecke	E. chaffeensis	Europa, Nordamerika	**monozytäre Ehrlichiose**

Epidemiologie und Pathogenese: Rickettsien und Ehrlichien kommen auf allen Kontinenten der Erde vor.
Rickettsien werden durch erregerhaltige Sekrete oder Exkremente von Läusen, Zecken, Milben oder Flöhen auf den Menschen übertragen.
Bei **Ehrlichien** ist nur die Zecke als Überträger von Bedeutung. In Deutschland wurde bisher kein Fall einer akuten humanen granulozytären Ehrlichiose beschrieben.

Klinik: Bei **Ehrlichiose** häufig inapparenter Verlauf. Bei Abwehrgeschwächten oder im Alter können Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen auftreten.
Fleckfieber kommt in Deutschland nicht mehr endemisch vor. Klinisch sind ein makulöses Exanthem und schwere Kopfschmerzen charakteristisch.
Zeckenbissfieber werden vor allem bei Reisenden im Mittelmeerraum und im südlichen Afrika, ein Tsutsugamushi-Fieber in Ostasien diagnostiziert. Eine Primärläsion (Eschar) an der Stichstelle der Haut ist für die mit starken Kopfschmerzen einhergehende fieberhafte Erkrankung charakeristisch (Abb. **J-4.12**). Zusätzlich finden sich oft eine regionale Lymphadenitis und ein makulopapulöses Exanthem.

Therapie: Therapeutika der Wahl sind Tetrazykline, z. B. Doxycyclin.

Prophylaxe: Schutzmaßnahmen gegen Arthropdenstiche/-bisse z. B. mittels Repellenzien.

Meldepflicht: Rickettsia prowazeckii (Fleckfieber): Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

▶ Definition.

Epidemiologie und Pathogenese: Rickettsien werden durch erregerhaltige Sekrete oder Exkremente von Läusen, Zecken, Milben oder Flöhen auf den Menschen übertragen. Die **Ehrlichiose** wird durch Zecken übertragen.

Klinik: Fieber, Kopfschmerzen, Arthralgien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

Fleckfieber ist in verschiedenen Überseeregionen anzutreffen und geht mit schweren Kopfschmerzen und einem makulösen Exanthem einher.
Für die verschiedenen **Zeckenbissfieber** ist die Primärläsion (Eschar) der Haut charakteristisch (Abb. **J-4.12**).

Therapie: Doxycyclin.

Prophlaxe: Schutzmaßnahmen gegen Arthropdenstiche/-bisse.

J-4.12 Eschar bei Zeckenbissfieber



Infektion im südlichen Afrika erworben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.21 Salmonellen-Enteritis

▶ Definition. Die Salmonellen-Enteritis ist eine lebensmittelbedingte **Durchfallerkrankung**, die meist durch Tierprodukte, wie z. B. Eier oder Fleisch, übertragen wird (Tab. **J-4.27**).

▶ Definition.

J-4.27 Salmonellen-Enteritis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Tierwelt weltweit Eier	fäkal-oral	Durchfall Fieber	Exsikkose Sepsis	Stuhlkultur Blutkultur	Flüssigkeit und Elektrolyte (Antibiotika)	ausreichend kochen oder braten

Erreger: Salmonellen sind gramnegative, begeißelte Erreger, die im Verdauungstrakt von Tieren und Menschen vorkommen. Die Gattung **S. enterica** wird anhand von Oberflächenmerkmalen in Subspezies und Serovare eingeteilt. Die Subspezies 1 umfasst ca. 1500 Serovare, diese tragen krankheitsbeschreibende Personen- oder Ortsnamen. Von besonderer Bedeutung beim Menschen sind als **Durchfallerreger** die Serovare **S. enteritidis** (Gruppe D 1) und **S. typhimurium** (Gruppe B); diese sind für mehr als 80 % der in Deutschland gemeldeten Salmonelleninfektionen verantwortlich. Infektionen mit den Serovaren S. typhi und S. paratyphi A, B oder C sind in Deutschland viel seltener, sie führen zu einer systemischen Infektion (S. 1082).

Erreger: Salmonellen sind gramnegative, begeißelte Erreger. Die Subspezies 1 der Gattung **S. enterica** umfasst ca. 1500 Serovare. Von besonderer Bedeutung sind als Durchfallerreger die Serovare **S. enteritidis** (Gruppe D 1) und **S. typhimurium** (Gruppe B). Die „typhösen" Serovare S. typhi und S. paratyphi A, B oder C führen zu einer systemischen Infektion.

Epidemiologie und Pathogenese: Bei der Salmonellen-Enteritis handelt es sich um eine klassische Lebensmittelinfektion. Hauptreservoir der Salmonellen sind Tiere, diese sind nur selten klinisch erkrankt. Die Übertragung erfolgt durch **Tierprodukte** oder durch kontaminierte Nahrungsmittel. Eine wichtige Rolle spielen nicht ausreichend erhitzte Eier bzw. Eiprodukte (z. B. Mayonnaise) sowie Fleischerzeugnisse (Geflügel, Hackfleisch, Rohwürste). Der Erkrankungsgipfel liegt im Spätsommer. Säuglinge und Kleinkinder haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.
Eine direkte Übertragung von Tier zu Mensch wird bei Reptilienhaltern beschrieben. Unter mangelhaften hygienischen Bedingungen ist auch eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich.
Wesentliche Pathogenitätsfaktoren sind die Bildung von Enterotoxinen sowie die Fähigkeit, durch bakteriell vermittelte Endozytose in Enterozyten einzudringen; als Folge kommt es durch eine Enzündungsreaktion zur Schleimhautschädigung.
Bei Immungesunden tritt eine **Bakteriämie** bei weniger als 5 % der Erkrankten auf. Höhere Raten werden bei Säuglingen und Kindern sowie Menschen mit geschwächter Immunabwehr beobachtet.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Übertragung erfolgt durch kontaminierte **Tierprodukte** (Eier, Fleisch). Säuglinge und Kleinkinder haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Pathogenitätsfaktoren sind Enterotoxine sowie die Invasion von Enterozyten durch bakteriell vermittelte Endozytose.

Eine **Bakteriämie** mit Organmanifestation ist nur bei reduzierter Immunabwehr zu beobachten.

Klinik: Die Infektion verläuft nach einer Inkubationszeit von 1–5 Tagen bei vielen Menschen ohne oder mit nur **kurzfristigen Durchfallepisoden** ohne Fieber. Die Erkrankung ist meist **selbstlimitierend**, die Durchfälle hören in der Regel nach 5 Tagen spontan auf.
Abhängig von Infektionsdosis und Salmonellenart können auch schwere Krankheitsbilder mit **Fieber, Bauchschmerzen, massiven wässrigen Durchfällen** und **Dehydratation** auftreten. Erbrechen ist selten.

Klinik: Nach 1–5 Tagen können **kurzfristige Durchfallepisoden** ohne Fieber auftreten. Die Erkrankung ist meist **selbstlimitierend**.

Bei schwererem Verlauf kommt es zu **Fieber**, **Bauchschmerzen**, **wässrigen Stühlen** und **Dehydratation**, selten Erbrechen.

Komplikationen: Auf Zeichen der **Exsikkose** ist unbedingt zu achten. **Bakteriämien** kommen bei ca. 5 % der Erkrankten vor. Es kann sich ein **septischer Verlauf** mit Abszessbildungen (septische Metastasen) in Knochen, Gelenken und anderen Organen entwickeln, der insbesondere bei Immunschwäche (Kleinkinder, alte Menschen, immunsuppressive Therapie, HIV-Infektion) auftritt. Eine postinfektiöse **reaktive Arthritis** kann sich bei disponierten Patienten entwickeln.

Komplikationen: Auf Zeichen der **Exsikkose** ist zu achten. **Bakteriämien** sind selten, ein **septischer Verlauf** mit Abszessbildungen in Knochen, Gelenken und anderen Organen ist möglich. Eine postinfektiöse **reaktive Arthritis** kann sich bei disponierten Patienten entwickeln.

Diagnostik: Eine Unterscheidung der Salmonellen-Enteritis von anderen bakteriellen Durchfallerregern (z. B. Campylobacter) ist nur durch die Kultur möglich. Entscheidend sind **mikrobiologische Untersuchungen von Stuhlproben**. Bei septischem Verlauf oder bekannter Immunschwäche ist zusätzlich die Abnahme von **Blutkulturen** indiziert.
Das allgemeine Labor ist nicht wegweisend. Im Blutbild findet sich eine mäßige Leukozytose mit Linksverschiebung. **Zeichen der Exsikkose** im Labor sind: ansteigender Hämatokrit und ansteigendes Kreatinin.

Diagnostik: Entscheidend sind **mikrobiologische Untersuchungen von Stuhlproben**, bei septischem Verlauf oder bekannter Immunschwäche sind **Blutkulturen** indiziert.

Das allgemeine Labor ist nicht wegweisend. Unbedingt ist auf **Zeichen der Exsikkose** zu achten (Kreatinin ↑, Hämatokrit ↑).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei in der Bildgebung nachweisbaren Herdbefunden sollte eine Punktion erfolgen. Serologische Befunde sind nicht aussagekräftig.

Therapie: Ausreichender **Ersatz von Wasser und Elektrolyten** bei starkem Flüssigkeitsverlust.

Therapie: Ein ausreichender **Ersatz von Wasser und Elektrolyten** steht bei starkem Flüssigkeitsverlust an erster Stelle. Die zu ersetzende Menge richtet sich nach dem enteralen Verlust. Ist oraler Flüssigkeitsersatz nicht möglich, muss dieser intravenös erfolgen.

▶ Merke.

▶ Merke. Die beste Vermeidung von Todesfällen ist eine **Exsikkoseprophylaxe** durch frühzeitigen und ausreichenden Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten.

Eine **Antibiotikatherapie** (Cephalosporine der 3. Generation, Amoxicillin, Cotrimoxazol, Chinolone) ist nur **bei Risikopatienten** und bei **septischem Verlauf** indiziert.

Eine **Antibiotikatherapie** ist in der Regel **nicht indiziert**, da sie die Ausscheidungsdauer für Enteritis-Salmonellen verlängern kann. Erforderlich sind Antibiotika **bei Risikopatienten** und bei **septischem Verlauf**. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit vom Ergebnis der Resistenztestung mit Cephalosporinen der 3. Generation, Ampicillin, Cotrimoxazol oder Chinolonen (nicht bei Kindern).

Bei Abszessen gezielte **Punktion** mit **Dränage** und **Spülung**.

Bei Nachweis von Abszessen ist die gezielte **Punktion** mit **Dränage** und **Spülung** bei gleichzeitiger systemischer resistenzgerechter Antibiotikatherapie erforderlich.

Prophylaxe: primäre Prävention: Unterbrechung der Kette **Nahrungsmittel → Mensch**. Dies umfasst Tierhaltung/-ernährung, Verarbeitung, Transport, Verkauf und Zubereitung.

Prophylaxe: Die primäre Prävention beginnt bei der Tierhaltung und -ernährung. Die Verarbeitung, der Transport, der Verkauf und die Zubereitung von Lebensmitteln aus Tierprodukten sollten unter strenger Hygiene erfolgen.

▶ Merke.

▶ Merke.

- Salmonellen vermehren sich im Temperaturbereich von 10–47 °C, eine sichere Abtötung erfolgt bei Temperaturen über 70 °C für mindestens 10 Minuten.
- Eier und Eiprodukte, rohe Fleisch- und Wurstwaren, Seetiere stets im Kühlschrank aufbewahren.
- Speisen nicht längerfristig warm halten (unter 60 °C).
- Auftauwasser von Geflügel und Wild separat auffangen und entsorgen.

Für die Wiederzulassung zu beruflichen Tätigkeiten im Lebensmittelbereich ist der Nachweis **negativer Stuhlkulturen** erforderlich.

Im Erkrankungsfall ist keine Isolierung des Patienten vorgeschrieben, jedoch die Benutzung einer eigenen Toilette. Für die Wiederzulassung zu beruflichen Tätigkeiten im Lebensmittelbereich ist der Nachweis von **negativen Stuhlkulturen** erforderlich.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis. Namentliche Meldepflicht nach § 6 besteht, wenn die betroffene Person Umgang mit Lebensmitteln hat oder zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 72-jähriger Patient, bei dem seit 15 Jahren eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung bekannt war, erkrankte nach Verzehr eines 2 Tage zuvor zubereiteten Geflügelsalates 2 Tage später mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich in den folgenden 2 Tagen. Bei hausärztlicher Konsultation konnten außer dem bekannten Befund einer obstruktiven Lungenerkrankung keine weiteren wegweisenden Befunde erhoben werden. Durchfälle bestanden nicht, die Darmgeräusche waren unauffällig. Unter der Annahme einer bakteriell bedingten Exazerbation der Grunderkrankung wurde eine Therapie mit Doxycyclin begonnen. Die Dauertherapie mit inhalativem Sympathomimetikum, einem Theophyllinpräparat und 5 mg Prednison oral wurde beibehalten.
2 Tage später musste wegen anhaltenden Fiebers, Exsikkose und zunehmender Verwirrtheit die stationäre Einweisung erfolgen. Bei Aufnahme war der Patient kaum noch ansprechbar, deutlich exsikkiert und hypoton. Das Kreatinin im Serum betrug 9,6 mg/dl. Es entwickelte sich trotz sofortiger, der Nierenfunktion angepasster breiter Antibiotikatherapie ein septischer Schock, der Patient verstarb innerhalb von 24 Stunden. 2 Tage später traf der Sputumbefund mit Nachweis von tetrazyklinresistenten S. typhimurium ein.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 22-jähriger Patient mit Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention bei bekannten Zystennieren verspürte aus völligem Wohlbefinden linkseitigen Flankenschmerz, der nicht bewegungsabhängig war. Die Ultraschalluntersuchung ergab die bekannten Nierenzysten, von denen eine größere auf der linken Seite ein jetzt im Gegensatz zu den anderen Zysten inhomogenes Echomuster aufwies. Durchfall hatte anamnestisch in den letzten Wochen nicht bestanden, die Körpertemperatur war normal, alle Labordaten lagen im Bereich des von früher her Bekannten. Die Punktion der Zyste ergab rahmigen Inhalt, mikrobiologisch S. Panama. Im Stuhl waren keine Salmonellen nachweisbar. Nach erneuter Punktion mit Spülung und oraler Behandlung mit einem Chinolon (Ciprofloxacin) über 4 Wochen normalisierte sich der Befund. (In diesem Fall kam es also, nach länger zurückliegender blander Salmonellen-Enteritis mit dem Erreger S. Panama, zu einer Erregerpersistenz in den Nierenzysten, die dort der körpereigenen Abwehr entgingen.)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.22 Shigellen-Ruhr

▶ Definition. Die Shigellen-Ruhr (Tab. **J-4.28**) ist eine weltweit vorkommende bakterielle Darminfektion mit Durchfallepisoden unterschiedlicher Schweregrade.

▶ Definition.

☰ J-4.28 Shigellen-Ruhr

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Mensch	fäkal/oral	Durchfall mit Schleim- und Blutbeimengung Tenesmen	reaktive Arthritis hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	Stuhl	Ciprofloxacin	Händehygiene nur Gekochtes, Gebratenes verzehren

Epidemiologie und Pathogenese: Für **Shigellen** (S. dysenteriae, S. boydii, S. flexneri und S. sonnei) ist der Mensch das einzige Erregerreservoir. In Europa dominieren die klinisch milderen Varianten S. sonnei, seltener S. flexneri. Der hoch pathogene Stamm S. dysenteriae (produziert Shiga-Toxin) kommt vor allem in den Tropen und Subtropen vor. Die Mehrzahl der in Deutschland gemeldeten Infektionen wurde im Ausland erworben.

Ausscheider kontaminieren Wasser und Lebensmittel, auch die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist bei engem Kontakt möglich. Schon **geringe Erregermengen** von wenigen hundert Shigellen können eine Erkrankung auslösen. Auch Fliegen können die Erreger von Fäkalien auf Lebensmittel übertragen.

Nach oraler Aufnahme vermehren sich die Shigellen im Darm rasant. Mehrere Millionen Keime pro ml Stuhl sind die Regel bei typischem Krankheitsbild. Die Shigellen dringen in die oberflächliche Dickdarmwandschicht ein. Bei der Krankheitsentstehung spielen Toxine eine zentrale Rolle. Das klassische **Shiga-Toxin** hat neuro-, entero- und zytotoxische Effekte; es verursacht **Entzündungen mit Epitheldefekten** und kann ein **hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)** auslösen. Ein adenylatzyklasestimulierendes **Enterotoxin** wird ebenfalls gebildet und gelangt in das Epithel des Dünndarms, in der Folge kommt es zu **wässrigen Durchfällen**. Bakteriämien kommen nicht vor.

Epidemiologie und Pathogenese: Für **Shigellen** (S. dysenteriae, S. boydii, S. flexneri und S. sonnei) ist der Mensch das Erregerreservoir.

Ausscheider kontaminieren Wasser und Lebensmittel, auch eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. Schon **geringe Erregermengen** können eine Erkrankung auslösen.
Shigellen dringen in die Dickdarmwand ein und führen zu **zytotoxin**bedingten **Entzündungen mit Epitheldefekten**;auch die Auslösung eines **HUS** ist möglich. Ein adenylatzyklasestimulierendes **Enterotoxin** führt im **Dünndarm** zu **wässrigen Durchfällen.** Keine Bakteriämie.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 1–5 Tage. Sie scheint von der Erregermenge abhängig zu sein, da bei hoher Dosis auch nur 12 Stunden zwischen Aufnahme und Krankheitsbeginn liegen können. Häufig verläuft die Infektion als unspezifische Enteritis (**wässrige Durchfälle**), bisweilen nur mit geringen weiteren Symptomen wie Fieber und Muskelschmerzen. Einen typischen **Fieberverlauf** gibt es nicht, Fieberfreiheit ist genauso möglich wie Temperaturen von 39 °C. Bei schwererem Verlauf treten nach den Enteritiszeichen rechtsseitige **Bauchschmerzen** als weiteres Symptom auf.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 1–5 Tage. Häufig bestehen nur **wässrige Durchfälle**, manchmal mit Fieber und Muskelschmerzen. Bei schwererem Verlauf treten zunächst rechtsseitige **Bauchschmerzen** auf.

▶ Merke. Akute Appendizitis ist eine häufige Fehldiagnose!

▶ Merke.

An typischen Befunden finden sich nach wenigen Tagen in immer kürzeren Abständen auftretende, kurz vor der Defäkation besonders quälende Schmerzen (= **Tenesmen**). Der Stuhl ist jetzt nicht mehr voluminös, weist aber Beimengungen von **Blut und Schleim** auf. Das Colon descendens ist als schmerzhafter, walzenförmiger Strang zu tasten; in der Koloskopie können sich ein Ödem, Hyperämie, kleine Hämorrhagien und fokale Ulzerationen zeigen (im Extremfall kommt es zur Kolonperforation).

Im weiteren Verlauf sind schmerzhafte Stuhlentleerungen (**Tenesmen**) typisch. Beimengungen von **Blut und Schleim** sind möglich. Das Colon descendens ist als schmerzhafter, walzenförmiger Strang zu tasten; koloskopisch können Ulzerationen erkennbar sein.

Komplikationen: Infektionen mit S. dysenteriae können zu einem **hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS)** führen. **Reaktive Arthritis** oder **Reiter-Syndrom** sind seltene Spätkomplikationen bei disponierten Patienten.

Komplikationen: Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) (nur S. dysenteriae). **Reaktive Arthritis** oder **Reiter-Syndrom** sind möglich.

Diagnostik: Im Nativpräparat sind massenhaft Leukozyten im Stuhl nachweisbar. Der **Shigellennachweis im Stuhl** ist das Routineverfahren (Infektiosität besteht, solange Shigellen mit dem Stuhl ausgeschieden werden). Zu beachten ist, dass Shigellen empfindlich gegen Kälte und Austrocknung sind; daher sollten lange Transportzeiten vermieden werden und die erforderlichen frischen Stuhlproben auf kurzem Weg ins Labor gebracht werden.

Bei negativem Stuhlbefund, aber starkem klinischem Verdacht, kann im Rahmen einer **Koloskopie** aus den Randgebieten eines Ulkus eine **Probe** entnommen werden. Diese ist möglichst direkt auf ein Kulturmedium zu übertragen.

Diagnostik: Der **Shigellennachweis im Stuhl** (3 Proben) ist das Routineverfahren. Möglichst kurze Transportzeit einhalten!

Bei negativem Stuhlbefund ist bei **Koloskopie** die Entnahme einer **Probe** aus dem Rand eines Ulkus erfolgreicher.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes.

Mittel der Wahl ist **Ciprofloxacin**. Nach Erhalt des **Antibiogramms** muss die Therapie ggf. umgestellt werden.

Prophylaxe: Die Shigellen-Ruhr ist eine Folge mangelnder Hygiene. Wichtig sind neben der persönlichen Hygiene die Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene sowie die Fliegenbekämpfung.

Im Krankenhaus sollten die Patienten isoliert werden. Nach Ende der Therapie muss die Shigellen-Ausscheidung überprüft werden.

Therapie: Oraler oder parenteraler Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Diese Therapiemaßnahme ist bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ggf. ausreichend.
Bei schwerer Symptomatik verkürzt die antibiotische Therapie die Dauer der Erkrankung. Mittel der Wahl ist **Ciprofloxacin**, als Alternative ist eine Behandlung mit Azithromycin möglich. Aufgrund der durch Plasmide übertragenen Antibiotikaresistenzen sollte eine Resistenztestung durchgeführt werden.

Prophylaxe: Die Shigellen-Ruhr ist eine Folge mangelnder Hygiene. Wichtig sind neben der persönlichen Hygiene die Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene sowie die Fliegenbekämpfung. Bei Aufenthalt unter Bedingungen mit schlechtem hygienischem Standard sollten regelmäßig die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden. Es sollte nur sicheres Wasser verwendet werden (abgefüllt, gekocht oder gefiltert). Auf rohe Salate, ungekochte Speisen und ungeschältes Obst sollte verzichtet werden.
Im Krankenhaus sollten die Patienten isoliert und die für Darminfektionen geltenden Hygienevorschriften beachtet werden. Nach Ende der Therapie muss die Shigellen-Ausscheidung überprüft werden. Erkrankte oder Ausscheider dürfen nicht in der Lebensmittelherstellung oder -zubereitung beschäftigt werden und dürfen Gemeinschaftseinrichtungen nicht besuchen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.
Namentliche Meldepflicht nach § 6 besteht, wenn die betroffene Person Umgang mit Lebensmitteln hat oder zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten.

4.23 Staphylococcus-aureus-Infektion

4.23 Staphylococcus-aureus-Infektion

▶ Definition.

▶ Definition. Staphylococcus aureus (Tab. **J-4.29**) ist ein grampositiver bakterieller Erreger **lokaler** und **septischer Allgemeininfektionen** sowie spezifischer **toxinvermittelter Krankheitsbilder**.

J-4.29 Staphylococcus aureus

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Haut Schleimhaut	Schmierinfektion, Verletzung, i. v. Drogenabusus	Impetigo bullosa Furunkel (Abb. **J-4.13a**) Abszesse Lymphangitis	Osteomyelitis Pneumonie Endokarditis Sepsis Toxic-Shock-Syndrome Lyell-Syndrom	Abstrich Kultur	chirurgisch Antibiotika	Hygiene
Nahrungsmittel	oral	Durchfall	Erbrechen Exsikkose	entfällt	Wasser Elektrolyte	

Epidemiologie und Pathogenese: Bei vielen Menschen ist eine Besiedelung mit Staphylococcus aureus auf Haut und Schleimhaut nachzuweisen.

Epidemiologie und Pathogenese: Bei vielen Menschen ist eine Besiedelung mit Staphylococcus aureus auf Haut und Schleimhaut nachzuweisen, besonders bei Diabetikern, Dialysepatienten und i. v. Drogenabhängigen. Von hier aus können die Erreger andere Menschen besiedeln. Ausbrüche von Staphylokokkeninfektionen sind beim Auftreten neuer teilresistenter Stämme **MRSA** (**m**ethicillin**r**esistente **S**taphylococcus-**a**ureus-Stämme) z. B. im Krankenhaus möglich.
Die von S. aureus ausgelösten Erkrankungen lassen sich in **lokalisierte** oder **generalisierte pyrogene Infektionen** und **toxinvermittelte** Infektionen einteilen (Tab. **J-4.30**).

J-4.30 Staphylokokken-Erkrankungen

lokalisierte oder generalisierte pyogene Infektionen	▪ Haut- und Wundinfektionen mit Lymphangitis/Lymphadenitis (z. B. Mastitis puerperalis) ▪ Sepsis mit Absiedlung in alle Organe, Schocksymptome
toxinvermittelte Erkrankungen	▪ Toxic-Shock-Syndrome ▪ toxische Enteritis

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Staphylokokken können durch Hautverletzungen eindringen und zu **Haut- und Wundinfektionen** (Impetigo, eitrige Hautveränderungen) mit Lymphangitis/Lymphadenitis führen. Eine direkte **lokale** oder **hämatogene Ausbreitung** in die Tiefe (Muskulatur, Knochen oder Gelenke) ist möglich. Bei Eindringen in die Blutbahn kann es zur **Sepsis** mit Absiedlung in alle Organe kommen. Schocksymptome sind bei allen Ausbreitungswegen möglich.

Staphylokokken können zu **Hautinfektionen** (mit Lymphangitis/-adenitis) führen. Eine direkte **lokale** oder**hämatogene Ausbreitung** ist möglich. Bei Eindringen in die Blutbahn kann es zur **Sepsis** kommen.

Einige Staphylokokkenstämme produzieren **Toxine**, die entweder eine **toxische Epidermolyse** oder das **Toxic-Shock-Syndrome** (Staphylokokken-Scharlach) auslösen. Sind Nahrungsmittel durch Staphylokokken kontaminiert, entstehen unter ungünstigen Umständen hohe Toxinmengen, die oral aufgenommen Erbrechen oder Durchfall auslösen (**toxische Enteritis**).

Einige Staphylokokken produzieren **Toxine**, die eine **toxische Epidermolyse** oder das **Toxic-Shock-Syndrome** auslösen. Mit Staphylokokkentoxin kontaminierte Nahrungsmittel können zu **toxischer Enteritis** führen.

Klinik: Die Inkubationszeit der **toxischen Enteritis** beträgt nur 2–3, maximal 6 Stunden. Zu Beginn treten **Übelkeit** und **Erbrechen** auf, gefolgt von **heftigen Bauchkrämpfen** mit massiven, wässrigen **Durchfällen**. Zu Fieber kommt es nicht. Durch den massiven Flüssigkeitsverlust in kurzer Zeit ist ein Kreislaufkollaps möglich.

Das Ausmaß der **lokalen Reaktion** hängt von den Begleiterkrankungen ab. Beim Gesunden entwickeln sich **Furunkel**, **Karbunkel** oder **Rötungen** z. B. an Einstichstellen von Infusionskanülen, die meist ohne weitere Maßnahmen nach Inzision oder nach Entfernen des Fremdmaterials abheilen. Insbesondere bei Defekten der Immunabwehr (Diabetes, Niereninsuffizienz, i. v. Drogenabusus) bzw. dem Panton-Valentine-Leukozidin-(PVL)Pathogenitätsfaktor sind ausgedehnte **Weichteilinfiltrate** unter Umständen bis in die Muskulatur, Knochen und Gelenke möglich. Bei schlechter Mundpflege schwerkranker Patienten kann auch eine **eitrige Parotitis** auftreten. Bei Druck auf die geschwollene, schmerzhafte Speicheldrüse tritt hellgelber Eiter aus dem Ausführungsgang (in Höhe des 2. Molaren).

Klinik: Die **toxische Enteritis** beginnt 2–3, maximal 6 Stunden nach Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel mit **heftigen Bauchkrämpfen**, Übelkeit und Erbrechen gefolgt von massiven, wässrigen **Durchfällen**. **Lokale Reaktionen** sind **Furunkel**, **Karbunkel** und **Rötung**. Besonders bei Defekten der Immunabwehr bzw. speziellen PVL-Pathogenitätsfaktoren sind ausgedehnte **Weichteilinfiltrate** bis in die Muskulatur, Knochen und Gelenke möglich. Bei schlechter Mundpflege schwerkranker Patienten kann auch eine **Parotitis** auftreten.

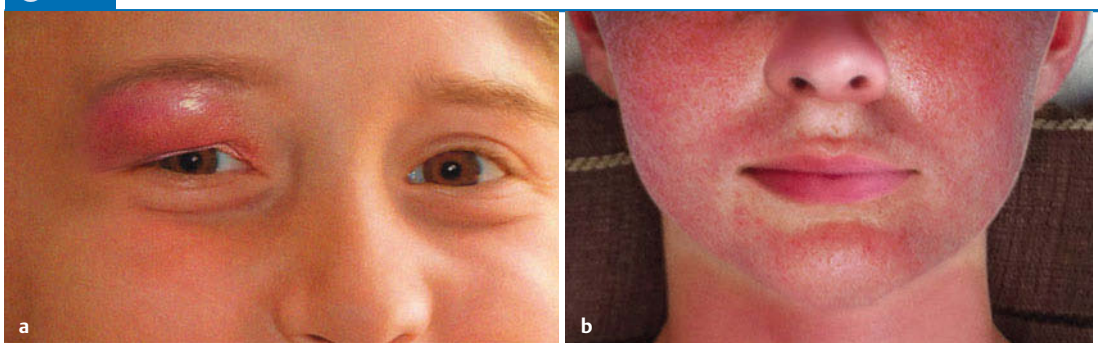
Das **Toxic-Shock-Syndrome** zeigt ein scharlachähnliches Bild mit **ödematösem Gesichtserythem** und **perioraler Blässe** (Abb. **J-4.13b**), die Angina fehlt jedoch. Risikofaktoren stellen unter anderem Wundinfektionen dar. Plötzliches **Fieber**, heftige **Durchfälle**, Stupor und Kreislaufkollaps evtl. mit Nierenversagen sind bei ausgeprägten Fällen zu beobachten. Später kommt es zu einem feinfleckigen **Exanthem** an Stamm und Extremitäten. In der Heilungsphase tritt die typische **feinlamelläre Schuppung** der Hände und Füße auf.

Das **Toxic-Shock-Syndrome** zeigt ein **Gesichtserythem** mit perioraler Blässe (Abb. **J-4.13b**), **Fieber**, **Durchfällen**, Kreislaufkollaps evtl. mit Nierenversagen, später ein feinfleckiges **Exanthem** und **feinlamellärer Schuppung** der Hände und Füße.

Der **septische Verlauf** ist häufig foudroyant und folgt den Gesetzen der Septikämie. Er fällt im Röntgen-Thorax durch fleckförmige, weiche Infiltrate auf. Die Letalität ist hoch.

Der **septische Verlauf** ist foudroyant.

J-4.13 Furunkel (a) und Toxic-Shock-Syndrome (Staphylokokken-Scharlach) (b)



a Furunkel des rechten Oberlides. (aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)
b Ödematöses Gesichtserythem mit perioraler Blässe.

Diagnostik: Häufig bestehen eine **Leukozytose** mit Linksverschiebung sowie pathologische **BSG**- und **CRP**-Werte.

Oberflächliche Infektionen (Furunkel, Karbunkel) sind vom Aspekt her eindeutig. Bei Mitbeteiligung von tieferen Schichten können **bildgebende Verfahren** (Sonografie, Knochenszintigramm, CT) weiterführen. Entscheidend ist der **Nachweis des Erregers** im Punktat, intraoperativ gewonnenen Material, in der Blutkultur, in Abstrichen am Infektionsort oder nasal (als Zeichen einer Kolonisierung), jeweils mit Resistenzbestimmung. Mittels Nachweis des PVL-Pathogenitätsfaktors können besonders virulente S.-aureus-Stämme identifiziert werden. Bei toxinvermittelten Krankheitsbildern ist der **Toxinnachweis** möglich, bei Enteritis aber verzichtbar.

Diagnostik: Leukozytose mit Linksverschiebung, pathologische **BSG**- und **CRP**-Werte.

Oberflächliche Infektionen (Furunkel, Karbunkel) sind vom klinischen Aspekt her eindeutig. Bei Mitbeteiligung tieferer Schichten führen **bildgebende Verfahren** weiter. Entscheidend ist der **Nachweis des Erregers** in der Blutkultur, im Punktat oder Abstrich vom Infektionsort oder nasal, mit Resistenzbestimmung. Ggf. PVL-Pathogenitätsfaktorbestimmung sowie **Toxinnachweis**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei **lokaler** Infektion **chirurgische Abszessdränage**. Wirksam sind meist **Antibiotika** wie Flucloxacillin, Cephalosporine der 1. Generation, Clindamycin und Amoxicillin/Clavulansäure. Bei **MRSA** Vancomycin oder Linezolid. Neben antiseptischen Maßnahmen (Besiedelung der Haut) wird nasal Mupirocin angewandt.
Bei **toxischer Enteritis** steht der **Volumenersatz** im Vordergrund. Bei schwerem Verlauf ist eine intensivmedizinische Betreuung obligat.

Prophylaxe: Hygiene, besonders im Krankenhaus mit Überwachung der Erreger- und Resistenzsituation. Routinemäßiges MRSA-Eingangs-Screening sowie evtl. nötige Isolierung und Sanierung bei stationärer Aufnahme von Risikopatienten. Wichtig ist ein kontrollierter Umgang mit Antibiotika.

Therapie: Für alle **lokalisierten** Infektionen gilt: „ubi pus, ibi evacua" (**chirurgische Abszessdränage**). Bei schwereren Infektionen und bei Abwehrschwäche ist der begleitende Einsatz wirksamer **Antibiotika** ratsam. Neben β-**Laktamase-stabilen Penicillinen** (z. B. Flucloxacillin) werden Cephalosporine der 1. Generation, Clindamycin und Amoxicillin/Clavulansäure verwendet. Bei **MRSA** kommt Vancomycin oder Linezolid zum Einsatz. Zur Sanierung einer Hautbesiedelung werden antiseptische Lösungen bzw. Mupirocin als Nasensalbe verwendet.
Bei **toxischer Enteritis** steht der **Volumenersatz** im Vordergrund. Bei schwerem Verlauf ist eine intensivmedizinische Betreuung obligat. Beim Toxic-Shock-Syndrome (Staphylokokken-Scharlach) ist ebenfalls eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich.

Prophylaxe: Eine Impfung ist nicht möglich. Eine frühzeitige Erkennung lokaler Probleme (Verweilkanülen) und u. U. chirurgische Interventionen sind wirksam. Bei stationärer Aufnahme von Risikopatienten ist ein routinemäßiges MRSA-Eingangs-Screening mit evtl. nötigen Isolierungs- und Sanierungsmaßnahmen in Betracht zu ziehen. **Krankenhaushygiene** mit Überwachung der Erreger- und Resistenzsituation ist entscheidend, um Epidemien zu vermeiden. Wichtig ist ein kontrollierter Umgang mit Antibiotika.

Meldepflicht: MRSA: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis im Blut oder Liquor.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 48-jährige Frau entwickelte 7 Tage nach abdominaler Hysterektomie abendliche Fieberschübe bis 38,5 °C. 2 Tage später wurde sie bewusstlos in der Toilette aufgefunden. Der Blutdruck betrug 80/40 mmHg, der Puls 110/min. Nach Verlegung in die Medizinische Klinik und ausreichender Substitution von Flüssigkeit klarte die noch fiebernde Patientin auf und berichtete von heftigen Durchfällen in den letzten 12 Stunden. Abgenommene Blutkulturen waren steril, die Leukozytenzahl nur gering erhöht. Zeichen der Hämokonzentration fehlten, da durch den höheren intraoperativen Blutverlust eine Anämie bestanden hatte. Die Wundverhältnisse waren reizlos. Am nächsten Tag war die Patientin bei weiterer oraler Flüssigkeitszufuhr beschwerdefrei.
2 Tage später trat aus der zuvor reizlosen Narbe Eiter aus, in dem Staphylococcus aureus der Phagengruppe I isoliert wurde. Nach lokaler Wundbehandlung erfolgte die reizlose Abheilung.
Am 9. Tag nach Fieberbeginn trat eine feinlamelläre Schuppung an Händen und Füßen auf, sie bestätigte die Annahme eines Toxic-Shock-Syndroms.

4.24 Streptokokken-Infektionen

4.24 Streptokokken-Infektionen

▶ Definition.

▶ Definition. Die grampositiven Streptokokken (Tab. **J-4.31**) können typische Krankheitsbilder der oberen Atemwege und der Haut (Tonsillitis/Pharyngitis, Scharlach, Erysipel, Impetigo) auslösen sowie Ursache einer Sepsis und postinfektiöser Komplikationen sein.

J-4.31 Streptokokken

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Haut	Verletzung	Erysipel Impetigo contagiosa	Nekrotisierende Fasziitis	Abstrich	Penicillin	bei Folgeerkrankungen: langfristig Penicillin
Rachen	aerogen	Angina Scharlach	Sepsis Toxisches-Schock-Syndrom (STSS) Folgeerkrankungen: ▪ akutes rheumatisches Fieber ▪ akute Glomerulonephritis	Serologie	Amoxycillin	
Darm Haut Schleimhaut Vagina	perkutan vor/während Geburt	häufig apathogen Sepsis (Neugeborene, chronisch Kranke)	Pneumonie Meningitis Osteomyelitis	Blutkultur	Penicillin Amoxycillin	peripartale Vorkehrungen, ggf. Antibiotikaprophylaxe

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: β-hämolysierende Streptokokken der **Gruppen A (S. pyogenes), C** und **G** besiedeln häufig den menschlichen Mund und Rachen, ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen. Eine Neubesiedlung kann zu lokaler Infektion wie **Tonsillitis/Pharyngitis (Streptokokken-Angina)**, **Erysipel** oder **Impetigo** führen. Hinsichtlich der Pathogenität sind verschiedene zelluläre Virulenzfaktoren (insbesondere M-Protein) von Bedeutung. Daneben werden die meisten Symptome durch sezernierte **Toxine** verursacht (z. B. Exanthem bei **Scharlach**).
Streptokokken der **Gruppe B** werden häufig als apathogene Besiedlung der Schleimhaut von Mund, Rachen, Darm oder Vagina gefunden. Sie haben besondere Bedeutung als Erreger der **Neugeborenen-Sepsis**, im Erwachsenenalter sind sie selten pathogen, können aber bei chronischen Krankheiten und bei pflegebedürftigen älteren Menschen zu Manifestationen führen.

Epidemiologie und Pathogenese: Streptokokken der **Gruppen A, C** und **G** sind häufig ohne Krankheitserscheinungen in Mund und Rachen zu finden. Neubesiedlung kann zu lokalen Infektionen wie **Angina**, **Erysipel** oder **Impetigo** führen. Neben der Bedeutung zellulärer Virulenzfaktoren werden die meisten Symptome durch sezernierte **Toxine** verursacht (z. B. Exanthem bei **Scharlach**). Streptokokken der **Gruppe B** haben besondere Bedeutung als Erreger der **Neugeborenen-Sepsis.**

► **Merke.** Alle Streptokokken können, ausgehend von einer lokalen Infektion, zu einer **Bakteriämie** und damit zur **Sepsis** führen. Nach Splenektomie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für eine foudroyant verlaufende Sepsis. B-Streptokokken besitzen, ähnlich wie Pneumokokken, eine besondere Affinität zu den Meningen.

► **Merke.**

Klinik: Ein häufig vorkommendes Krankheitsbild ist das **Erysipel** (Wundrose). Es geht meist von kleinen Hautverletzungen aus und ist häufig an den **Unterschenkeln**, selten am Arm oder im Gesicht lokalisiert. Es besteht eine flächenhafte, meist scharf begrenzte **Rötung der Haut** mit Schwellung und deutlicher Überwärmung (Abb. **J-4.14**), gelegentlich mit nach proximal gerichteten Ausläufern. Zentral können Bläschen oder größere Blasen entstehen. Gleichzeitigtreten **Fieber** und **schweres Krankheitsgefühl** bis zur Somnolenz auf. Nach einer **Eintrittspforte** ist zu suchen, oft finden sich ein Ekzem, eine Stauungsdermatitis oder Rhagaden der Haut wie z. B. bei Interdigitalmykose. **Rezidive** mit gleicher Lokalisation sind häufig. Die Erkrankung weist praktisch keine Kontagiosität auf.

Klinik: Das **Erysipel** tritt häufig an den Unterschenkeln, selten am Arm oder im Gesicht auf. Meist geht es von kleinen Hautverletzungen aus. Es bildet sich eine flächenhafte, scharf begrenzte **Rötung der Haut** mit deutlicher Überwärmung (Abb. **J-4.14**). **Fieber** und **schweres Krankheitsgefühl** können auftreten. Nach der **Eintrittspforte** ist zu suchen. **Rezidive** mit gleicher Lokalisation sind häufig. Es besteht keine Kontagiosität.

J-4.14 Erysipel



a Beginnendes Erysipel: Das erst nur mäßig ausgeprägte entzündliche Erythem zeigt noch keine wesentliche Schwellung.
b Fortgeschrittenes Erysipel: Scharf begrenzte Rötung und Schwellung im Bereich des Unterschenkels.

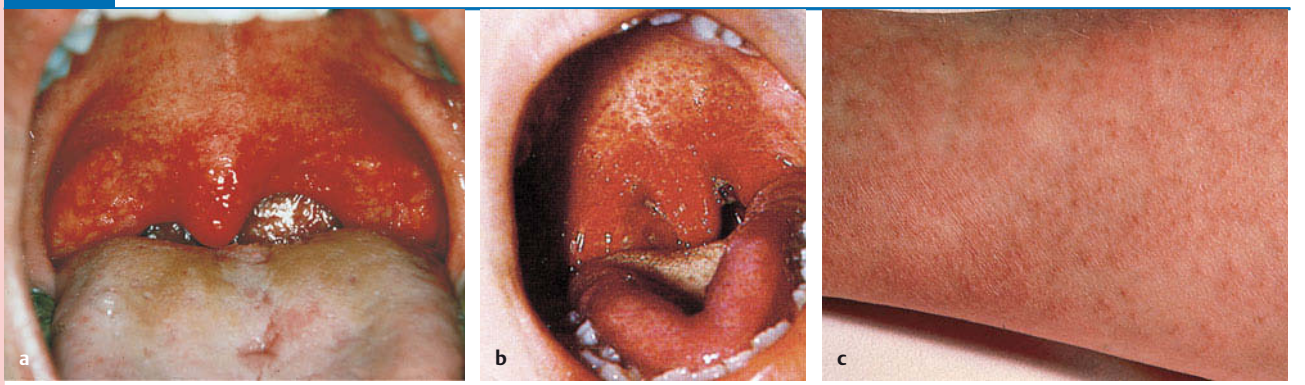
Streptokokken-Angina und **Scharlach** (Abb. **J-4.15**) sind vor allem im Kindesalter vorkommende, lokale Infektionen des Rachens mit **toxinbedingten** Allgemeinerscheinungen. Die Inkubationszeit beträgt 2–4 Tage. Die Erkrankung beginnt mit Kopfschmerzen, Schluckbeschwerden, Fieber über 39 °C und Erbrechen. Bauch- und Halsschmerzen sind anfangs uncharakteristisch. Es fehlen die für virale Infektionen typischen Zeichen wie Schnupfen, bellender Husten oder eine Konjunktivitis. Die Tonsillen sind geschwollen und dunkelrot, außerdem sind **weißliche Beläge** erkennbar. Die zervikalen Lymphknoten sind vergrößert und druckdolent. Das **Enanthem** tritt an Rachenhinterwand, weichem Gaumen und Uvula auf, gelegentlich sind punktförmige Blutungen zu sehen. Die Zunge ist bei Scharlach gelblich-weiß belegt, nach wenigen Tagen sieht man hypertrophierte Papillen durchscheinen (**Himbeerzunge**). Zusätzlich sichert das flächenhafte **Exanthem** mit perioraler Blässe die Diagnose.

Streptokokken-Angina und **Scharlach** (Abb. **J-4.15**) sind vor allem im Kindesalter vorkommende lokale Infektionen mit **toxinbedingten** Allgemeinerscheinungen. Meist besteht ein abrupter Beginn mit Halsschmerzen und Fieber (> 39 °C). Die Tonsillen sind dunkelrot mit **weißlichen Belägen**. Es findet sich ein **Enanthem** an Rachenhinterwand, weichem Gaumen und Uvula. Die zervikalen Lymphknoten sind vergrößert und druckdolent. Es fehlen Schnupfen, Husten oder eine Konjunktivitis. Das flächenhafte **Exanthem** mit perioraler Blässe sichert die klinische Diagnose eines Scharlachs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-4.15 Streptokokken-Angina und Scharlach



a Streptokokken-Pharyngitis: Hochrot-entzündliche Veränderungen der Pharynx-Schleimhaut, der Tonsillen und der Uvula. Auf den Tonsillen sind gelbe Stippchen zu erkennen, die Uvula ist stark ödematös aufgetrieben und die Entzündung greift auf den weichen Gaumen über.
b Scharlach-Enanthem: Rötung der Rachenhinterwand und Uvula. Die Zunge zeigt die typische Himbeerfärbung.
c Scharlach-Exanthem: Kleinfleckiges makulopapulöses Exanthem mit stecknadelkopfgroßen Papeln im Bereich der Extremitäten.

(KV118, Abb. 10, Abb. 15, Abb 11, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Komplikationen: Von der Angina können **Peritonsillarabszess**, **Sinusitis** und **Otitis media** ausgehen. **Streptokokken-Folgeerkrankungen** sind selten.

Diagnostik: Man findet BSG ↑, Leukozytose mit Linksverschiebung und Lymphopenie, CRP ↑. Bakteriologische Bestätigung mittels Rachenabstrich.
Beim **Erysipel** ist der direkte Nachweis nur sehr selten möglich. **Antikörpertiter** (ASL-O, Antistreptodornase, Antihyaluronidase) sind im Akutstadium ohne Bedeutung.

Bei septischem Verlauf: **Blutkulturen**.

Therapie: Streptokokken sind grundsätzlich **penicillinempfindlich**. Alternativ kommen Amoxicillin und Cephalosporine infrage. Zunehmende Makrolidresistenzen.

Prophylaxe: 24 h nach Beginn der Penicillintherapie ist keine Kontagiosität mehr anzunehmen. Langzeittherapie mit Penicillin bei Streptokokken-Folgeerkrankungen.

Komplikationen: Von der Streptokokken-Angina ausgehend können sich per continuitatem **Peritonsillarabszess**, **Sinusitis** und **Otitis media** entwickeln. **Streptokokken-Folgeerkrankungen** wie Arthritis, rheumatisches Fieber, Endokarditis und Glomerulonephritis sind heute selten.

Diagnostik: Man findet eine beschleunigte Blutsenkung, Leukozytose mit Linksverschiebung und Lymphopenie und ein erhöhtes CRP. Bei Pharyngitis ist ein bakteriologischer Nachweis (im Rachenabstrich) anzustreben.
Beim **Erysipel** ist der direkte Nachweis nur sehr selten möglich. Ansteigende **Antikörpertiter** für Antistreptolysin-O (ASL), Antistreptodornase oder Antihyaluronidase sind erst 2 Wochen nach Krankheitsbeginn signifikant und haben daher keine Bedeutung hinsichtlich der Therapie im Akutstadium. Sie sind aber von Wert bei V. a. **Streptokokken-Folgeerkrankung**.
Bei septischem Verlauf sind **Blutkulturen** erforderlich.

Therapie: Streptokokken sind grundsätzlich **penicillinempfindlich**. Bei Lokalinfektion ist Penicillin V p. o. ausreichend, bei schwerem Verlauf Penicillin G i. v. erforderlich. Alternativ kommen Amoxicillin und Cephalosporine infrage. Makrolid-Resistenzen werden zunehmend beobachtet

Prophylaxe: 24 Stunden nach Beginn der Penicillintherapie ist bei Streptokokken-Angina und Scharlach keine Kontagiosität mehr anzunehmen. Bei Streptokokken-Folgeerkrankungen ist die langfristige Behandlung mit Penicillin in niedriger Dosierung für ca. 1 Jahr durchzuführen (z. B. Penicillin V oral 1 Mega/d oder Depot-Penicillin alle 2–4 Wochen).

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 62-jährige Patientin war vor 3 Jahren an einem Mammakarzinom operiert und anschließend nachbestrahlt worden. Es bestand seither ein Lymphödem des Armes. Mitte April hatte sie, wie jedes Jahr, die Rosen in ihrem Garten zurückgeschnitten. Mitte Juni fühlte sie sich nicht mehr voll leistungsfähig, verspürte nachts vermehrtes Schwitzen. 7 Tage später bemerkte sie eine geringe Zunahme des Lymphödems und vermehrtes Druckgefühl im Arm. Daraufhin ließ sie sich verstärkt mit Lymphdränage behandeln.
1 Woche später trat Schüttelfrost auf, die Körpertemperatur betrug anschließend 40,2 °C. Bei Eintreffen in der Klinik war die Patientin somnolent, der Unterarm war bis zum Ellenbogen flammend gerötet, heiß und deutlich mehr als vorher geschwollen. Am Handrücken zeigte sich eine 2 mm lange reizlose, mit Schorf belegte Hautläsion. Bei den Laborwerten fanden sich eine mäßige Leukozytose und eine deutliche Beschleunigung der BSG. Alle anderen Werte waren unauffällig. In der Blutkultur ließen sich A-Streptokokken nachweisen. Am 2. Tag der Behandlung mit 3 × 5 Mega Penicillin G i. v. war die Patientin aufgeklart und fieberfrei. Der Arm war noch geschwollen, Rötung und Überwärmung waren rückläufig. Die Behandlung wurde ambulant noch für weitere 6 Wochen mit Penicillin V fortgesetzt. Nach 4 Monaten kam es erneut zu Schwellung, Schmerz und subfebrilen Temperaturen. Der sofortige Beginn mit Penicillin V brachte Besserung innerhalb von 2 Tagen. Auch diesmal wurde die Behandlung für 6 Wochen durchgeführt. Trotzdem kam es in den folgenden 2 Jahren noch zu zwei Rezidiven, die jedesmal auf Penicillin V ansprachen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.25 Syphilis

4.25 Syphilis

▶ Synonym. Lues

▶ Synonym.

▶ Definition. Die Syphilis (Tab. **J-4.32**) ist eine in Stadien ablaufende, zu den Geschlechtskrankheiten zählende Infektion durch das spiralförmige Bakterium **Treponema pallidum**.

▶ Definition.

J-4.32 Syphilis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Mensch	Geschlechtsverkehr transplazentar	schmerzloses Ulkus Hauterscheinungen	Neurosyphilis konnatale Infektion	Serologie	Penicillin	Kondom Partnerbehandlung Screening von Schwangeren

Epidemiologie und Pathogenese: Obwohl es effektive Methoden zur Vorbeugung und Behandlung der Syphilis gibt, kommt es weltweit jährlich zu ca. 5,6 Mio. Neuinfektionen, davon ca. 330 000 Fälle von konnataler Syphilis. In Deutschland sind die gemeldeten Fallzahlen zwischen 2001 und 2015 um mehr als das 4-Fache angestiegen.Die Zunahme geht fast ausschließlich auf Infektionen bei homosexuellen Männern zurück. Kaum verändert hat sich die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen (weniger als 10 % der gemeldeten Fälle). Zugrunde liegt eine Veränderung des sexuellen Risikoverhaltens.

Epidemiologie und Pathogenese: Jährlich kommt es weltweit zu ca. 12 Mio. Neuinfektionen, davon ca. 1 Mio. Fälle von konnataler Syphilis.

Die Übertragung erfolgt durch **sexuelle Kontakte**, bei Infektion der Mutter ist auch die **transplazentare Infektion** des Fötus möglich. Nach lokaler Vermehrung an der Eintrittspforte kommt es zu einer hämatogenen und lymphogenen Dissemination des Erregers.

Übertragungswege sind **sexuelle Kontakte** oder **transplazentare Infektion**.

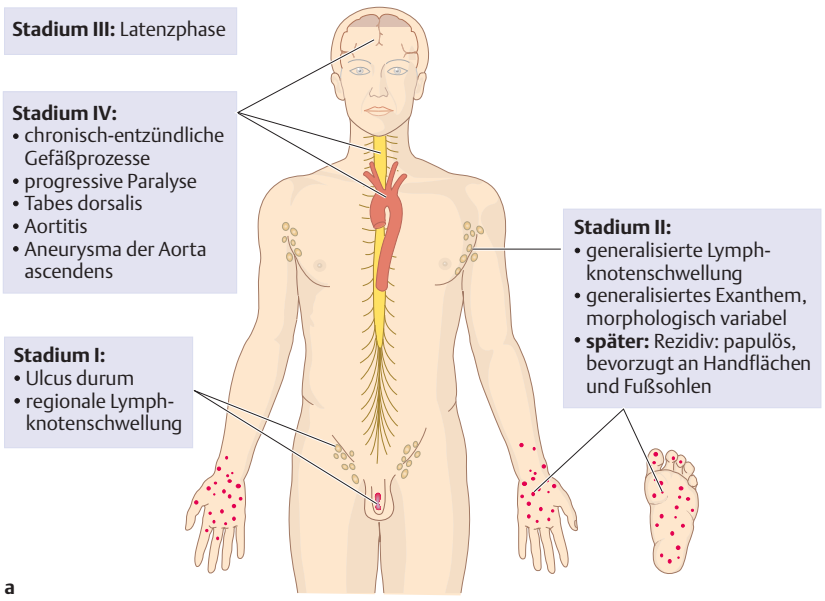
Klinik: Der klinische Verlauf wird in Stadien eingeteilt (Abb. **J-4.16**):
Die **Frühsyphilis** umfasst die primäre und sekundäre Syphilis, beide Stadien sind hoch ansteckend.

- **primäre Syphilis:** Nach einer Inkubationszeit von 2–4 Wochen bildet sich an der Eintrittspforte eine derbe Induration, aus der sich ein **schmerzloses Ulkus** entwickelt (Syn.: Primäraffekt, Ulcus durum, harter Schanker), gleichzeitig entsteht eine **regionale Lymphadenopathie**.

Klinik: (Abb. **J-4.16**):
Frühsyphilis:

- **primäre Syphilis:** schmerzloses Ulkus (**harter Schanker**) und regionale Lymphadenopathie.
- **sekundäre Syphilis:** Hautauschläge, Condylomata lata, generalisierte Lymphknotenschwellung.

J-4.16 Klinische Manifestation der Lues



a



b Große Primärläsion, Ulcus durum, **keine** entzündliche Umgebungsreaktion (Stadium I).



c Papulöses Exanthem (Stadium II).

a Klinische Manifestationen Früh- und Spätsyphilis.
b Große Primärläsion, Ulcus durum, **keine** entzündliche Umgebungsreaktion (Primäre Syphilis). (aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)
c Papulöses Exanthem (sekundäre Syphilis). (aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **sekundäre Syphilis:** Hier kommt es ca. 4–12 Wochen nach der Infektion zu einer hämatogenen und lymphogenen Streuung mit buntem klinischem Bild. Dazu gehören neben Fieber und Krankheitsgefühl **Hautauschläge** (Syphilide) mit Beteiligung von Hand- und Fußflächen, mottenfraßartiger Haarausfall, derbe Papeln in den Hautfalten (**Condylomata lata**) und eine generalisierte **Lymphknotenschwellung**.

Spätsyphilis (nach mehrjähriger Latenz): entzündliche Reaktion auf lokal persistierende Erreger : **Neurosyphilis**, destruierende granulomatöse Veränderungen (Gummen), kardiovaskuläre Syphilis.

Bei unbehandelter Syphilis kann es in ca. 25–40 % der Fälle nach mehrjähriger Latenz zu Spätfolgen kommen (**Spätsyphilis**). Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine chronische entzündliche Reaktion auf lokal persistierende Erreger (z. B. im ZNS). Zur Spätsyphilis gehören:

- **Neurosyphilis** mit chronischer Enzephalitis und Tabes dorsalis (einschießende Schmerzen und Sensibilitätsstörungen)
- destruierende, granulomatöse Veränderungen (Gummen)
- kardiovaskuläre Syphilis (Aortitis und Aneurysmen der Aorta ascendens).

Latente Syphilis: Antikörper nachweisbar, jedoch keine Symptome.

Bei der **latenten Syphilis** sind Antikörper nachweisbar, es bestehen jedoch keine Beschwerden.

▶ Merke.

▶ Merke. In den ersten beiden Stadien, insbesondere aber im Stadium I, besteht eine **hohe Kontagiosität!**

Diagnostik: Erregernachweis im Abstrich (primäre Syphilis).
Serologie: Als **Suchtest** werden spezifische Antikörper (**TPHA**) nachgewiesen. Unspezifische Lipoidantikörper (**VDRL**) dienen der Berurteilung der **Aktivität** und der Behandlungsbedürftigkeit.

Diagnostik: In der Frühphase ist ein **direkter Erregernachweis** im Abstrich (Ulkus oder Condylomata lata) durch Dunkelfeldmikroskopie oder direkten Immunfluoreszenztest möglich.
Serologie: Mit einem **Suchtest** (z. B. **TPHA-Test** = Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) werden **spezifische Antikörper** gegen Treponema pallidum nachgewiesen, bei positivem Befund erfolgt ein **Bestätigungstest** (**FTA-ABS-Test** = Treponema-pallidum-Antikörper-Absorptionstest). Spezifische Antikörper bleiben auch nach erfolgreicher Behandlung lebenslang nachweisbar. Bei HIV-Infizierten kann bei ausgeprägter Immunsuppression der Suchtest falsch-negativ ausfallen.
Der Nachweis **unspezifischer Lipoidantikörper** (z. B. VDRL, RPR) bzw. der Nachweis von spezifischen **IgM-Antikörpern** dient der Beurteilung der **Aktivität** und **Behandlungsbedürftigkeit**. Diese werden nach erfolgreicher Behandlung wieder negativ (Monate bis Jahre). Zur Diagnose von ZNS-Infektionen ist der Nachweis einer spezifischen lokalen Antikörpersynthese erforderlich (Liquor-Serum-Quotient).

Therapie: Penicillin ist das Mittel der Wahl. Bei Penicillinallergie: Doxycyclin, Azithromycin oder Ceftriaxon. Die durchgemachte Infektion hinterlässt **keine bleibende Immunität!**

Therapie: Die Therapie der Wahl ist die Gabe von lang wirksamem Benzathin-**Penicillin**, Resistenzen sind nicht bekannt. Im Frühstadium ist die einmalige intramuskuläre Gabe ausreichend. Als Folge der Bakteriolyse kann eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten. Bei Penicillinallergie kann auf Doxycyclin, Azithromycin oder Ceftriaxon ausgewichen werden. Bei Neurosyphilis sind für 4 Wochen hohe parenterale Dosen von Pencillin G erforderlich. Nach Behandlung sollten regelmäßige serologische Kontrollen erfolgen. Die durchgemachte Infektion hinterlässt **keine bleibende Immunität!**

Prophylaxe: Kondome, Syphilis-Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge. Sexualpartner sollten beraten und untersucht werden.

Prophylaxe: Kondome und Verzicht auf riskante Sexualpraktiken schützen vor der Infektion. Das Syphilis-Screening ist Teil der Schwangerschaftsvorsorge. Sexualpartner des Patienten sollten ebenfalls beraten und untersucht werden.

Meldepflicht: Nichtnamentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

4.26 Typhus und Paratyphus

4.26 Typhus und Paratyphus

▶ Definition.

▶ Definition. Typhus (= Typhus abdominalis) und Paratyphus (A, B, C) sind durch Salmonellen verursachte, septisch verlaufende bakterielle Infektionen (Tab. **J-4.33**).
Englische Bezeichnung: **Typhoid Fever**. Der englische Begriff „typhus“ bezeichnet das Fleckfieber.

J-4.33 Typhus und Paratyphus

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Mensch	fäkal-oral	Fieber Roseolen Somnolenz	Darmblutung Darmperforation Dauerausscheider	Blutkultur, später Stuhlkultur	Chinolone Ampicillin Cotrimoxazol	Impfung (nur gegen Typhus)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Erreger sind **Salmonellen** der Serovare **S. typhi** und **S. paratyphi** A, B und C. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir, im Gegensatz zu den enteritischen Salmonellen. Im Rahmen einer akuten Infektion werden die Erreger während der 2. Erkrankungshälfte und der Rekonvaleszenz vorübergehend im Stuhl ausgeschieden. Besondere Bedeutung kommt jedoch **asymptomatischen Dauerausscheidern** zu, die nach durchgemachter Infektion über Jahrzehnte ansteckend sein können.
Die Weltgesundheitsorganisation geht von über 25 Mio. Erkrankungen pro Jahr aus. In Deutschland werden pro Jahr ca. 60–90 Fälle gemeldet. Dabei handelt es sich fast ausschließlich um importierte Fälle, vor allem vom indischen Subkontinent.
Die Ansteckung erfolgt durch fäkal **kontaminiertes Trinkwasser** oder **Lebensmittel**. Die infektiöse Dosis ist kleiner als bei enteritischen Salmonellen. Nach Eindringen des Erregers in M-Zellen der Dünndarmschleimhaut durch bakteriell mediierte Endozytose kommt es in den Peyer-Plaques zur Aufnahme und Vermehrung in Makrophagen und in der Folge zur hämatogenen Streuung mit septischem Krankheitsbild. Erst im weiteren Verlauf erfolgt eine Rückbesiedlung des Darms mit abdominalen Symptomen. Das **Vi-Antigen** von S. typhi spielt eine Rolle bei der Verhinderung der komplementbedingten Lyse und der Phagozytose durch Granulozyten und trägt zur Entstehung von disseminierten Infektionen und Persistenz des Erregers bei.

Epidemiologie und Pathogenese: Erreger sind **Salmonellen** der Serovare **S. typhi** und **S. paratyphi** A, B und C. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. **Asymptomatische Dauerausscheider** können über Jahrzehnte ansteckend sein.
Die in Deutschland gemeldeten Fallzahlen sind gering, es handelt sich fast ausschließlich um importierte Fälle.

Die Ansteckung erfolgt durch **kontaminiertes Trinkwasser** oder **Lebensmittel**. Die infektiöse Dosis ist kleiner als bei enteritischen Salmonellen. Nach Invasion der Dünndarmschleimhaut kommt es zu hämatogener Streuung mit septischem Krankheitsbild, danach Rückbesiedlung des Darms mit abdominalen Symptomen. Das **Vi-Antigen** von S. typhi trägt zur Entstehung von disseminierten Infektionen und Persistenz des Erregers bei.

► **Merke.** Typhus ist keine Durchfallerkrankung.

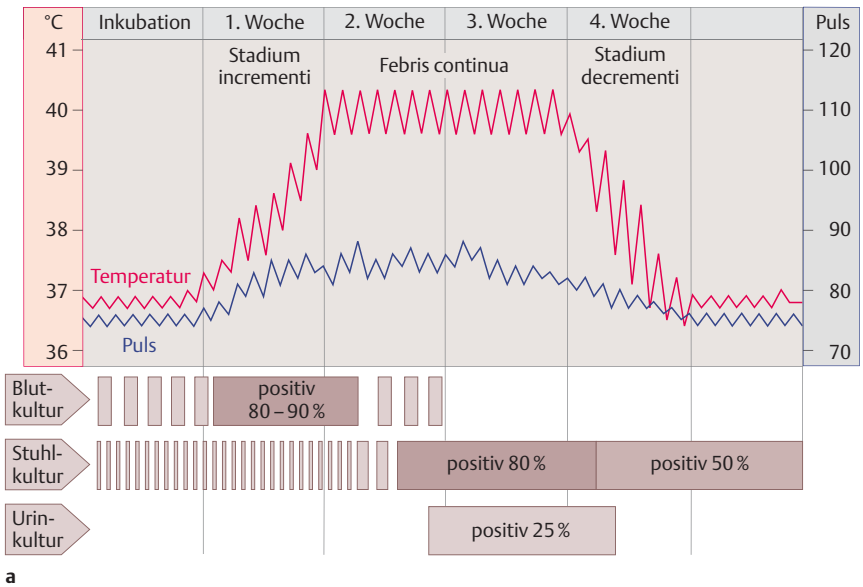
► **Merke.**

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen zeigen sich im **Prodromalstadium** uncharakteristische Symptome mit Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Krankheitsgefühl. Im **Stadium incrementi** kommt es innerhalb weniger Tage zum stufenförmigen Fieberanstieg (Abb. **J-4.17a**) bei zunehmendem Krankheitsgefühl mit Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen und Abdominalbeschwerden. Es folgt ein schweres septisches Krankheitsbild mit hohem Fieber (**Kontinua**). Häufig besteht ein trockener Reizhusten und Obstipation. Den psychischen Auffälligkeiten mit Apathie, Benommenheit und teilweise lebhaften Albträumen hat das Krankheitsbild seinen Namen zu verdanken (griech. typhos = Nebel). Es kann eine relative Bradykardie bestehen, die Zunge ist belegt mit ausgesparter Zungenspitze (W-förmig). Auf der Bauchhaut können hellrote, stecknadelkopfgroße **Roseolen** auftreten (Abb. **J-4.17b**).
Im **Stadium decrementi** geht das Fieber langsam zurück. Es kommt zu zunehmenden abdominalen Beschwerden mit Schmerzen, Meteorismus und „erbsbreiartigen" Durchfällen. Gefürchtet sind die im Stadium decrementi auftretenden **Komplikationen** mit Darmperforation, Peritonitis und Darmblutungen.

Klinik: Inkubationszeit von 1–3 Wochen.
Prodromalstadium: Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Krankheitsgefühl.
Stadium incrementi: stufenförmiger Fieberanstieg (Abb. **J-4.17a**), schweres septisches Krankheitsbild mit hohem Fieber (**Kontinua**), psychische Auffälligkeiten (Typhos = Nebel) und **Roseolen** der Bauchhaut (Abb. **J-4.17b**).
Stadium decrementi: Entfieberung, abdominale Beschwerden, „erbsbreiartige" Durchfälle.

Komplikationen im Stadium decrementi: Darmperforation, Peritonitis und Darmblutungen.

J-4.17 Typhus



a



b

a Fieberverlauf. (nach: Baenkler H. W. et al.: Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme; 2010)
b Roseolen. (KV, Dia 1/527a, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

In der Rekonvaleszenzphase auftretende subfebrile Temperaturen sind ein Hinweis auf ein mögliches Rezidiv. Nach überstandener Erkrankung scheiden 2–5 % der Infizierten dauerhaft Erreger aus. Die Erkrankung hinterlässt nur eine kurz dauernde Immunität.

Bei **Paratyphusinfektionen** zeigt sich ein ähnliches Krankheitsbild, allerdings ist der Verlauf abgemildert und von kürzerer Dauer, Komplikationen werden seltener beobachtet.

Bei **Paratyphusinfektionen** zeigt sich ein ähnliches Krankheitsbild, allerdings abgemilderter Verlauf, seltener Komplikationen.

Diagnostik: Bei länger anhaltendem Fieber ohne infektiösen Fokus sollte gezielt nach einer Typhusexposition gefragt werden. Blutbildveränderung mit Leukopenie, Linksverschiebung und Aneosinophilie sind im akuten Stadium unspezifische Hinweise auf eine mögliche Typhusinfektion.
Die Diagnose beruht auf dem **direkten Erregernachweis** in der **Blutkultur**, es sollten mindestens 3 Proben abgenommen werden. Im Stuhl sind Salmonellen erst in der 2. oder 3. Krankheitswoche nachweisbar.
Der Nachweis von Antikörpern (Widal-Test) ist wegen der unzureichenden Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik ungeeignet.

Diagnostik: Bei länger anhaltendem Fieber ohne infektiösen Fokus Typhusexposition erfragen. Unspezifische Hinweise im Labor sind Leukopenie, Linksverschiebung und Aneosinophilie.
Beweisend ist der **direkte Erregernachweis** in der **Blutkultur** (3 Proben). Salmonellen sind im Stuhl erst ab 2. oder 3. Krankheitswoche nachweisbar.
Der Nachweis von Antikörpern (Widal-Test) ist zur Diagnostik ungeeignet!

Therapie: Chinolone waren lange Zeit Mittel der Wahl, alternativ Ceftriaxon und Azithromycin. Wegen zunehmender Antibiotikaresistenzen sollte jedoch, wenn möglich, eine Resistenztestung erfolgen. Die Behandlung sollte über mindestens 7 Tage durchgeführt werden.
Während der stationären Behandlung ist eine Isolation der Patienten erforderlich. Nach Abschluss der antibiotischen Therapie erfolgt eine Nachuntersuchung durch das Gesundheitsamt. Eine Wiederzulassung zu Schulen und sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen erfolgt nach Vorliegen von 3 aufeinanderfolgenden negativen Stuhlbefunden. Bei Tätigkeit in der Lebensmittelverarbeitung können weitere Kontrollen erforderlich sein.

Therapie: Antibiotische Therapie nach Resistenztestung mit **Chinolonen** (alternativ Ceftriaxon oder Azithromycin).

Isolation während der stationären Behandlung. Nachuntersuchung durch das Gesundheitsamt

Prophylaxe: Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene spielen eine entscheidende Rolle bei der Prävention von Typhus- und Paratyphusinfektionen. Eine adäquate antibiotische Therapie kann die Dauerausscheidung verhindern.
Die zur Verfügung stehenden oralen und parenteralen **Impfstoffe** bieten nur einen begrenzten Schutz gegen Typhus und sind nicht gegen Paratyphus wirksam. Reisende sollten deshalb immer auf die Regeln der Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene hingewiesen werden.

Prophylaxe: Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene. Verhinderung von Dauerausscheidung durch antibiotische Therapie.

Prophylaktische **Schutzimpfung** vor Reisen in Endemiegebiete (kein 100 %iger Schutz).

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach § 7 bei Erregernachweis.

4.27 Yersiniosen

4.27 Yersiniosen

▶ Definition. Yersiniosen sind bakterielle Infektionen, die beim Menschen **Durchfall** (Y. entercolitica, Y. pseudotuberculosis) oder das septische Bild der **Pest** (Y. pestis) verursachen können (Tab. **J-4.34**).

▶ Definition.

J-4.34 Yersiniosen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Y. enterocolitica Y. pseudotuberculosis	Nahrungsmittel Milch Wasser	Durchfall Lymphadenitis mesenterica	Pseudoappendizitis Erythema nodosum Arthritis Morbus Reiter	Stuhlkultur Serologie	meist Spontanheilung evtl. Doxycyclin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin	Hygiene
Y. pestis Tropen (Ratte, Floh)	Flohbiss Inhalation	Sepsis	Bubonenpest Lungenpest	Lymphknotenaspirat	Doxycyclin Streptomycin	Hygiene Ratten-bekämpfung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Yersinien kommen weltweit vor, spielen jedoch besonders in den kühleren Ländern der nördlichen Hemisphäre eine Rolle als Durchfallerreger. **Yersinia enterocolitica** belegt unter den meldepflichtigen bakteriellen Darminfektionen in Deutschland derzeit den 3. Rang (nach Campylobacter und Salmonellen). Die Übertragung erfolgt am häufigsten durch kontaminierte **tierische Lebensmittel**. Zum Erregerreservoir gehören viele Wild- und Haustiere, besonders Schweine spielen eine wichtige Rolle. Y. enterocolitica kann sich auch bei Kühllagerung unter mikroanaeroben Bedingungen vermehren.
Ein wesentlicher **Virulenzfaktor** aller humanpathogenen Yersinienarten ist ein Proteintransportsystem, das den Bakterien ermöglicht, durch die Injektion von Proteinen Wirtszellen zu schädigen und sich der Phagozytose zu entziehen.
Y. pseudotuberculosis wird ebenfalls durch kontaminierte Nahrungsmittel oder Wasser auf den Menschen übertragen. Die Infektion führt zur Entzündung der **mesenterialen Lymphknoten,** besonders im Ileozökalbereich. Durchfälle sind seltener.
Bakteriämien kommen selten vor; bei Grunderkrankungen mit beeinträchtigter Makrophagenfunktion können sie schwer verlaufen.

Epidemiologie und Pathogenese: Yersinien spielen besonders in den kühleren Ländern der nördlichen Hemisphäre eine Rolle als Durchfallerreger.
Die Übertragung erfolgt am häufigsten durch kontaminierte **tierische Lebensmittel**. Y. enterocolitica kann sich auch bei Kühllagerung vermehren.
Durch spezifische **Virulenzfaktoren** werden Wirtszellen geschädigt und die Phagozytose verhindert.

Y. pseudotuberculosis wird ebenfalls durch kontaminierte Nahrungsmittel oder Wasser übertragen und verursacht eine **mesenteriale Lymphadenitis**.
Bakteriämien sind selten.

Klinik: Bei **Y.-enterocolitica-Infektionen** stehen nach einer Inkubationszeit von 2–7 Tagen **Durchfall**, leichtes Fieber und, besonders bei Kindern, **Bauchschmerzen** im Vordergrund, seltener Erbrechen. Diese Symptome verschwinden meist nach wenigen Tagen. Seltener sind zusätzlich Entzündung und Ulzerationen im terminalen Ileum und Kolon mit diffusem Schmerz im rechten Unterbauch (**Pseudoappendizitis**) und Blutbeimengungen im Stuhl. In schweren Fällen kann sich ein **toxisches Megakolon** entwickeln. Nach Bakteriämie kann es bei Grunderkrankungen mit beeinträchtigter Makrophagenfunktion (Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, Hämochromatose, hämolytische Anämien, Mangelernährung) ohne Durchfall zu Absiedelung und **Abszessbildung** in vielen Organen kommen. Die Mortalität ist dann sehr hoch.
Die **Y.-pseudotuberculosis-Infektion** verläuft invasiv mit Lymphadenitis im Mesenterialbereich. Sie macht sich als sog. **Pseudoappendizitis** (vorzugsweise im Kindesalter) durch Fieber sowie Schmerzen im rechten Mittel- und Unterbauch bemerkbar. Gelegentlich sind auch eine Pharyngitis und eine Mitbeteiligung zervikaler Lymphknoten zu finden.
Postinfektiöse Komplikationen sind bei Yersinien zu beobachten: **Erythema nodosum** (Abb. **J-4.18**), selten Reiter-Syndrom, Glomerulonephritis, Myokarditis. Am häufigsten sind **reaktive Arthritiden** an den großen Gelenken (selten Sprunggelenke) zu sehen. Die Beschwerden halten mehrere Monate an, um dann spontan zu verschwinden.

Klinik: Yersinia-enterocolitica-Infektionen beginnen mit **Durchfall**, leichtem Fieber und Bauchschmerzen. Seltener sind Entzündung und Ulzerationen im Bereich des terminalen Ileums mit Schmerzen im rechten Unterbauch (**Pseudoappendizitis**) zu finden, in schweren Fällen entwickelt sich ein **toxisches Megakolon**. Bei schweren Grunderkrankungen kann es zu **Abszessbildungen** in vielen Organen kommen (hohe Mortalität!).

Die **Y.-pseudotuberculosis-Infektion** verläuft mit Lymphadenitis im Mesenterialbereich. Typisch ist die sog. **Pseudoappendizitis** (Fieber, Schmerzen im rechten Mittel-/Unterbauch).

Postinfektiöse Komplikationen sind **Erythema nodosum** (Abb. **J-4.18**), seltener Reiter-Syndrom, Myokarditis, Glomerulonephritis, am häufigsten **reaktive Arthritiden**.

J-4.18 **Erythema nodosum nach Yersinia-enterocolitica-Enteritis**



Druckschmerzhafte hochrote, unscharf begrenzte Knoten an den Unterschenkelstrecksei-ten.

(KV 119, Abb. 15, Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

J-4.18

Diagnostik: Unspezifische Laborparameter wie beschleunigte BSG oder Leukozytose mit Linksverschiebung führen zusammen mit den **klinischen Symptomen** zur Verdachtsdiagnose.

Diagnostik: Die Laborparameter führen zusammen mit den **klinischen Symptomen** zur Verdachtsdiagnose.

► Merke. Bei Einsendung von Stuhl oder anderen Materialien zur mikrobiologischen Untersuchung muss auf die Möglichkeit von Yersinien hingewiesen werden, da hierzu **besondere Kultivierungsverfahren** erforderlich sind.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Stuhlkultur** ist zeitaufwendig und trägt deshalb nicht zur Therapieentscheidung bei. **Serologische Parameter** werden erst ab der 2. Krankheitswoche positiv. Sie sind aber zur Abklärung bei Arthritis von Wert.

Der Erregernachweis in der **Stuhlkultur** ist zeitaufwendig und stellt daher kein Entscheidungskriterium für die Therapie dar. **Serologische Parameter** werden ab der 2. Krankheitswoche positiv; auch dies ist zu spät für die Festlegung der Therapie. Sie sind aber zur Abklärung bei Arthritis von Wert. Auf Kreuzreaktionen (Brucellen, Salmonellen, Rickettsien, Morganella) muss geachtet werden. Die Antikörper bleiben über Jahre nachweisbar, was die Deutung bei reaktiver Arthritis erschwert. In Gelenkpunktaten finden sich vermehrt Granulozyten und Yersinien-Antigene, jedoch keine kultivierbaren Yersinien.

Therapie: Meist selbstlimitierend und **keine Therapie** erforderlich.

Eine **antibiotische Behandlung** ist bei schweren Verläufen indiziert (Doxycyclin, Cotrimoxazol oder Ciprofloxacin). Bei Sepsis oder Immunsuppression ist die Kombination mit einem Aminoglykosid ratsam.

Therapie: Die meisten Infektionen sind selbstlimitierend und bedürfen **keiner Therapie**.

Eine **antibiotische Behandlung** ist bei schweren Verläufen (Lymphadenitis mit Pseudoappendizitis) indiziert: Doxycyclin (nicht bei Kindern unter 8 Jahren!), Cotrimoxazol oder Ciprofloxacin (nicht bei Kindern!) für 5 Tage. Bei septischen Verläufen und bei Immunsuppression ist die Kombination mit einem Aminoglykosid (z. B. Gentamycin) bis zum Vorliegen der Resistenztestung ratsam.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Pest**

Die Pest, die früher in großen Seuchenzügen viele Opfer forderte, führt heute nur noch selten zu Erkrankungen, die auf Endemiegebiete Südostasiens, Ostafrikas und Amerikas beschränkt sind. Die Ratte ist das Reservoir, der Rattenfloh der Vektor. An der Stichstelle bildet sich eine Pustel mit Einschmelzung der regionalen Lymhknoten (**Bubonenpest**). Diese kann in eine **Septikämie** übergehen. Nach Inhalation der Erreger kommt es in kürzester Zeit zur **Lungenpest**. Der **Erregernachweis** ist nach Feinnadelaspiration aus Lymphknoten und im Sputum bei Lungenpest möglich. Bei Bakteriämie sind **Blutkulturen** positiv. Alles Material – Aspirat, Sputum bei Lungenpest – ist **höchst infektiös** (Verarbeitung der Proben nur in Hochsicherheitslabors)!

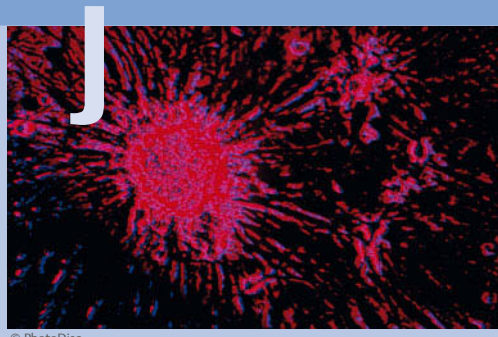
Eine frühzeitige antibiotische Therapie mit **Streptomycin, Tetrazyklinen** oder **Chinolonen** kann schwere Verläufe verhindern.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5 Virusinfektionen

5.1 Grundlagen 1087
5.2 Enterovirus-Infektionen 1087
5.3 Flavivirus-Infektionen 1090
5.4 Hochkontagiöse virale Fieber (z. B. Ebolafieber) 1093
5.5 „Grippaler Infekt“ 1094
5.6 Hantaviren-Infektionen 1095
5.7 Herpesviren-Infektionen 1096
5.8 Influenza 1101
5.9 Masern 1102
5.10 Noro- und Rotaviren-Infektion 1103
5.11 Tollwut 1104
5.12 HIV-Infektion und Aids 1105



© PhotoDisc

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

5.1 Grundlagen

Viren sind Krankheitserreger, die sich nur in lebenden Zellen vermehren können und spezifische Charakteristika aufweisen (Tab. **J-5.1**).
Die Virusreplikation (Vermehrung) lässt sich in 6 Phasen einteilen:
1. Aufnahme in die Wirtszelle
2. Uncoating (Freisetzen des Genoms)
3. Replikation des Genoms
4. Proteinsynthese
5. Zusammenbau neuer Viruspartikel
6. Ausschleusung aus der Wirtszelle

Entweder wird das Virus in das Genom der Wirtszelle eingebaut (z. B. bei Herpesviren) oder die Regulationsmechanismen der Wirtszelle ausgeschaltet und der gesamte Stoffwechsel in den Dienst der Virusvermehrung gestellt.

J-5.1 Spezifische Charakteristika von Viren

- enthalten als genetisches Material entweder DNS oder RNS
- keine Teilung, Reproduktion in infizierten Zellen
- kein Wachstum in der extrazellulären Ruhephase
- keine Stoffwechselenzyme
- Replikation mithilfe der Enzyme und Ribosomen der Wirtszellen

5.1 Grundlagen

Siehe Tab. **J-5.1**

J-5.1

5.2 Enterovirus-Infektionen

Enteroviren sind kleine RNA-Viren, die zur Familie der Picornaviren gehören (von pico = klein + RNA). Zu den Enteroviren zählen **Coxsackie-**, **ECHO-**, **Poliomyelitis-** und **Hepatitis-A-Viren** (S. 605). Sie kommen nur beim Menschen vor, sind säurestabil und gelangen so nach oraler Aufnahme infektionsfähig in den Intestinaltrakt. Eine durchgemachte Infektion hinterlässt lebenslange Immunität gegen den betreffenden Serotyp.

5.2.1 Coxsackie-Viren

▶ **Definition.** Infektionen mit Coxsackie-Viren (Gruppe A: 24 Serotypen, Gruppe B: 6 Serotypen) verlaufen meist stumm oder mit nur geringen Beschwerden (Tab. **J-5.2**).

5.2 Enterovirus-Infektionen

Zu den Enteroviren (Familie der Picornaviren) zählen **Coxsackie-**, **ECHO-**, **Hepatitis A-** und **Poliomyelitis-Viren**.

5.2.1 Coxsackie-Viren

▶ Definition.

J-5.2 Coxsackie-Viren

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Mensch	fäkal-oral Tröpfchen	Fieber Angina Enteritis	Peri-/Myokarditis Meningitis Pleurodynie	meist über-flüssig Serologie	symptomatisch	Hygiene

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch **Schmierinfektion** oder **Tröpfcheninfektion**.

Nach oraler Aufnahme vermehren sich die Viren zunächst in den Zellen der Rachenschleimhaut, später vor allem in der Darmwand. Durch Virämie können Organe befallen werden.

Klinik: Meist asymptomatischer Verlauf, selten klinisch relevante Erkrankungen (Tab. **J-5.3**). Größtes Komplikationsrisiko bei Neugeborenen und Immunsupprimierten.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Eintrittspforte stellt meist der Mund dar (fäkal-orale Übertragung). **Schmierinfektion** ist der Infektionsweg der akuten oder epidemischen Konjunktivitis. Nur wenige Typen lösen nach **Tröpfcheninfektion** Symptome der oberen Atemwege aus.
Nach oraler Aufnahme vermehren sich die Viren zunächst in den Zellen der Rachenschleimhaut, später vor allem in der Darmwand, wo sie nach ausgeprägter Vermehrung die befallenen Zellen lysieren. Durch Virämie kann es zu unterschiedlichen Organmanifestationen kommen. Die Viren werden hauptsächlich mit dem Stuhl ausgeschieden.

Klinik: Infektionen mit Coxsackie-Viren verlaufen klinisch meist stumm oder mit nur geringen Beschwerden. Sie können aber auch eine Reihe klinisch relevanter Erkrankungen auslösen (Tab. **J-5.3**). Bei Neugeborenen und immunsupprimierten Patienten besteht das größte Risiko für Komplikationen.

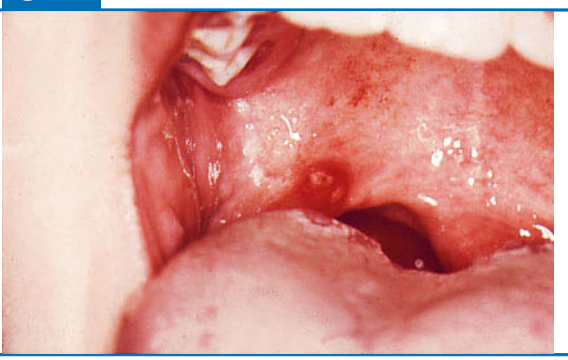
J-5.3 Krankheitsbilder durch Coxsackie-Virus-Infektionen

überwiegend mit Coxsackie A assoziiert	überwiegend mit Coxsackie B assoziiert
▪ Herpangina	▪ Pankreatitis, Hepatitis
▪ Hand-Fuß-Mund-Krankheit	▪ Myokarditis, Perikarditis
▪ akute hämorrhagische Konjunktivitis	▪ Pneumonie
▪ „Sommergrippe“, Pharyngitis	▪ Pleurodynie (Bornholm-Krankheit)
▪ Enteritis	
▪ aseptische Meningitis, Meningoenzephalitis, Paresen	

- **Herpangina:** Fieber, Kopf- und starke Halsschmerzen. Am gerötеten Gaumen Bläschen, die zu schmerzhaften Ulzerationen werden (Abb. **J-5.1**). Am häufigsten bei Kleinkindern.
- **Pleurodynie (Bornholm-Krankheit):** Fieber, krampfartige, atemabhängige Thoraxschmerzen, Pleurareiben; häufig **Myo-** oder **Perikarditis**.
- **aseptische Meningitis:** Hals-/Kopfschmerzen, Meningismus, Übelkeit, Erbrechen. Im Liquor geringgradige lymphozytäre Pleozytose. In der Regel keine neurologischen Folgeschäden.

- **Herpangina:** Wenige Tage nach Infektion steigt die Körpertemperatur rasch an, gefolgt von Kopf- und starken Halsschmerzen. Besonders am gerötеten weichen Gaumen treten Bläschen auf, die sich zu schmerzhaften, wie ausgestanzt wirkenden Ulzerationen entwickeln (Abb. **J-5.1**). Am häufigsten sind Kleinkinder betroffen.
- **Pleurodynie (Bornholm-Krankheit):** Die Pleurodynie tritt epidemieartig, vorzugsweise in Sommer und Herbst auf. Nach einer Inkubationszeit von 2–8 Tagen kommt es plötzlich zu atemabhängigen, krampfartigen Schmerzen im Bereich der unteren Rippen; Pleurareiben kann bei 25 % der Patienten auskultiert werden. Zusätzlich bestehen Fieber und Kopfschmerzen, selten eine Pharyngitis oder Erbrechen. Begleitend treten häufig eine **Myo-** oder **Perikarditis** (EKG!) auf.
- **aseptische Meningitis:** Nach plötzlichem Beginn mit gerötetem Rachen, Fieber, Kopf- und Halsschmerzen treten Meningismus, Übelkeit und Erbrechen auf. Im Liquor findet sich eine geringgradige lymphozytäre Pleozytose (< 500/µl). Die Symptomatik klingt in der Regel ohne neurologische Folgeschäden ab.

J-5.1 Herpangina



Typisch sind weiße Bläschen am gerötеten Gaumen.

(KV 134 Thieme; © Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Diagnostik: Virusisolierung bzw. **PCR-Diagnostik** (Stuhlproben, Abstriche vom Rektum, in Frühstadien aus Rachenspülwasser). Serologien sind wenig verlässlich; diagnostische Hinweise: Titeranstieg bei Verlaufskontrollen.

Diagnostik: Diagnostische Maßnahmen hängen von dem jeweiligen Krankheitsbild ab. Die **Virusisolierung** bzw. **PCR-Diagnostik** erfolgt bevorzugt in Stuhlproben bzw. Abstrich vom Rektum oder (in frühem Krankheitsstadium) aus Rachenspülwasser. Serologische Untersuchungen sind für die Diagnosestellung selten verlässlich; bei Verlaufskontrollen kann jedoch ein deutlicher Titeranstieg diagnostische Hinweise geben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Antivirale Substanzen sind in Erprobung, ansonsten sind lediglich **symptomatische Maßnahmen** möglich. Bei Hinweisen auf eine kardiale Mitbeteiligung sollten schwere körperliche Belastungen (z. B. Sport) für 4–6 Wochen vermieden werden, um nicht einen plötzlichen Tod durch Herzrhythmusstörungen zu riskieren. Es gibt Berichte über günstige Effekte von Interferon bei Kardiomyopathie.

Therapie: Meist nur **symptomatische Maßnahmen**. Vermeiden schwerer körperlicher Belastungen (z. B. Sport) bei kardialer Beteiligung. Berichte über wirksamen Einsatz von Interferon.

Prophylaxe: Eine sorgfältige persönliche **Hygiene** minimiert das Infektionsrisiko, insbesondere bei Aufenthalt in tropischen oder subtropischen Ländern oder während Kleinraumepidemien. Mögliche kontaminierte Nahrungsmittel sind ausreichend zu kochen, Trink- oder Zahnputzwasser kann auch gechlort werden. Es bestehen keine Impfmöglichkeiten.

Prophylaxe: Sorgfältige persönliche **Hygiene** minimiert das Infektionsrisiko. Keine Impfung möglich.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

5.2.2 ECHO-Viren

5.2.2 ECHO-Viren

ECHO-Viren (**E**nteric **c**ytopathogenic **h**uman **O**rphan, 34 Typen) haben den gleichen Infektionsweg wie Coxsackie-Viren und verursachen ebenso größtenteils keine wegweisenden klinischen Symptome. Nur gelegentlich treten Erkrankungen der oberen und/oder tiefen Atemwege, Exanthem, Enanthem, lymphozytäre Meningitis, exsudative Perikarditis, Myokarditis oder Hepatitis auf. Eine diagnostische Virusisolierung ist nur bei Meningitis erforderlich, ansonsten besteht lediglich in Einzelfällen die Notwendigkeit einer serologischen Bestätigung.

ECHO-Viren haben den gleichen Infektionsweg wie Coxsackie-Viren und verursachen selten wegweisende klinische Symptome. Nur gelegentlich Erkrankungen der Atemwege, Exanthem, Enanthem, lymphozytäre Meningitis, exsudative Perikarditis, Myokarditis oder Hepatitis.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

5.2.3 Poliomyelitis-Viren

5.2.3 Poliomyelitis-Viren

▶ Definition. Poliomyelitis-Viren (3 Serotypen) sind Ursache von meist **abortiv** verlaufenden Erkrankungen (Tab. **J-5.4**), selten kommt es zu neurologischer Symptomatik wie z. B. Lähmung peripherer motorischer Nerven (**Kinderlähmung**).

▶ Definition.

J-5.4 Poliomyelitis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
endemisch: Afghanistan, Pakistan, Nigeria (wenige Fälle) Mensch	fäkal-oral	Enteritis	schlaffe Parese respiratorische Insuffizienz	Virusnachweis Serologie	nicht möglich	Impfung

Epidemiologie und Pathogenese: Durch umfangreiche Impfprogramme kam es zu einem deutlichen Rückgang an Poliomyelitis-Erkrankungen, die mit endemischem Auftreten aktuell nur aus Pakistan, Afghanistan und Nigera gemeldet wurden. Eine vollständige Ausrottung wird in nächster Zukunft erwartet.
Das Erregerreservoir stellt der Mensch dar, der durch Virusausscheidung mit dem Stuhl (**fäkal-orale Infektion**) über Monate Infektionsquelle ist.

Epidemiologie und Pathogenese: Das Erregerreservoir stellt der Mensch dar, der die Viren hauptsächlich mit dem Stuhl (**fäkal-orale Infektion**) über Monate ausscheidet. Impfprogramme führten zu deutlicher Eindämmung der Krankheitsfälle (aktuell endemisch nur noch in 3 Ländern).

Klinik: Bei über **90 % der Infizierten** kommt es zu **keinen auffälligen Symptomen**. Bei 4–8 % der Infizierten treten unspezifische Symptome mit Fieber, Übelkeit und Durchfall auf, die nach wenigen Tagen wieder abklingen (**abortive** Poliomyelitis). Nur bei ca. **1 % der Infizierten** entwickelt sich eine **neurologische Symptomatik**, deren Manifestationen bis zu einer **kompletten schlaffen Lähmung** reichen können. Neben vollständigen oder partiellen Rückbildungen zeigt mehr als die Hälfte dieser Patienten bleibende Lähmungen und Muskelatrophien. Eine hohe Letalität besteht bei Affektion der Hirnnerven mit Auftreten von Schluckstörungen und bei Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz.

Klinik: Keine auffälligen Symptome bei > **90 %** der Infizierten, bei 4–8 % kurzfristige „banale" fieberhafte Episoden. N**eurologische Symptome** bei 1 % der Infizierten, teilweise mit **schlaffen Lähmungen.** Die Hälfte dieser Patienten zeigt bleibende Lähmungen und Muskelatrophien.
Hohe Letalität bei Affektion der Hirnnerven und bei Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz.

Diagnostik: Rachenspülflüssigkeit oder Stuhl sollten zum direkten **Virusnachweis** bzw. zur **PCR**-Diagnostik verwendet werden. Im Liquor findet sich meist eine Pleozytose mit nur geringer Proteinvermehrung. Bei fehlendem Virusnachweis kann die Bestimmung spezifischer Antikörper retrospektiv die Diagnosestellung ermöglichen.

Diagnostik: Direkter **Virusnachweis** oder **PCR**-Diagnostik in Rachenspülflüssigkeit oder Stuhl.
Ggf. retrospektive Diagnose durch Antikörpernachweis.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Im Reparationsstadium sind wichtig: **krankengymnastische Betreuung** und sorgfältige Lagerung des Patienten. Bei schweren Fällen **intensivmedizinische Betreuung** ggf. mit mechanischer Beatmung.

Prophylaxe: Impfung mit inaktivierter Poliovakzine (IPV). **Auffrischimpfung** bei Reisen in Endemiegebiete.

Therapie: Eine kausale Therapie ist in keinem Stadium der Erkrankung möglich. Im Reparationsstadium sind eine **krankengymnastische Betreuung** und eine sorgfältige Lagerung des Patienten äußerst wichtig. Bei schweren Verläufen ist eine **intensivmedizinische Betreuung** mit Beatmung und Behandlung sonstiger Komplikationen (z. B. Blasenentleerungsstörung) erforderlich. Erst nach mehreren Monaten lässt sich das Ausmaß der bleibenden Ausfälle beurteilen.

Prophylaxe: Die **aktive Impfung** mit inaktivierter Poliovakzine (IPV) stellt die wirksamste Form der Prophylaxe dar und sollte im Säuglingsalter begonnen werden. Im Erwachsenenalter wird eine **Auffrischung** vor Reisen in Endemiegebiete empfohlen, wenn die Grundimmunisierung mehr als 10 Jahre zurückliegt.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach § 7 bei Erregernachweis.

5.3 Flavivirus-Infektionen

Zur Familie der Flaviviridae zählen u. a. die Gattungen Flavivirus und Hepacivirus. Tab. **J-5.5** zeigt die klinisch wichtigsten Flavivirus-Infektionen.

5.3 Flavivirus-Infektionen

Zur Familie der Flaviviridae zählen u. a. die Gattungen Hepacivirus, der das Hepatitis-C-Virus zugeordnet ist, und Flavivirus mit 53 bekannten Flavivirus-Spezies. Bei fast der Hälfte sind **Mücken** oder **Zecken** Überträger (engl. arthropod-borne viruses = **Arboviren**). Nur weniger als die Hälfte der Infektionen führt zu Erkrankungen des Menschen. Häufig sind nur Einzelfälle oder Laborinfektionen beschrieben worden. In Tab. **J-5.5** sind die klinisch wichtigsten Flavivirus-Infektionen dargestellt.

J-5.5 Klinisch wichtige Flavivirus-Infektionen

Erkrankung	Überträger	Vorkommen	Klinik schwerer Erkrankungen
FSME: Variante 1–3 (S. 1092)	Zecke	Zentraleuropa (Variante 1), Sibirien (Variante 2), Fernost (Variante 3)	Enzephalitis
Gelbfieber (S. 1092)	Mücke	West-/Zentralafrika, Südamerika	Enzephalitis/hämorrhagische Diathese
Dengue-Fieber (S. 1090)	Mücke	Süd-/Südostasien, Süd-/Mittelamerika, Karibik, Afrika und Westpazifik	hämorrhagische Diathese, Schocksymptomatik
Zika-Virus	Mücke	Südamerika, Karibik, Südostasien, Pazifik	fetale Missbildungen (Mikrozephalie)
Japanische Enzephalitis	Mücke	Süd-/Ostasien, Westpazifik	Enzephalitis
Westnil-Fieber	Mücke	Süd-/Osteuropa, Nordamerika, Afrika, Naher/Mittlerer Osten	Enzephalitis
St.-Louis-Enzephalitis	Mücke	Nord-/Südamerika	Enzephalitis

5.3.1 Dengue-Fieber

► Definition.

5.3.1 Dengue-Fieber

► Definition. Dengue-Viren werden durch Stiche von Aedesmücken übertragen und führen zu einem Krankheitsbild mit häufig biphasischem Fieberverlauf, Kopf- und Gliederschmerzen, Exanthem und meist vollständiger Rückbildung (Tab. **J-5.6**).

J-5.6 Dengue-Fieber

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Tropen Subtropen	Stiche von Aedes-Mücken	Fieber Exanthem	hämorrhagische Diathese Schock	Serologie PCR	supportiv	entfällt

Epidemiologie und Pathogenese: Endemische Gebiete sind Süd-/Ostasien, Lateinamerika, Afrika und Westpazifik.

Zwei Infektionszyklen: **silvatischer Erregerzyklus** (Affe-Mücke-Affe) in Waldgebieten und ein **urbaner Zyklus** (Mensch-Mücke-Mensch) mit dem Menschen als Reservoirwirt in Stadtgebieten.
Postinfektiöse Immunität nur gegen gleichen Virustyp. Keine dauerhafte Kreuzimmunität zwischen den 4 Virustypen.

Epidemiologie und Pathogenese: Zu den endemischen Gebieten der Dengue-Viren (4 Serotypen) zählen insbesondere Süd-/Ostasien, Lateinamerika, einige Gebiete Afrikas und des Westpazifiks. Die vorwiegend tagaktive Überträgermücke (Aedes) brütet bevorzugt in der Nähe menschlicher Wohngebiete.
Zu unterscheiden sind zwei Infektionszyklen: Im **silvatischen Zyklus** wird das Denguevirus in Waldgebieten innerhalb von Affenpopulationen übertragen. Von dort kann das Virus mittels Überträgermücken in städtische Ballungsräume **(urbanen Zyklus)** gelangen und zu Infektionen beim Menschen führen. Hier ist der Mensch das einzige Virusreservoir. Es können die 4 Virustypen gleichzeitig, aber auch nacheinander grassieren. Nach einer Infektion kommt es zu einer Immunität gegen den gleichen Virustyp. Eine d

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Schwere Verläufe, die als **Dengue-hämorrhagisches Fieber** und **Dengue-Schock-Syndrom** imponieren, werden bei einer Zweitinfektion mit einem anderen Serotyp etwas häufiger beobachtet (Theorie der antikörpervermittelten Verstärkung der Infektion). Personen aus nicht endemischen Gegenden erkranken zumeist am **klassischen Dengue-Fieber**.

Neben dem **klassischen Dengue-Fieber** treten schwere Verläufe (**Dengue-hämorrhagisches Fieber**, **Dengue-Schock-Syndrom**) auf.

Klinik: Die klassische Form des Dengue-Fiebers verläuft häufig wie ein „grippaler" Infekt. 3–8 (maximal 14) Tage nach Mückenstich setzen meist abrupt **Fieber**, (häufig retroorbitale) **Kopfschmerzen**, **Glieder-** und **Muskelschmerzen** ein. Ab dem 3. Tag breitet sich bei etwa der Hälfte der Erkrankten ein **makulopapulöses**, häufig auch ein **rötelnähnliches Exanthem** mit **Juckreiz** oder **Hyperästhesie** vom Stamm auf Gesicht und Extremitäten aus. Selten kommt es zu petechialen Blutungen (Abb. **J-5.2a**). Eine Spontanheilung nach 10 Tagen ist die Regel. Selten sind Organkomplikationen wie Myokarditis und Enzephalitis.
Zeichen einer schweren Verlaufsform treten am 2.–5. Krankheitstag, oft bei zwischenzeitlichem Fieberabfall mit **hämorrhagischer Diathese** (Dengue-hämorrhagisches Fieber) auf. Als Folge eines massiven Plasmalecks mit Ausbildung von Pleuraergüssen und Aszites kann sich eine lebensbedrohliche **Schocksymptomatik** (Dengue-Schock-Syndrom) entwickeln.

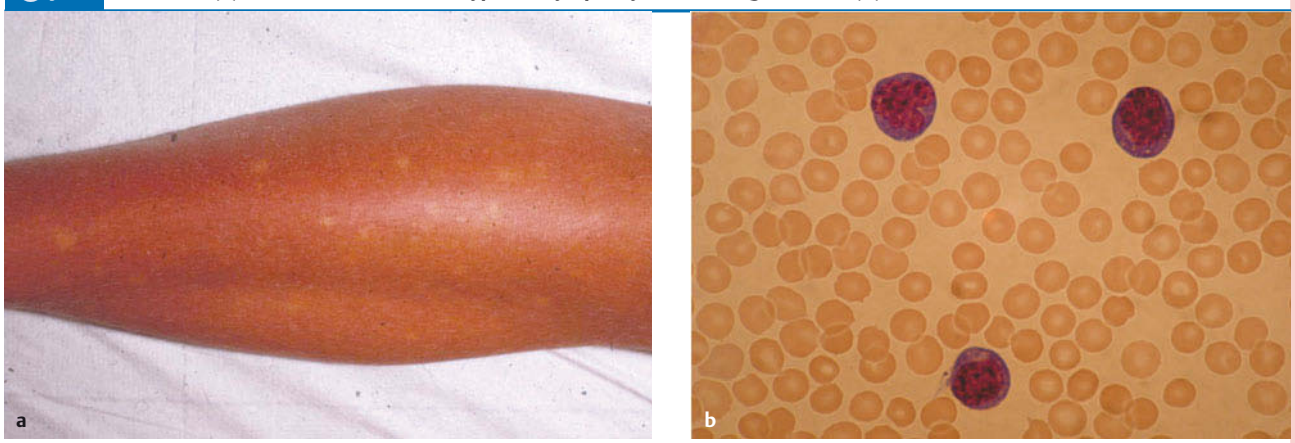
Klinik: 3–8 (maximal 14) Tage nach Mückenstich treten **Fieber**, **Kopfschmerzen** (retroorbital), Glieder- und **Muskelschmerzen** auf. Ab dem 3. Tag entsteht häufig ein **makulopapulöses Exanthem** (Abb. **J-5.2a**) (Stamm → Gesicht → Extremitäten). Meist Spontanheilung nach 10 Tagen. Selten kommt es zu Myokarditis und Enzephalitis.

Bei schwerer Verlaufsform treten **hämorrhagische Diathese** und **Schocksymptomatik** auf.

Diagnostik: Im **Blutbild** finden sich Zeichen eines Virusinfektes (Leukozytopenie mit Lymphozytose ab dem 2. Tag) (Abb. **J-5.2b**) und eine oft deutliche Thrombozytopenie sowie eine Transaminasenerhöhung als Hinweis auf eine Begleithepatitis. Ein Hämatokritanstieg von > 20 % infolge eines Plasmalecks durch die Gefäßwände weist auf eine schwere Verlaufsform mit drohender Schocksymptomatik hin. Bei der hämorrhagischen Form sind Zeichen der Verbrauchskoagulopathie (DIC) sowie niedrige Eiweiß- und Natriumkonzentrationen im Blut erkennbar. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch **IgM-Nachweis** ab dem 5.–7. Krankheitstag (**IgG-Nachweis** ab dem 10. Tag). Das NS 1-Antigen kann bereits im Frühstadium nachgewiesen werden.

Diagnostik: Neben einer Leukopenie mit Lymphozytose (Abb. **J-5.2b**) und Thrombozytopenie finden sich oft erhöhte Transaminasen. Bei schwerem Verlauf Hämatokritanstieg um > 20 %, bei hämorrhagischer Form ggf. Zeichen einer DIC. Spezifischer **Antikörpertiter-Nachweis** ab 5.–7. Krankheitstag. Nachweis von NS 1-Antigen bereits im Frühstadium möglich.

J-5.2 Exanthem (a) und höchst aktivierte atypische Lymphozyten bei Dengue-Fieber (b)



a Petechiales Unterschenkelexanthem bei Dengue-Fieber. (aus: Lang W., Löscher Th. (Hrsg.): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Thieme; 2010)
b Auffällig sind hier die atypischen Lymphozyten als Hinweis auf einen viralen Infekt.

Therapie: Die Therapie erfolgt **symptomatisch**. Bei Zeichen des Volumenmangelschocks müssen Plasmaverluste und metabolische Störungen ausgeglichen werden. Selten sind Transfusionen, Ersatz von Gerinnungsfaktoren oder Thrombozytenkonzentrate erforderlich. Auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure (Aspirin) sollte wegen der gerinnungshemmenden Wirkung und des Risikos von Hämorrhagien verzichtet werden.

Therapie: Sie erfolgt **symptomatisch**. Intensivmedizinische Behandlung bei Schock und hämorrhagischer Diathese bzw. bei DIC. Keine Einnahme von Acetylsalicylsäure (Risiko von Hämorrhagien).

Prophylaxe: Ein entwickelter Impfstoff steht Reisenden bisher nicht zur Verfügung. Sinnvoll ist die **Expositionsprophylaxe** (Schutzkleidung, Repellenzien).

Prophylaxe: Sinnvoll ist eine **Expositionsprophylaxe** (Schutzkleidung, Repellenzien).

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod (nur bei hämorrhagischem Verlauf) sowie nach § 7 bei Erregernachweis.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

5.3.2 Gelbfieber

▶ Definition.

5.3.2 Gelbfieber

▶ Definition. Gelbfieber tritt nach Übertragung von Gelbfieberviren durch Mückenstich auf (Tab. **J-5.7**). Die häufig schweren Fälle zeichnen sich durch hämorrhagische Diathese sowie Leber- und Nierenversagen aus.

J-5.7 Gelbfieber

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Südamerika Afrika	Stiche von Mücken (Aedes, Haemagogus)	grippeartig	Leber- und Nierenversagen Enzephalopathie	PCR Serologie	supportiv	aktive Impfung

Epidemiologie: 3 Infektionszyklen (silvatisch, urban und intermediär). Tierisches Erregerreservoir in Waldgebieten Südamerikas und Afrikas sind Affen. Übertragung durch tagaktive Mücken (Aedes und Haemagogus in Südamerika). Im letzten Jahrzehnt kam es zu Krankheitsfällen in Teilen Südamerikas und Afrikas.

Epidemiologie: Es existieren 3 Infektionszyklen, in denen das Gelbfiebervirus mittels Übertragung durch die Vektoren zirkuliert: ein silvatischer Zyklus in Regenwaldgebieten Afrikas und Südamerikas (Tierreservoir sind Affen), ein urbaner Zyklus zuletzt nur in Städten Afrikas sowie als Bindeglied dieser Zyklen ein intermediärer oder Savannenzyklus in Afrika. Überträger sind tagaktive Stechmücken, vorwiegend der Gattungen Aedes (in Afrika) und Haemagogus (Südamerika). Im letzten Jahrzehnt traten Krankheitsfälle in unterschiedlicher Häufung in Gebieten Südamerikas, Teilen West- und Zentralafrikas sowie in Angola auf.

Klinik: 80–90 % der Infektionen verlaufen subklinisch. Im Prodromalstadium treten Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, konjunktivale Injektion und ein Gesichtserythem auf. Neben einer Genesung können sich eine **hämorrhagische Diathese** und **Nierenversagen** sowie Zeichen einer Enzephalopathie entwickeln (hohe Letalität). In der Heilungsphase wird ein **Ikterus** beobachtet.

Klinik: 80–90 % der Infektionen verlaufen subklinisch. Ansonsten kommt es nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen plötzlich zu Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, konjunktivaler Injektion, Gesichtserythem, Übelkeit und Erbrechen. Am Ende dieser Phase kann sich das Allgemeinbefinden bessern und eine Genesung eintreten. Es kann aber auch nach kurzer Zeit erneut ein Fieberanstieg mit Zustandsverschlechterung, Entwicklung einer **hämorrhagischen Diathese** (Zahnfleischbluten, Ekchymosen, Hämatemesis, Melaena) und **Nierenversagen** (Albuminurie, Oligo- bis Anurie) einsetzen. Auch können zentralnervöse Störungen als Zeichen einer metabolischen Enzephalopathie auftreten. Die Letalität liegt bei 50–80 %, aber auch in diesem Stadium ist eine Ausheilung möglich. In der Heilungsphase wird ein **Ikterus** beobachtet.

Diagnostik: Neben **PCR**-Verfahren in der akuten Phase ist die Bestimmung spezifischer **Antikörper möglich**.

Diagnostik: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Albuminurie und Bradykardie sind unspezifische Zeichen. In der akuten Phase ist die **PCR**-Diagnostik Methode der Wahl. Geeignet ist auch der Nachweis spezifischer IgM-**Antikörper**. Ein Titeranstieg der IgG-Antikörper sichert ebenfalls die Diagnose. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren sind möglich.

Therapie: Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung. Keine Acetylsalicylsäure (Gefahr von Blutungen).

Therapie: Im Vordergrund steht die Aufrechterhaltung von Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, da eine spezifische Therapie nicht verfügbar ist. Auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure (Aspirin) sollte wegen der gerinnungshemmenden Wirkung verzichtet werden.

Prophylaxe: Die **aktive Impfung** mit attenuierten Lebendviren hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Prophylaxe: Die **aktive Impfung** mit attenuierten Lebendviren hinterlässt eine lebenslange Immunität und ist bei Aufenthalten in Endemiegebieten empfohlen, bei Einreise in einigen Ländern vorgeschrieben. Wiederimpfungen sollten nach 10 Jahren erfolgen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod (nur bei hämorrhagischem Verlauf) sowie nach § 7 bei Erregernachweis.

5.3.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

▶ Definition.

5.3.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

▶ Definition. Die FSME tritt nach Zeckenstich auf (Tab. **J-5.8**). Selten kommt als Komplikation eine seröse Meningitis oder Enzephalitis vor.

J-5.8 Frühsommer-Meningoenzephalitis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Deutschland Österreich, Schweiz Osteuropa Südschweden Baltikum Russland inkl. Sibirien	Stich von Zecken (Ixodes ricinus)	grippeartig	Meningitis Enzephalitis Myelitis/Neuritis	Serologie	nicht bekannt	Expositionsprophylaxe aktive Impfung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: In Endemiegebieten, v. a. Deutschland, Österreich, Südschweden, Baltikum, Russland einschließlich Sibirien, treten in ca. 0,1–5 % der Zeckenstiche Infektionen mit dem FSME-Virus auf. Eine Ausdehnung der Risikogebiete und der infektiösen Zeckenpopulation ist zu beobachten. Das Reservoir stellen Tiere, v. a. Kleinsäuger, insbesondere Mäuse, aber auch Vögel und Rotwild dar. Überträger sind Zecken, deren Aktivität ihren Höhepunkt in den Monaten Juni, Juli und September erreicht.

Epidemiologie und Pathogenese: In den Endemiegebieten treten in ca. 0,1–5 % der Zeckenstiche Infektionen mit dem FSME-Virus auf. Höhepunkt der Zeckenaktivität sind Juni, Juli und September.

Klinik: Bei ca. 10–30 % der Infizierten kommt es nach einer Inkubationszeit von 2–20 Tagen zu Krankheitserscheinungen mit **grippeähnlichen Symptomen**, Fieber, Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen. Diese Symptome verschwinden innerhalb von einer Woche. Nur bei 30 % der Erkrankten kommt es mit einem 2. Fieberanstieg zu **neurologischen Symptomen mit meningealen Reizzeichen** im Rahmen einer benignen selbstlimitierten **serösen Meningitis**. Hinzu kommen können Zeichen einer **Enzephalitis** (Krämpfe, Bewusstseinsstörungen, Psychosen), selten schlaffe Paresen als Zeichen einer **Myelitis**. Tödliche Verläufe sind selten (1 %). Meist sind spätestens nach 2 Wochen die neurologischen Symptome verschwunden, Restsymptome verbleiben bei weniger als 10 %.

Klinik: Bei 10–30 % der Infizierten treten Krankheitserscheinungen auf: Zunächst **grippeähnliche Symptome**; später 2. Fieberanstieg bei 30 % der Erkrankten mit **neurologischen Symptomen** (benigne seröse Meningitis, Enzephalitis, Myelitis). Tödliche Verläufe sind selten.

Diagnostik: Allgemeine Laborbefunde sind nicht wegweisend, im Liquor ist bei Meningitis eine **Pleozytose** zu finden. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels PCR und Western-Blot-Verfahren bzw. durch den Nachweis spezifischer **IgM-Antikörper** in Serum oder Liquor (bei Meningitis) ab der 3. Woche nach Infektion.

Diagnostik: Im Liquor ist bei Meningitis eine **Pleozytose** zu finden. Diagnosesicherung mittels PCR, Western-Blot und Nachweis spezifischer **IgM-Antikörper**.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch. Eine spezifische Behandlung ist nicht verfügbar.

Therapie: Nur symptomatische Therapie möglich.

Prophylaxe: Tragen von Schutzkleidung, Anwendung von Repellenzien, Absuchen des Körpers mit raschem Entfernen von Zecken. Da keine Möglichkeiten einer wirksamen Therapie bei Eintritt der neurologischen Symptome bestehen, wird eine **aktive Impfung** für Menschen mit besonderem Expositionsrisiko (land- und forstwirtschaftlich Beschäftigte, bestimmte Freizeitaktivitäten) in Endemiegebieten empfohlen.

Prophylaxe: Repellenzien, Absuchen des Körpers nach Exposition. Da keine therapeutischen Möglichkeiten bestehen, wird eine **aktive Impfung** für Menschen mit Expositionsrisiko (land- und forstwirtschaftlich Beschäftigte, bestimmte Freizeitaktivitäten) in Endemiegebieten empfohlen.

▶ **Merke.** Nach Zeckenstich sollte der Zeckenkörper umgehend mit einer angewinkelten Pinzette entfernt werden. Die Zecke darf dabei nicht gequetscht werden, da hierdurch vermehrt Viren in den Organismus gelangen können. Öl oder Klebstoff sollten nicht angewendet werden. Sorgfältige Desinfektion der Stichstelle nach Zeckenentfernung.

▶ **Merke.**

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

5.4 Hochkontagiöse virale Fieber (z. B. Ebolafieber)

5.4 Hochkontagiöse virale Fieber (z. B. Ebolafieber)

▶ **Synonym.** virale hämorrhagische Fieber

▶ **Synonym.**

▶ **Definition.** Unter dem Begriff „hochkontagiöse virale Fieber“ wird eine Gruppe ähnlicher Erkrankungen zusammengefasst, welche hoch ansteckend sind und mit Fieber, teilweise mit Blutungen und hoher Morbidität und Letalität einhergehen (Tab. **J-5.9**). Synonym werden diese Erkrankungen auch als „virale hämorrhagische Fieber“ bezeichnet, dieser Begriff beinhaltet jedoch auch Erkrankungen wie Gelbfieber oder Denguefieber, welche nicht direkt von Mensch zu Mensch übertragbar sind. Zu den Erregern hochkontagiöser viraler Fieber gehören unter anderem das Ebola-, Marburg-, Lassa-, Krim-Kongo-Virus.
In der Folge wird als Beispiel das Ebolavirus beschrieben, dieses ist mit dem Marburg-Virus verwandt. Die Epidemiologie anderer Erreger hochkontagiöser viraler Fieber unterscheiden sich von diesen jedoch deutlich.

▶ **Definition.**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.9 Ebolafieber

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
lokal begrenzt in Afrika, als Epidemie auftretend	Körperflüssigkeiten, Aerosole, Nahrungsmittel	unspezifischer Beginn, evtl. Blutungszeichen wie Petechien	hämorrhagischer Verlauf	PCR, Serologie	keine kausal wirksame Therapie etabliert	Exposition vermeiden, Isolation Erkrankter, „Barrier Nursing“

Epidemiologie und Pathogenese: Das natürliche Erregerreservoir des Ebolavirus sind wahrscheinlich Fledermäuse. Die Krankheit tritt als Epidemie auf.

Epidemiologie und Pathogenese: Das natürliche Erregerreservoir des Ebolavirus ist nicht sicher, wahrscheinlich handelt es sich dabei jedoch um Fledermäuse. Das Ebolavirus kommt auch bei Primaten vor, welche sich wahrscheinlich zuvor bei Fledermäusen infiziert haben. Zu einer Infektion bei Menschen kommt es durch Kontakt mit Fleisch oder Körperflüssigkeiten infizierter Tiere. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist durch Kontakt mit praktisch allen Körperflüssigkeiten möglich, das Ansteckungsrisiko ist dabei abhängig vom Krankheitsstadium und von der Art des Kontaktes zum Erkrankten. Die infektiösesten Körperflüssigkeiten sind Blut, Stuhl und Erbrochenes. Eine sexuelle Übertragung ist auch noch mehrere Monate nach Genesung möglich. Das Virus kann viele verschiedene Zelltypen infizieren, primäre Zielzellen sind Makrophagen und dendritische Zellen. Die Krankheit tritt stets als Epidemie auf.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 2–21 Tagen kommt es meist abrupt zu Fieber sowie Erbrechen und Diarrhö. Die Letalität der Infektion liegt bei 70–90 %.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 2–21 Tage, meist 6–12 Tage. Danach kommt es meist zu abrupt einsetzendem Fieber sowie Kopfschmerzen, Schwäche, Erbrechen und Diarrhö. Zahlreiche weitere Symptome, aber auch asymptomatische Verläufe, sind möglich. Blutungen sind beim bislang größten Ausbruch (in Westafrika 2014–2016) nicht bei der Mehrheit der Patienten aufgetreten. Schwere Verläufe führen zu Multiorganversagen im Laufe der zweiten Krankheitswoche. Die Letalität der Erkrankung liegt bei 70–90 %.

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus den klinischen Symptomen und der Anamnese (mögliche Exposition). Die Labordiagnostik darf nur in dafür ausgerüsteten Labors durchgeführt werden.

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus den klinischen Symptomen und der Anamnese (Reiseanamnese, mögliche Exposition). Zur Anamnese-Erhebung ist ein Abstand von > 1 m einzuhalten, zur Untersuchung eines Patienten muss eine persönliche Schutzausrüstung mit FFP3-Maske getragen werden. Liegt ein begründeter Verdacht auf eine Ebola-Infektion vor, muss nach Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt und Kompetenzzentrum die Verlegung des Patienten auf eine Sonderisolierstation eines Behandlungszentrums erfolgen. In Deutschland gibt es sieben solcher Behandlungszentren (Hamburg, Berlin, Leipzig, Düsseldorf, Frankfurt, Stuttgart und München). Die Blutabnahme und Labordiagnostik erfolgt ausschließlich im Behandlungszentrum, der Erreger ist per PCR in Blut und anderen Körperflüssigkeiten nachweisbar. Eine Malariadiagnostik wird stets parallel durchgeführt, um eine eventuell nötige Therapie nicht hinauszuzögern.

Therapie: Eine kausale Therapie existiert nicht.
Prophylaxe: Bei Erstkontakt räumlicher Abstand sowie persönliche Schutzausrüstung mit FFP3-Maske. Eine Impfung ist nicht möglich.

Therapie: Die Behandlung erfolgt supportiv, eine kausale Therapie existiert nicht.

Prophylaxe: Bei Erstkontakt eines Verdachtsfalles ist zur Erhebung der Anamnese ein räumlicher Abstand einzuhalten. Bei näherem Kontakt zum Patienten muss eine persönliche Schutzausrüstung mit FFP3-Maske getragen werden. Patienten werden auf Sonderisolierstationen behandelt. Eine Impfung ist nicht möglich.

Meldepflicht: Meldepflicht nach IfSG: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod. Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.
Bei begründetem Verdacht muss eine Meldung an das zuständige Gesundheitsamt **unverzüglich** und **vor** Einleiten jeglicher Labordiagnostik erfolgen.

5.5 „Grippaler Infekt“

5.5 „Grippaler Infekt“

▶ Synonym.

▶ Synonym. Erkältung, „Virusschnupfen“

▶ Definition.

▶ Definition. Unter einem „grippalen Infekt“, der gegenüber der „echten Grippe“, d. h. der Influenza (S. 1101), abzugrenzen ist, versteht man eine Infektion der Schleimhaut des Atemtrakts, der durch eine Vielzahl unterschiedlicher Viren (Adenoviren, Coronaviren, ECHO-Viren, Parainfluenzaviren, Rhinoviren, RS-Viren) verursacht werden kann (Tab. **J-5.10**). Sie sind die häufigsten Infektionen des Menschen, deren klinische Erscheinungsbilder je nach Infektionsort im Atemtrakt sehr unterschiedlich sein können: Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

J-5.10 „Grippaler Infekt“

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit (viele Viren)	Tröpfchen	Schnupfen Halsschmerzen	Sinusitis Otitis media Pneumonie	nicht notwendig	symptomatisch	Exposition vermeiden

Epidemiologie und Pathogenese: Der Mensch stellt das hauptsächliche Erregerreservoir dar. Die Übertragung erfolgt vorwiegend in den kalten Jahreszeiten von Mensch zu Mensch durch **Tröpfcheninfektion**, seltener durch Schmierinfektion bei engem Kontakt. Im Erwachsenenalter ist nach Infekten der oberen Luftwege eine hohe Durchseuchung mit den meisten Virustypen erfolgt, Adenoviren spielen z. B. beim Erwachsenen kaum noch eine Rolle.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch **Tröpfcheninfektion**.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt 3–8 Tage. Außer einer simplen Erkältung mit **Schnupfen** und **trockenem Husten** können durch den gleichen Virustyp eine **fieberhafte Tonsillitis, Pharyngitis** mit weicher Schwellung der Halslymphknoten, Keratokonjunktivitis oder ein seröser Mittelohrerguss ausgelöst werden. Auch ein rötelnähnliches Exanthem kann vorkommen. Bei bakterieller Superinfektion kann eventuell eine **Otitis media** entstehen. Diese Fälle lassen sich schwer gegen Infektionen mit Streptokokken abgrenzen.

Klinik: Nach 3–8 Tagen kommt es zu **Schnupfen**, **Husten** sowie ggf. zu **fieberhafter Tonsillitis**, **Pharyngitis**, Keratokonjunktivitis, serösem Mittelohrerguss, rötelnähnlichem Exanthem. Bei bakterieller Superinfektion kann eine **Otitis media** entstehen.

Diagnostik: Die Diagnose wird meist vom Patienten selbst gestellt. Laborwerte zu erheben, ist überflüssig. Die Leukozytenzahl und die Blutsenkung sind normal bis mäßig erhöht. Lediglich für epidemiologische Zwecke kommt die Virusisolierung und -typisierung aus Rachenspülwasser oder der serologische Nachweis der sich rasch entwickelnden Antikörper infrage.

Diagnostik: Die Diagnose wird meist vom Patienten selbst gestellt. Laborwerte zu erheben, ist überflüssig.

Therapie: Die Behandlung erfolgt **symptomatisch**. Eine Fiebersenkung ist selten nötig, Kopfschmerzen sprechen gut auf Analgetika wie Paracetamol an. Abschwellende Nasentropfen begünstigen die Dränage der Mittelohren und erleichtern die Nasenatmung. Die Einnahme von Zink (< 24 h nach Symptombeginn) kann die Dauer der Erkrankung etwas verkürzen. Antibiotika sollten nicht routinemäßige verordnet werden. Nur bei bakterieller Superinfektion ist eine **antibiotische** Therapie indiziert.

Therapie: Die Behandlung erfolgt **symptomatisch** (z. B. Analgetika, abschwellende Nasentropfen), evtl. Einnahme von Zink. Nur bei bakterieller Superinfektion kann eine **antibiotische** Therapie indiziert sein.

Prophylaxe: Eine Impfung ist nicht möglich.

Prophylaxe: Nicht möglich.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

5.6 Hantaviren-Infektionen

5.6 Hantaviren-Infektionen

▶ Definition. Infektion mit häufiger Nierenbeteiligung, in Einzelfällen kann auch ein pulmonales Syndrom oder hämorrhagisches Fieber entstehen (Tab. **J-5.11**).

▶ Definition.

J-5.11 Hantaviren

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit bei Nagern	aerogen (Exkremente)	Fieber Abgeschlagenheit	Nierenversagen hämorrhagisches Fieber hypovolämischer Schock Herz-/Lungenversagen	Serologie	ggf. Volumensubstitution, Hämodialyse	Expositionsschutz

Epidemiologie und Pathogenese: Weltweit sind **Nagetiere** das Reservoir für Hantaviren. In Mitteleuropa dominieren die beiden Serotypen Hantaan- oder Puumalaviren. Der Durchseuchungsgrad in Deutschland liegt bei ca. 2 %. Die Viren werden von infizierten Nagern hauptsächlich über Speichel, Urin und Kot ausgeschieden und sind in der Umwelt relativ stabil. Die Infektion des Menschen erfolgt vorwiegend **aerogen** mit kontaminiertem Staub oder durch Bisse der Nager. Hantaviren vermehren sich nach Inhalation in der Lunge; die Manifestationen im Bereich der Niere oder Lunge scheinen durch Schädigung der Kapillaren mit erhöhter Permeabilität bedingt

Epidemiologie und Pathogenese: Hantaviren werden von infizierten **Nagetieren** (Reservoir) über Speichel, Urin und Kot ausgeschieden. Beim Menschen vorwiegend **aerogene Infektion**. Hantaviren vermehren sich nach Inhalation in der Lunge; Nieren- oder Lungenschäden wahrscheinlich durch Schädigung der Kapillaren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

zu sein. Neben einer direkten Zellschädigung werden immunpathogene Mechanismen diskutiert, die auch als Ursache der häufigen Thrombozytopenie anzusehen sind.

Klinik: Häufig verläuft die Infektion **symptomlos**. Bei einem symptomatischen Verlauf kommt es zu **Fieber**, **hämorrhagischer Diathese** und **Proteinurie**. In Europa meist folgenloser Krankheitsverlauf, selten entsteht ein **akutes Nierenversagen.**

Klinik: Häufig verläuft die Infektion **ohne Symptome**, besonders in Zentraleuropa. Bei einem symptomatischen Verlauf kommt es nach einer Inkubationszeit von 2–4 Wochen zu **Fieber** (> 39 °C), **hämorrhagischer Diathese** (Petechien der Haut, konjunktivale Einblutungen) und **Proteinurie**. In Europa verläuft die Erkrankung meist folgenlos, in Einzelfällen kann sich ein **akutes Nierenversagen** entwickeln. In Ostasien ist der Verlauf im Allgemeinen deutlich schwerer. Nierenversagen, hypovolämischer Schock und Lungenödem machen häufig eine Hämodialyse erforderlich. In Nord- und Südamerika wurden schwere Krankheitsverläufe mit kardiogenem Schock beobachtet.

Diagnostik: In den ersten Tagen finden sich **im Blutbild** eine Leukopenie mit Lymphozytose, Proteinurie (Nierenbeteiligung), Thrombozytopenie. Die Sicherung der Diagnose erfolgt **serologisch.**

Diagnostik: In den ersten Tagen findet sich **im Blutbild** der typische Ablauf bei Virusinfektionen: nach kurz dauernder Leukozytose tritt eine Leukopenie mit Lymphozytose auf. Proteinurie und Mikrohämaturie sind Zeichen der beginnenden Nierenbeteiligung. Thrombozytopenie ist bei hämorrhagischen Komplikationen zu finden. Die Sicherung der Diagnose erfolgt **serologisch**. IgM-Antikörper sind nach 1 Woche, IgG-Antikörper nach 2 Wochen nachweisbar; diese persistieren über einige Monate.

Therapie: Symptomatische Maßnahmen. **Volumensubstitution** bei Nierenversagen und hypovolämischem Schock, evtl. Hämodialyse. In schweren Fällen initial Therapieversuch mit **Ribavirin** möglich.

Therapie: Symptomatische Maßnahmen. Nierenversagen und hypovolämischer Schock bedürfen der **Volumensubstitution** unter Kontrolle von zentralvenösem Druck und Elektrolyten. Eine Hämodialyse kann vorübergehend erforderlich sein. Eine Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie mit **Ribavirin** in schweren Fällen konnte bisher nur in der frühen Phase der Infektion bestätigt werden.

Prophylaxe: Eine Impfung steht nicht zur Verfügung. Wichtig ist die **Expositionsprophylaxe**.

Prophylaxe: Eine Impfung steht noch nicht zur Verfügung. Daher ist die **Expositionsprophylaxe** die wichtigste präventive Maßnahme (Vermeidung von Kontakten mit Nagetierausscheidungen, Bekämpfung von Mäusen und Ratten im Wohnumfeld etc.).

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach §6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod (nur bei hämorrhagischem Verlauf) sowie nach §7 bei Erregernachweis.

5.7 Herpesviren-Infektionen

5.7 Herpesviren-Infektionen

Beim Menschen kommen 8 Herpesviren vor:
- Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2
- Varicella-Zoster-Virus
- Epstein-Barr-Virus
- Zytomegalie-Virus
- HHV 6, 7 und 8.

Beim Menschen kommen 8 humane Herpesviren (HHV) vor:
- HHV 1: **Herpes-simplex-Virus** (HSV) Typ 1; (Lippenherpes)
- HHV 2: **Herpes-simplex-Virus** (HSV) Typ 2; (Genitalherpes)
- HHV 3: **Varicella-Zoster-Virus** (VZV); (Windpocken, Gürtelrose)
- HHV 4: **Epstein-Barr-Virus** (EBV); (Pfeiffer-Drüsenfieber)
- HHV 5: **Zytomegalie-Virus** (CMV)
- HHV 6: ursächlich für das 3-Tage-Fieber
- HHV 7: wie bei HHV 6 kann das klinische Bild eines 3-Tage-Fiebers entstehen
- HHV 8: **Kaposi-Sarkom-Herpesvirus** (KSHV), verursacht das Kaposi-Sarkom.

Allen Herpesviren ist gemeinsam, dass sie nach der Primärinfektion in ein **Latenzstadium** übergehen und später nach **Reaktivierung** wieder zur Erkrankung oder auch unbemerkter Infektiosität führen können. Die Symptome bei Erstinfektion sind häufig uncharakteristisch und blande.

5.7.1 Herpes-simplex-Infektionen

5.7.1 Herpes-simplex-Infektionen

▶ Definition.

▶ Definition. Herpes-simplex-Viren (HSV) verursachen nach Kontakt- oder Schmierinfektion eine fieberhafte Erkrankung mit Bläschenbildung an Haut und Schleimhaut (Tab. **J-5.12**): **HSV 1** vorwiegend in der oberen, **HSV 2** vorwiegend in der unteren Körperhälfte (meist genitale Manifestation).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.12 Herpes-simplex-Infektionen

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit infizierter Mensch	Kontakt (Schmierinfektion)	Lymphknotenschwellungen Bläschen	Meningitis Enzephalitis	klinisches Bild PCR (Serologie)	nur bei schweren Fällen Aciclovir i. v., Valaciclovir, Famciclovir	Expositionsschutz

Epidemiologie und Pathogenese: Herpes-simplex-Viren kommen weltweit vor. Der infizierte Mensch ist das Erregerreservoir. Die **Durchseuchung** ist bereits im Jugendalter hoch. HSV 1 wird meist durch Speichel übertragen, HSV 2 überwiegend genital (Geburt, Geschlechtsverkehr). Nach Eindringen am Infektionsort (v. a. Haut-Schleimhaut-Grenze) persistieren die Viren bei ca. 60 % der Infizierten in den sensorischen **Ganglien** (Trigeminusganglion, Spinalganglien). Nach **Reaktivierung** latenter Infektionen, z. B. im Rahmen schwerer Infekte oder durch physischen bzw. psychischen Stress, wandern die Viren wieder in die Peripherie (Epidermis) und vermehren sich dort mit entsprechenden klinischen Symptomen.

Epidemiologie und Pathogenese: Herpes-simplex-Viren kommen weltweit vor. Der Mensch ist das Erregerreservoir. HHV 1 wird meist durch Speichel übertragen, HHV 2 überwiegend genital. Bei 60 % der Infizierten besteht eine Viruspersistenz in den sensorischen **Ganglien**. Nach **Reaktivierung** wandern die Viren in die Peripherie und vermehren sich dort.

Klinik: Die Primärinfektion verläuft meist unbemerkt, häufig nur mit geringem Krankheitsgefühl. Nur selten kommt es zu schweren Erkrankungen. Nach kurzer Inkubationszeit von 2–7 Tagen treten uncharakteristische Hals-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie generalisierte halsbetonte Lymphknotenschwellungen auf. Es bilden sich von Juckreiz begleitete, meist **gruppiert** stehende **Bläschen** der Haut (Abb. **J-5.3a**) oder Schleimhaut, die sich in Pusteln umwandeln können und innerhalb 1 Woche unter Krustenbildung eintrocknen.

Klinik: Die Primärinfektion verläuft meist unbemerkt. Nach kurzer Inkubationszeit bilden sich von Juckreiz begleitete, **gruppiert** stehende **Bläschen** (Abb. **J-5.3a**), die sich in Pusteln, später in Krusten umwandeln.

Weitere Manifestationsformen sind:

- **Stomatitis aphthosa** (Gingivostomatitis herpetica, HSV 1): Primärinfektion im Kindesalter. Häufig hohes Fieber.
- **Keratokonjunktivitis herpetica** (HSV 1): Primärinfektion oder Reaktivierung
- **Herpes labialis** (HSV 1): Reaktivierung (periorale Bläschen)
- **Herpes genitalis** (HSV 2): Primärinfektion oder Reaktivierung im Erwachsenenalter. Perigenitale Bläschen, schmerzhafte Ulzerationen (♀ Vulvovaginitis herpetica, ♂ Herpes progenitalis, Abb. **J-5.3b**). Bei Kindern an sexuellen Missbrauch denken!
- **Herpes-simplex-Meningitis** (HSV 2): Komplikation eines Herpes genitalis. Typische meningitische Zeichen (Nackensteife, Kopfschmerzen, Lichtscheu, lymphozytäre Liquorpleozytose) ohne fokale Zeichen. Sie ist gutartig und heilt spontan aus.
- **Herpes-simplex-Enzephalitis** (HSV 1): Primärinfektion oder Reaktivierung im Erwachsenenalter. Phasenhafter Ablauf mit starken Kopfschmerzen, psychotischem Bild, fokalen Krämpfen und Dysphasien. Sie hat eine schlechte Prognose.

Weitere Manifestationsformen sind:

- **Stomatitis aphthosa:** Primärinfektion im Kindesalter
- **Keratokonjunktivitis herpetica:** Primärinfektion oder Reaktivierung
- **Herpes labialis:** Reaktivierung
- **Herpes genitalis:** Primärinfektion oder Reaktivierung (Abb. **J-5.3b**)
- **Herpes-simplex-Meningitis:** Komplikation eines Herpes genitalis. Gute Prognose.
- **Herpes-simplex-Enzephalitis:** Primärinfektion oder Reaktivierung. Schlechte Prognose.

J-5.3 Herpes-simplex-Infektionen



a **Herpes simplex** der rechten Wange (Primärinfektion). Ausgedehnte, teils konfluierende Herpesfelder, Lymphknotenschwellung und Fieber. (aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)
b **Herpes genitalis** der Glans penis.

Diagnostik: Das **typische klinische Bild** macht die Diagnose leicht, diagnostische Methode der Wahl ist der Virusnachweis mittels PCR. Die serologische Diagnostik ist nur bei Erstinfektion oder im Verlauf hilfreich.

Diagnostik: Die Diagnose ist **klinisch** zu stellen. Aus Bläschenflüssigkeit kann auch eine PCR durchgeführt werden.

Therapie: Nur bei **schwerem Verlauf** (Enzephalitis, Patienten mit Immunschwäche), wie auch bei V. a. HSV-Infektion des Neugeborenen, ist eine frühzeitige antivirale Therpie mit **Aciclovir i. v.** indiziert, ansonsten reichen austrocknende Lokalmaßnahmen (z. B. Zinkpaste). Erstinfektionen mit **Herpes genitalis**, aber auch häufige Rezidive werden mit **Famciclovir** oder **Valaciclovir p. o.** über 1 Woche behandelt.

Therapie: Schwere Verläufe werden mit **Aciclovir i. v.** behandelt, Erstinfektionen mit Herpes genitalis und häufige Rezidive mit **Famciclovir** oder **Valaciclovir p. o.**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prophylaxe: Eine wirksame Impfung existiert nicht.

5.7.2 Varizellen und Herpes zoster

▶ Definition.

Prophylaxe: Eine wirksame Impfprophylaxe existiert bisher nicht.

Meldepflicht: Meldepflicht nach IfSG besteht nicht.

5.7.2 Varizellen und Herpes zoster

▶ Definition. **Varizellen** (Windpocken) sind eine durch das Varicella-Zoster-Virus (VZV) ausgelöste hochkontagiöse Infektionskrankheit (Tab. **J-5.13**). **Herpes zoster** (Gürtelrose) stellt die Reaktivierung intrazellulär persistierender Viren bei eingeschränkter Immunität dar.

J-5.13 Varizellen und Herpes zoster

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Mensch	Tröpfchen (Schmierinfektion)	Exanthem mit Juckreiz Bläschen	Pneumonie Meningitis Enzephalitis	klinisches Bild (PCR, Serologie)	Aciclovir Brivudin Valaciclovir Famciclovir	Impfung Wiederimpfung

Epidemiologie und Pathogenese: Übertragung durch Tröpfcheninfektion oder Kontakt mit Blaseninhalt.

Epidemiologie und Pathogenese: Die Viren können durch Tröpfcheninfektion in den ersten Tagen vor und nach Erkrankungsbeginn oder Kontakt mit Bläscheninhalt übertragen werden. Bei ca. 30 % der Kontaktpersonen verläuft die Infektion allerdings inapparent. Der Durchseuchungsgrad ist mit über 90 % sehr hoch.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 10–23 Tagen kommt es zu Fieber, **Exanthem** und **Juckreiz**. Es entwickelt sich rasch ein „**buntes Bild**" mit Makulae, Bläschen, Pusteln, das in Schüben abläuft (Abb. **J-5.4a**). Die Pusteln trocknen innerhalb 1 Woche ein und heilen ohne Narbenbildung. Ab diesem Zeitpunkt besteht keine Infektiosität mehr.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 10–23 Tagen entwickeln sich **Fieber** und ein **Exanthem**, das an Rumpf und Kopf beginnt und sich später auch auf die Extremitäten ausbreitet, gelegentlich sind auch die Schleimhäute betroffen. Unter starkem **Juckreiz** entsteht rasch ein zunächst makulöses, dann vesikuläres pustulöses Stadium, das in Schüben bis zu 1 Woche immer wieder von Neuem abläuft. Dadurch entsteht ein „**buntes Bild**" an Effloreszenzen nebeneinander (Abb. **J-5.4a**). Die Pusteln trocknen innerhalb einer Woche ein und die Krusten fallen ohne Narbenbildung ab. Erst ab diesem Zeitpunkt besteht keine Infektiosität mehr. Narben bilden sich nur bei Sekundärinfektion.

Bei Erwachsenen ist der Verlauf schwerer, häufig ist eine **atypische Pneumonie**. Komplikationen wie **Enzephalitis**, **Arthritis** und **Hepatitis** sind selten, bei Immunsupprimierten und älteren Menschen aber häufig. Eine Erstinfektion in der Schwangerschaft kann zu **rötelnähnlichen Fehlbildungen** oder perinatalen Varizellen (Letalität bis 30 %) führen.

Bei Erwachsenen verläuft die Erkrankung meist schwerer. Bei bis zu 30 % entwickelt sich eine **atypische Pneumonie** mit radiologisch nachweisbaren, gelegentlich über Monate persistierenden meist fleckförmigen Infiltraten. Selten treten als Komplikation **Enzephalitis, Arthritis** oder **Hepatitis** auf. Bei immunsupprimierten Patienten und älteren Menschen sind sie jedoch häufig und verlaufen schwer. Die Erstinfektion einer Schwangeren im 1. Trimenon kann selten (1 %) zu **rötelnähnlichen Fehlbildungen** führen, in der Spätschwangerschaft kommt es zu einer Windpockenerkrankung des Neugeborenen (Letalität bis 30 %).

Der **Zoster** (**Gürtelrose**) zeigt das gleiche morphologische Bild wie Windpocken, meist begrenzt auf 1oder 2 Dermatome. Bei Immunsuppression ist eine Generalisation (Abb. **J-5.4b**) mit **Zosterenzephalitis** möglich.

Der **Herpes zoster** (**Gürtelrose**) zeigt das gleiche morphologische Bild wie die Windpocken, ist aber in den meisten Fällen auf ein oder zwei Dermatome begrenzt (Abb. **J-5.4b I**). Die Erkrankung tritt meist einmal, nur selten mehrere Male im Laufe des Lebens auf. Bei Immunsuppression kann es allerdings zu einer Generalisation (Abb. **J-5.4b II**) mit **Zosterenzephalitis** kommen.

J-5.4 Varizellen und Herpes zoster



a **Varizellen:** Exanthem mit unterschiedlich reifen Effloreszenzen (Sternenhimmel) am Handrücken. (aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

b **Herpes zoster:** Befund bei Befall des N. trigeminus (I). Generalisierung bei Patienten mit CML (II).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Das eindeutige **klinische Bild** erlaubt ohne Weiteres die Diagnosestellung. Nur sehr selten ist die labordiagnostische Bestätigung der Diagnose nötig.

Therapie: Die Therapie der **Varizellen** (Windpocken) erfolgt **symptomatisch** und beschränkt sich auf lokal austrocknende Pasten, eventuell müssen Antibiotika bei bakteriellen Sekundärinfektionen verabreicht werden. Eine antivirale Therapie ist nur bei immunsupprimierten Patienten indiziert, muss dann aber zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingesetzt werden.
Beim **Herpes zoster** ist die Behandlung mit **Brivudin p. o.** oder **Aciclovir**/Valaciclovir/Famciclovir **i. v.** innerhalb der ersten 72 h nach Beginn der Symptome zu beginnen. Dadurch kann der Entstehung einer postzosterischen Neuralgie entgegengewirkt werden. Bei Befall des 1. Trigeminusastes (Zoster ophthalmicus) ist zusätzlich eine lokale Behandlung mit Aciclovir-Augensalbe erforderlich.

Prophylaxe: Eine **aktive Impfung** ist möglich und kann bei seronegativen Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt werden Die Varizellen-Impfung wird entsprechend den Empfehlungen der STIKO zusammen mit der Masern-Mumps-Röteln-Impfung verabreicht. Ein MMRV-Impfstoff steht zur Verfügung. Eine Wiederimpfung erhöht den langzeitigen Schutz. Bei Schwangeren ohne Windpockenanamnese und Kontakt zu Erkrankten sollte eine **passive Immunisierung** mit Hyperimmunglobulin erfolgen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankeitsverdacht, Erkrankung sowie Tod. Namentliche Meldepflicht nach § 7 bei Erregernachweis.

Diagnostik: Das **klinische Bild** erlaubt die Diagnosestellung.

Therapie: Die Therapie der **Varizellen** erfolgt **symptomatisch**, Antibiotika nur bei bakterieller Superinfektion. Eine antivirale Therapie ist nur bei immunsupprimierten Patienten indiziert.

Für den **Herpes zoster** ist eine **antivirale** Therapie indiziert, um das Entstehen einer postzosterischen Neuralgie zu verhindern.

Prophylaxe: Eine **aktive Impfung** bei seronegativen Jugendlichen, später Wiederimpfung. **Passive Immunisierung** bei seronegativen Schwangeren mit Kontakt zu Erkrankten.

5.7.3 Mononucleosis infectiosa

5.7.3 Mononucleosis infectiosa

▸ **Synonym.** Pfeiffer-Drüsenfieber, Kissing Disease

▸ Synonym.

▸ **Definition.** Mononucleosis infectiosa (Tab. **J-5.14**) ist eine akute fieberhafte Infektionskrankheit durch das Epstein-Barr-Virus (EBV).

▸ Definition.

J-5.14 Mononucleosis infectiosa

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Mensch	Speichel	Angina zervikale Lymphknotenschwellungen Hepatosplenomegalie	Meningitis Enzephalitis Arzneimittelexanthem	Serologie	symptomatisch evtl. Prednison	keine

Epidemiologie und Pathogenese: Weltweit sind 95 % der Erwachsenen mit EBV infiziert. Die Infektion erfolgt in der Regel bereits im frühen Kindesalter. Durch **Tröpfcheninfektion** bei engem Kontakt wird EBV von Mensch zu Mensch weitergegeben. Zunächst wird das Epithel von Mund, Rachen und Speicheldrüsen befallen. Dort erfolgt die Virusreplikation, anschließend die Besiedlung der **B-Lymphozyten**. Einige infizierte B-Lymphozyten entgehen der Immunabwehr und erreichen einen latenten Zustand. Sie sind das Reservoir für Reaktivierungen und neue Infektionen von Epithelzellen.

Epidemiologie und Pathogenese: Weltweit sind 95 % der Erwachsenen mit EBV infiziert. Nach **Tröpfcheninfektion** befällt EBV Mund, Rachen und Speicheldrüsen, anschließend **B-Lymphozyten**, in denen die Viren latent bis zur Reaktivierung bleiben können.

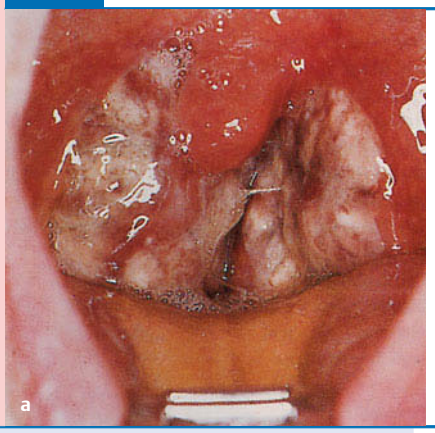
Klinik: Die Infektion läuft im Kindesalter nahezu unbemerkt ab. Auch bei Infektion im Erwachsenenalter kommt es nur bei 25–50 % aller Infizierten zu den typischen Symptomen eines Pfeifferschen Drüsenfiebers. Nach einer langen Inkubationszeit von 4–10 Wochen treten **Fieber**, **Pharyngitis** (Abb. **J-5.5a**), zervikale **Lymphknotenschwellungen** und Kopfschmerzen bei nahezu allen Erkrankten auf. Außerdem kommt es zu einer entzündlichen **Schwellung der Tonsillen**, später mit abstreifbaren weißlichen Belägen, sowie zu einem **Enanthem** mit zum Teil petechialen Blutungen. Generalisierte Lymphknotenschwellungen und **Hepatosplenomegalie** stellen bei fast der Hälfte der Erkrankten eine typische Konstellation dar. Häufig sind als Zeichen einer Leberbeteiligung die Transaminasen erhöht, ein Ikterus findet sich selten. Die häufigste neurologische Manifestation ist eine benigne **lymphozytäre Meningitis**, auch Lähmungen einzelner Nerven sind möglich. Es besteht eine Assoziation mit dem Nasopharynxkarzinom sowie dem Burkitt-Lymphom.

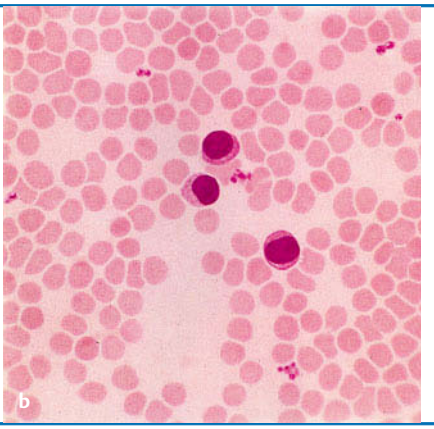
Klinik: Die Infektion läuft im Kindesalter nahezu unbemerkt ab. Bei Infektion im Erwachsenenalter kann es nach 4–10 Wochen zu **Fieber**, **Pharyngitis** (Abb. **J-5.5a**) und zervikalen **Lymphknotenschwellungen** kommen, außerdem Kopfschmerzen, Tonsillitis, Enanthem, seltener zu generalisierten Lymphknotenschwellungen und **Hepatosplenomegalie**. Eine **lymphozytäre Meningitis** und Ausfälle einzelner Nerven sind möglich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.5 Mononucleosis infectiosa





a Enoraler Befund: Stark vergrößerte Gaumenmandeln mit grauen Belägen.
b Befund im Blutbild: Atypische lymphoide Zellen.

(aus: Berghaus A., Rettinger G., Böhme G.: Duale Reihe Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hippokrates; 1998)

Diagnostik: Neben dem typischen **klinischen Bild** findet sich eine charakteristische Vermehrung **lymphoider Zellen** (Abb. **J-5.5b**).

Diagnostik: Im Stadium des Drüsenfiebers kann die Diagnose aufgrund des **klinischen Bildes** gestellt werden. Das gleichzeitige Auftreten von mäßig erhöhten Transaminasen, zervikalen Lymphknotenschwellungen und Splenomegalie kann den Verdacht untermauern. Spätestens bei Vorliegen eines **Differenzialblutbildes** mit der typischen Vermehrung **lymphoider Zellen** (Virozyten, Abb. **J-5.5b**) ist die Diagnose eindeutig.

In Zweifelsfällen ist eine **serologische** Bestätigung notwendig (Tab. **J-5.15**):
- **Anti-VCA:** IgM und IgG schon zu Beginn positiv, hohe IgG bei durchgemachter Infektion
- **Anti-EBNA-1:** zu Beginn noch negativ, positiv nach durchgemachter Infektion.

Trotzdem kann in Zweifelsfällen eine **serologische** Bestätigung notwendig werden (Tab. **J-5.15**). Die meisten Patienten haben schon **zu Beginn** der Erkrankung sehr hohe Titer von IgG- oder IgM-Antikörpern gegen Kapselantigen (**Anti-VCA** = anti**v**iral **c**apsid **a**ntibody), Antikörper gegen Kernantigen (**Anti-EBNA-1**) sind noch negativ bzw. niedrigtitrig positiv. Das Stadium der **durchgemachten Infektion** lässt sich an hohen Titern von Anti-EBNA-1 und gleichzeitig hohen Titern von Anti-VCA-IgG ablesen.

J-5.15

J-5.15 Diagnostik der Mononucleosis infectiosa

Erkrankung	Anti-VCA		Anti-EA	Anti-EBNA	heterophile Antikörper
	IgM	IgG			
akute Infektion	+	++	–	–	+
durchgemachte Infektion	–	+	–	+	–
chronische Infektion	–	+++	++	+/-	–

Therapie: Sie erfolgt **symptomatisch**.

Therapie: Die Therapie erfolgt **symptomatisch**. Die gegen andere Herpesviren wirksamen Virostatika sind zwar in vitro wirksam, in vivo zeigen sie aufgrund der Immunpathogenese der Mononukleose keine Wirkung.

► Merke.

► Merke. Vor der Gabe von **β-Laktam-Antibiotika** (z. B. Ampicillin/Amoxicillin) ist zu warnen, da bei einem hohen Prozentsatz **Hautreaktionen** wie Arzneimittelexantheme auftreten können.

Makrolid-Antibiotikum bei Nachweis von Streptokokken.

Sollten im Rachenabstrich zusätzlich Streptokokken nachgewiesen werden, ist ein Makrolid-Antibiotikum das Antibiotikum der Wahl.

Prophylaxe: Speichelkontakt vermeiden. Kein Impfstoff verfügbar.

Prophylaxe: Der Kontakt mit Speichel sollte vermieden werden. Absonderung und Desinfektion sind ohne Nutzen. Ein Impfstoff ist nicht verfügbar.

Meldepflicht: Meldepflicht nach IfSG besteht nicht.

5.7.4 Zytomegalie

Die Symptome der Zytomegalie sind in der Regel milder als bei der Mononukleose. Jedoch kann auch eine Hepatitis entstehen. Ein Problem besteht bei Immunsuppression (S. 1105) und in der Schwangerschaft.

5.7.4 Zytomegalie

Die CMV-Infektion kann im Ablauf mit der Mononucleosis infectiosa identisch sein, die klinischen Symptome sind in der Regel milder. Jedoch kann auch bei Primärinfektion eine leichte Hepatitis entstehen, welche 3–4 Wochen andauert. Ein Problem bei akuter oder früher erworbener Infektion besteht für immunsupprimierte Patienten (S. 1105) und in der Schwangerschaft. Das CMV ist die häufigste infektiöse Ursache pränataler Schädigungen und zugleich das am häufigsten sexuell übertra-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

gene Virus. Die Diagnostik erfolgt serologisch, per Antigennachweis (pp-65) oder per PCR. Eine Therapie ist bei Reaktivierung unter Immunsuppression z. B. mit Ganciclovir möglich.

Meldepflicht: Nur in Sachsen besteht eine Meldepflicht von Erkrankung und Tod bei konnataler Infektion.

5.8 Influenza

▶ Definition. Die echte Grippe (Influenza, Tab. **J-5.16**) ist ein fieberhafter viraler Infekt mit häufig dramatischem Beginn und meist schwerem Krankheitsgefühl. Komplikationen treten insbesondere bei älteren Patienten auf.

▶ Definition.

J-5.16 Influenza

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Vogel/ Schwein/ Mensch	Tröpfchen	Rhinitis Bronchitis plötzlicher Beginn	Pneumonie Peri-/Myokarditis	PCR, Antigennachweis (Serologie)	evtl. Neuraminidase-hemmer	Impfung

Epidemiologie und Pathogenese: Die **Influenzaviren** gehören zur Familie der Orthomyxoviren und werden in die 3 **Typen A**, **B** und **C** unterteilt. Für das Krankheitsbild der Influenza wird hauptsächlich **Typ A**, selten Typ B und praktisch nie Typ C verantwortlich gemacht. Zusätzlich zum sporadisch epidemischen Auftreten kann Typ A **Pandemien** mit besonders schweren Verläufen auslösen. Hauptsächlicher Grund hierfür ist die relativ seltene Bildung neuer Varianten mit veränderter Kombination von Hämagglutinin und Neuraminidase durch **„Antigenshift“**, gegen die keine Immunität besteht. Häufiger sind die durch **„Antigendrift“** bedingten Varianten, bei denen die Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase infolge von Mutationen nur geringfügig verändert sind. Das häufig schwere Krankheitsbild stellt v. a. für gefährdete Personen wie Kinder, Herz-Kreislauf-Kranke, Schwangere, alte Menschen oder immunsupprimierte Patienten, aber – insbesondere im Rahmen von Pandemien – auch für immunkompetente Personen eine Bedrohung dar.
Influenzaviren werden durch **Tröpfcheninfektion** von Mensch zu Mensch übertragen. Infektiosität besteht wenige Tage vor bis 1 Woche nach Erkrankungsbeginn. Die Viren wirken zytotoxisch auf das Epithel des Respirationstrakts und können bei ausgedehntem Epithelschaden sekundäre bakterielle Infektionen erleichtern, die schwere pulmonale Komplikationen zur Folge haben können.

Epidemiologie und Pathogenese: Die **Influenzaviren** werden in die **Typen A**, **B** und **C** unterteilt. **Typ A** wird hauptsächlich für das Krankheitsbild der Influenza verantwortlich gemacht und löst **Pandemien** aus, da durch **„Antigenshift“** neue Varianten entstehen, die die vorhandene Immunität umgehen. Häufiger sind die durch **„Antigendrift“** bedingten Varianten. Das häufig schwere Krankheitsbild stellt besonders im Rahmen von Pandemien und bei herabgesetzter Immunabwehr eine Bedrohung dar.

Influenzaviren werden durch **Tröpfcheninfektion** von Mensch zu Mensch übertragen. Bei ausgedehnten Epithelschäden können sekundär bakterielle Infektionen entstehen.

Klinik: Bei der Hälfte der Infizierten entwickeln sich nach kurzer Inkubationszeit von 1–3 Tagen plötzlich ein **hoch fieberhafter Infekt der oberen Atemwege:** bohrende Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen, rasch ansteigendes Fieber bis 40 °C, Schnupfen, trockener Husten, retrosternales Brennen, konjunktivale Injektionen. Bei einigen Erkrankten (5–10 %) finden sich auch feuchte Rasselgeräusche über der Lunge und Pleurareiben. Die Krankheitsdauer beträgt ca. 1–2 Wochen. Subfebrile Temperaturen, geringe körperliche Belastbarkeit und Orthostaseprobleme können noch längere Zeit anhalten. Bei schwererem Verlauf kann sich eine **Tracheobronchitis** (S. 375) entwickeln (rauer bellender Husten und starke retrosternale Schmerzen).

Klinik: Nach 1–3 Tagen tritt ein **hoch fieberhafter Infekt der oberen Atemwege** auf: Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen, Fieber (38–40 °C), Husten. Möglich sind auch feuchte Rasselgeräusche über der Lunge und Pleurareiben. Bei schwererem Verlauf kann es zu einer **Tracheobronchitis** (S. 375) kommen.

Komplikationen: Sie treten insbesondere bei Risikopatienten auf. **Sekundär bakterielle Pneumonien** (z. B. Staphylo- oder Pneumokokken, Haemophilus influenzae), die sich mit einem erneuten Fieberanstieg nach einer Woche ankündigen, stellen für Kinder und ältere Menschen eine große Gefährdung dar. Eine seltene, aber umso lebensbedrohlichere Komplikation ist die primäre **Influenzapneumonie**. Sie führt häufig innerhalb von wenigen Tagen zum Tode, ebenso wie eine **Peri-** oder **Myokarditis**. Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind besonders gefährdet.

Komplikationen: Insbesondere bei Risikopatienten. Häufig **sekundär bakterielle Pneumonien** (z. B. Staphylo- oder Pneumokokken, Haemophilus influenzae), selten primäre **Influenzapneumonie** sowie **Peri-** und **Myokarditis** (lebensbedrohlich).

Diagnostik: Die Diagnose ist meist aufgrund des **klinischen Bildes** zu stellen, die allgemeinen Labordaten geben nur wenig Hilfestellung. Ein positiver **Virusnachweis** (Antigentest, PCR) im Rachenabstrich oder Rachenspülwasser sichert die Diagnose. Für den **serologischen Nachweis** sind gepaarte Serumproben aus der frühen Krank-

Diagnostik: Die Diagnose ergibt sich durch das **klinische Bild**. Der **Virusnachweis** im Rachenabstrich oder Rachenspülwasser mittels PCR und der **serologische Nachweis** in gepaarten Serumproben sichern die Diagnose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

heitsperiode und nach 10–14 Tagen erforderlich, um bei einem mindestens 4-fachen Titeranstieg die Diagnose zu bestätigen.

Therapie: Die Therapie ist in den meisten Fällen **symptomatisch**. Bei Risikopatienten müssen **Neuraminidasehemmer** (Zanamivir, Oseltamivir) schnell eingesetzt werden.

Therapie: Die Behandlung kann sich in den meisten Fällen auf **symptomatische** Maßnahmen, wie Fiebersenkung, Antitussiva und Analgetika, beschränken. Bei Risikopatienten müssen die **Neuraminidasehemmer** (wirksam gegen Typ A und Typ B) Zanamivir (inhalativ) und Oseltamivir (p. o.) spätestens 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn eingesetzt werden, um noch wirksam zu sein. Amantadinpräparate sind nur gegen das Influenza-A-Virus wirksam, Resistenzen sind häufig.

Bei erneutem Fieberanstieg mit Zeichen einer **Pneumonie**: antibiotische Behandlung.

Die routinemäßige Verordnung von Antibiotika sollte unterbleiben, da bakterielle Begleitinfektionen nur sehr selten eine Rolle spielen. Lediglich bei erneutem Fieberanstieg mit Zeichen einer **Lobärpneumonie** (S. 402) ist eine antibiotische Behandlung indiziert.

Prophylaxe: Eine **Impfung** ist vor allem für ältere Menschen und chronisch Kranke empfehlenswert.

Prophylaxe: Eine **Impfung** mit polyvalentem Impfstoff ist für folgende Personengruppen empfohlen: Personen > 60 Jahre, Personen mit erhöhter Gefährdung infolge eines Grundleidens, Schwangere ab dem 2. Trimenon und Personen, die im Gesundheitswesen tätig sind. Die Impfung ist jährlich durchzuführen und schützt in bis zu 90 % vor Erkrankungen durch Influenza.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankeitsverdacht, Erkrankung sowie Tod (nur bei zoonotischer Influenza). Namentliche Meldepflicht nach § 7 bei Erregernachweis.

5.9 Masern

5.9 Masern

▸ Synonym.

▸ Synonym. Morbilli

▸ Definition.

▸ Definition. Bei Masern (Tab. **J-5.17**) handelt es sich um eine hoch kontagiöse, fieberhafte, virale Infektionskrankheit. Sie ist durch einen 2-phasigen Verlauf und hohe Morbidität gekennzeichnet.

J-5.17 Masern

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit* (Mensch)	Tröpfchen	Exanthem/ Enanthem Konjunktivitis	Pneumonie Enzephalitis Otitis media	klinisches Bild Serologie PCR	symptomatisch	Impfung

Epidemiologie und Pathogenese: Masern werden durch Tröpfcheninfektion übertragen (Ansteckungsgefahr zwischen dem 5. Tag vor und dem 4. Tag nach Ausbruch des Exanthems).

Epidemiologie und Pathogenese: Masernviren kommen weltweit vor und werden durch Tröpfcheninfektion oder Kontakt mit Sekreten oder Urin Erkrankter übertragen. Ansteckungsgefahr besteht zwischen dem 5. Tag vor Ausbruch des Exanthems bis 4 Tage danach. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir, daher kann der Erreger potenziell eliminiert werden, wie auch das Beispiel Amerikas zeigt.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 8–13 Tagen entwickeln sich hohes Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen mit schwerem Krankheitsgefühl. Wegweisend sind **Konjunktivitis** mit Lichtscheu und feine weiße Flecken an der Wangenschleimhaut (**Koplik-Flecken**, s. Abb. **J-3.2**), Vorboten des typischen Exanthems, das 2–4 Tage später auftritt. Es beginnt hinter den Ohren, breitet sich über den Stamm, dann über die Extremitäten aus. Innerhalb 1 Woche verschwindet es wieder in der Reihenfolge des Auftretens.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 8–13 Tagen entwickeln sich Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Kurze Zeit später treten **Konjunktivitis** mit Lichtscheu und Tränenfluss, trockener Husten und Schnupfen hinzu. Als Vorbote des typischen Exanthems sind Petechien am harten und weichen Gaumen sowie kleine weiße Flecken auf hellrotem Grund an der Wangenschleimhaut zu sehen (**Koplik-Flecken**, s. Abb. **J-3.2**). 2–4 Tage nach Beginn des Prodromalstadiums beginnt ein fleckiges Erythem hinter den Ohren, das sich über den Stamm und dann die Arme und Beine ausbreitet. Zu Anfang ist es makulös, rotbraun und wegdrückbar, später wird es papulös, konfluierend mit hämorrhagischem Einschlag. Das Exanthem verschwindet innerhalb von 1 Woche in der Reihenfolge des Auftretens und hinterlässt zunächst eine feine Schuppung.

▸ Merke.

▸ Merke. Jeder fieberhafte Infekt mit Konjunktivitis ist auf eine Maserninfektion verdächtig. In diesem Fall sollte nach Koplik-Flecken an der Wangenschleimhaut gesucht werden. Bei diesen Symptomen kann die Diagnose leicht frühzeitig gestellt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Komplikationen: Mögliche Komplikationen, die **durch das Virus selbst** bedingt sind, betreffen hauptsächlich die Atemwege (**Pneumonie**, gelegentlich Laryngotracheitis), das Herz (in 30 % EKG-Veränderungen), das Blut (neben Leukozyto- auch Thrombozytopenie, teilweise mit Ausbildung einer thrombozytopenischen Purpura) und das Gehirn. Während EEG-Veränderungen ohne klinische Zeichen einer Enzephalitis (50 % der Kinder) meistens mit dem Überstehen der Infektion folgenlos verschwinden, verläuft die seltenere **(Meningo-)Enzephalitis**, die sich nach wenigen Tagen durch Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen und Meningismus, gefolgt von Krampfanfällen zeigt, in 10–20 % der Fälle letal. Überlebt der Patient, bleiben in der Hälfte der Fälle Defekte zurück.
Durch die für Masern typische transiente Immunschwäche für etwa 6 Wochen werden zudem **bakterielle Superinfektionen** begünstigt, die sich ebenfalls als **Pneumonie**, häufiger noch als **Otitis media** manifestieren. Auch die Reaktivierung einer Tuberkulose ist in dieser Phase möglich.
Bei **Immunsupprimierten** zeigt sich zwar häufig das Masernexanthem atypisch oder gar nicht, jedoch können sich schwere Organkomplikationen (progrediente Riesenzellpneumonie, Einschlusskörperchenenzephalitis) entwickeln.
In sehr seltenen Fällen gelingt die Eliminierung des Virus nicht und es entwickelt sich durchschnittlich 6–8 Jahre später eine subakute sklerosierende Panenzephalitis (**SSPE**) mit progredientem Verlauf und infauster Prognose.

Komplikationen: Durch das **Virus** selbst: Pneumonie, EKG- (30 %) und EEG-Veränderungen (50 %), seltener **(Meningo-)Enzephalitis** mit letalen Verläufen (bis 20 %) oder Defektheilung (50 %), thrombozytopenische Purpura. Die transiente Immunschwäche (ca. 6 Wochen) begünstigt **bakterielle Superinfektionen** (Otitis media, Pneumonie) oder auch die Reaktivierung einer Tbc.
Besonders schwere Komplikationen (progrediente Riesenzellpneumonie, Einschlusskörperchenenzephalitis) treten bei **Immunsupprimierten** auf.
Sehr selten kommt es nach jahrelanger Latenz zu einer subakut sklerosierende Panenzephalitis (**SSPE**).

Diagnostik: Die Diagnose kann bei sporadischen Fällen aufgrund der heutigen Seltenheit der Erkrankung nicht mehr zuverlässig klinisch gestellt werden. Bei Ausbruch des Exanthems können in der Regel bereits IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Mittels PCR kann das RNA-Virus aus verschiedenen Materialien (z. B. Rachenspülwasser, Urin) auch direkt nachgewiesen werden.

Diagnostik: Die klinische Diagnose ist bei sporadischen Fällen unzuverlässig. Sie wird durch IgM-Nachweis im Serum und/oder PCR gestellt.

Therapie: Die Therapie besteht lediglich in symptomatischen Maßnahmen (Antipyretika, Antitussiva). Bei Zeichen bakterieller Superinfektion sofortige Gabe eines Antibiotikums.

Therapie: symptomatisch; bei bakterieller Superinfektion antibiotisch.

Prophylaxe: Eine aktive Immunisierung mit Lebendimpfstoff ist ab dem vollendeten 12. Lebensmonat möglich; i. d. R. ist eine lebenslange Immunität zu erreichen. Um Impflücken zu schließen, wird eine zweite Injektion frühestens 1 Monat nach der ersten durchgeführt.

Prophylaxe: Impfprophylaxe ab dem vollendeten 12. Lebensmonat; i. d. R. lebenslange Immunität. Zweite Impfung zum Schließen möglicher Impflücken frühestens 1 Monat danach.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankeitsverdacht, Erkrankung sowie Tod. Namentliche Meldepflicht nach § 7 bei Erregernachweis.

5.10 Noro- und Rotaviren-Infektion

5.10 Noro- und Rotaviren-Infektion

▶ Definition. Noroviren gehören zur Familie der Calciviridae, Rotaviren zur Familie der Reoviridae. Beide Erreger sind für die Mehrzahl der nicht bakteriell verursachten Diarrhöen (Tab. **J-5.18**) verantwortlich, s. auch Diarrhöen (S. 481).

▶ Definition.

J-5.18 Noro- und Rotaviren

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Mensch	aerogen Schmierinfektion	Diarrhö (Noro- und Rotaviren) schwallartiges Erbrechen (Noroviren)	Dehydratation	Virusnachweis im Stuhl	symptomatisch	Hygienemaßnahmen Impfung gegen Rotaviren

Epidemiologie und Pathogenese: Noro- und Rotaviren sind wegen ihrer hohen Umweltresistenz und durch ihre eingeschränkte Empfindlichkeit gegenüber üblichen Desinfektions- und Reinigungsmitteln schwer zu kontrollieren. Eine Infektion mit Noroviren entsteht vorwiegend in den Wintermonaten durch Aufnahme von weniger als 100 Viruspartikeln über kontaminierte Lebensmittel, aerogen nach schwallartigem Erbrechen oder per Schmierinfektion. Die Viren vermehren sich in den Dünndarmzotten.

Epidemiologie und Pathogenese: Noro- und Rotaviren haben eine hohe Umweltresistenz und eine eingeschränkte Empfindlichkeit gegenüber Desinfektions- und Reinigungsmitteln. Die Infektion erfolgt über Lebensmittel, per Schmierinfektion oder aerogen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 12–48 h dominieren bei der Rotavirus-Infektion (bevorzugt im Kindesalter) Durchfälle bzw. bei der Norovirus-Infektion auch anfängliches Erbrechen das klinische Bild. Nach 2–3 Tagen klingen die Symptome in der Regel folgenlos ab.

Klinik: Nach einer Inkubationszeit von 12–48 Stunden tritt plötzlich einsetzender Brechdurchfall auf, der von Bauchkrämpfen und Kopfschmerzen begleitet sein kann. Bei der Rotavirus-Infektion (bevorzugt im Kindesalter) dominieren Durchfälle, bei der Norovirus-Infektion auch anfängliches Erbrechen das klinische Bild. Nach ca. 2–3 Tagen klingen die Symptome in der Regel folgenlos ab (bei Rotavirus-Infektion Erkrankungsdauer bis zu 1 Woche möglich). Vor allem bei Säuglingen, Kleinkindern und alten Menschen besteht bei starkem Flüssigkeitsverlust die Gefahr der Dehydratation.

Diagnostik und Therapie: Erregernachweis im Stuhl sichert die Diagnose. Die Therapie ist symptomatisch.

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose kann durch Erregernachweis im Stuhl (PCR) gestellt werden. Die Therapie ist symptomatisch (Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich).

Prophylaxe: Hygienemaßnahmen.

Prophylaxe: Rasche klinische Diagnose ist von größter Bedeutung. Die Einleitung von Hygienemaßnahmen sollte dann unmittelbar erfolgen, ohne die Bestätigung durch virologische Untersuchungen abzuwarten. Eine aktive Impfung steht nur gegen Rotaviren zur Verfügung (oraler Lebendimpfstoff 6.–26. Lebenswoche).

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen sowie bei Personen, die Umgang mit Lebensmitteln haben. Namentliche Meldepflicht nach § 7 bei Erregernachweis.

5.11 Tollwut

5.11 Tollwut

▶ Synonym.

▶ Synonym. Rabies

▶ Definition.

▶ Definition. Tollwut ist eine auf der ganzen Welt endemisch vorkommende Zoonose (Tab. **J-5.19**). Die Infektion führt beim Menschen immer durch neurologische Komplikationen zum Tod. Die Infektion kann durch rechtzeitige Immunisierung verhindert werden.

J-5.19 Tollwut

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Wildtiere Hund Fledermäuse	Speichel Biss	Enzephalitis Hydrophobie Spasmen	verläuft immer tödlich	Erregernachweis (PCR)	rasche postexpositionelle Impfung	Impfung

Epidemiologie und Pathogenese: Nach Schätzungen der WHO sterben weltweit jährlich ca. 40 000 Menschen an Tollwut (höchste Fallzahlen in Asien und Afrika).

Die Übertragung des **neurotropen Rabiesvirus** erfolgt durch Kontakt mit **Speichel** von infizierten Warmblütern. Nach retrogradem axonalem Transport führt die Virusvermehrung im ZNS zu einer neuronalen Funktionsstörung. Gleichzeitig erfolgt eine anterograde axonale Streuung in die Speicheldrüsen.

Epidemiologie und Pathogenese: Nach Schätzungen der WHO sterben weltweit jährlich ca. 40 000 Menschen an Tollwut, die höchsten Fallzahlen finden sich in Asien und Afrika. Durch gezielte Bekämpfungsmaßnahmen gilt Deutschland seit 2007 als frei von terrestrischer Tollwut.
Die Übertragung des **neurotropen Rabiesvirus** von infizierten Warmblütern (in Europa v. a. Füchse und Hunde) geschieht direkt durch Biss oder Kontakt verletzter Haut- und Schleimhaut mit infiziertem **Speichel**. Vor allem in Amerika spielen Fledermäuse auch eine Rolle als Reservoirtier und bei der Übertragung auf den Menschen. Bei den Tollwutviren europäischer Fledermäuse handelt es sich um andere Genotypen; es sind nur sehr wenige Fälle einer Übertragung auf den Menschen bekannt.
Nach Vermehrung an der Bissstelle dringen die Viren in Nervenzellen ein und gelangen durch retrograden axonalen Transport in das ZNS. Die Virusvermehrung im ZNS führt zu einer neuronalen Funktionsstörung, gleichzeitig erfolgt eine anterograde axonale Streuung in andere Gewebe (z. B. Speicheldrüsen, Haut).

Klinik: Im **Prodromalstadium** bestehen unspezifische Beschwerden sowie Missempfindung im Bereich der Bisswunde. Die **akute neurologische Phase** ist gekennzeichnet durch eine **Enzephalitis** mit gesteigerter Erregbarkeit und Krämpfen. Im Endstadium kommt es zum **Koma** mit Atemlähmung.

Klinik: Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3–8 Wochen, ist aber außerordentlich variabel. Zeiträume von wenigen Tagen bis zu vielen Jahren werden angegeben, wobei auch die Entfernung der Eintrittspforte vom ZNS eine Rolle spielt. Im **Prodromalstadium** bestehen unspezifische Beschwerden (Kopfschmerzen, Irritabilität) sowie Missempfindung im Bereich der Bisswunde. Die **akute neurologische Phase** ist gekennzeichnet durch eine **Enzephalitis** mit Bewusstseinsstörung, pharyngeale Spasmen, Hypersalivation und Muskelkrämpfe. Es besteht eine gesteigerte Erregbarkeit, schon geringe Reize können zu Krämpfen führen (**Hydrophobie** und Aeropho-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

bie). Bei der selteneren paralytischen Form entwickelt sich eine progrediente Lähmung. Im Endstadium kommt es zum **Koma** mit Atemlähmung, die zum Tode führt.

Diagnostik: Wichtig ist eine gründliche **Anamnese** (Tierbiss, Kontakt mit verstorbenen Tieren, auffälliges Verhalten des Tieres) und – wenn möglich – die **Untersuchung des verdächtigen Tieres**. Nach Ausbruch der Erkrankung kann der Erreger durch Nukleinsäurenachweis (RT-PCR) in Sekreten (Speichel, Tränen, Trachea) und in der Nackenhautbiopsie nachgewiesen werden.

Therapie: Die Bisswunde sollte sofort mit Wasser und Seife gereinigt werden. Die postexpositionelle Behandlung mit passiver und aktiver Immunisierung muss so früh wie möglich erfolgen. Nach Auftreten der ersten Symptome (Prodromalstadium) verläuft die Erkrankung auch unter optimaler intensivmedizinischer Betreuung immer tödlich.

Prophylaxe: Die präexpositionelle Impfung bietet einen sicheren Schutz. Bei begründetem Verdacht erfolgt eine sofortige simultane Gabe von Tollwutimmunglobulin (Infiltration der Wunde) und eine aktive Tollwut-**Impfung**. Bei Vorgeimpften ist die Gabe von Immunglobulinen nicht notwendig (jedoch die Aktivimpfung).

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach §6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie nach §7 bei Erregernachweis. Meldepflichtig ist auch die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes, -verdächtiges oder -ansteckungsverdächtiges Tier sowie die Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers.

Diagnostik: Wichtig sind eine gründliche **Anamnese** und ggf. die **Untersuchung des verdächtigen Tieres**. Nach Ausbruch der Erkrankung kann der Erreger in Sekreten oder der Nackenhautbiopsie nachgewiesen werden.

Therapie: Behandlung durch intensivmedizinische Maßnahmen und sorgfältige Wundreinigung.

Prophylaxe: Bei begründetem Verdacht sofortige aktive und passive **Immunisierung**. Beim prophylaktisch Geimpften ist die Gabe von Immunglobulinen nicht notwendig.

5.12 HIV-Infektion und Aids

5.12 HIV-Infektion und Aids

K. Arastéh, H. Stocker, I. Knaevelsrud, M. Nürnberg, Ch. Scheurich, J. Schorck

▶ Definition. Das humane Immundefizienz-Virus (**HIV**) infiziert und zerstört CD4-positive T-Lymphozyten (T-Helferzellen). Als Folge einer allmählichen Abnahme dieser Zellpopulation entsteht eine Immunschwäche, auf deren Boden opportunistische Infektionen und Tumorerkrankungen auftreten können. Der Begriff **Aids** bezeichnet das Stadium der HIV-Infektion, welches entweder durch die Diagnose solcher Erkrankungen (s. Tab. **J-5.21**) und/oder durch eine Abnahme der T-Helferzellzahl im peripheren Blut auf Werte < 200/µl definiert ist.

▶ Definition.

▶ Exkurs. **Geschichtlicher Überblick**

Am 05. Juni 1981 berichteten die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in ihrer Fachzeitschrift „Morbidity and Mortality Weekly Report" über fünf zuvor gesunde, junge, homosexuelle Männer, die zwischen Oktober 1980 und Mai 1981 in Los Angeles an einer Pneumocystis-Pneumonie erkrankt waren. Der Herausgeber der Zeitschrift vermutet in seinem Kommentar, dass die Erkrankung der Männer die Folge eines zellulären Immundefekts sein könnte, welcher durch den homosexuellen Lebenswandel oder durch ein sexuell übertragbares Agens ausgelöst wurde. Dieser Artikel ist das erste Signal einer Pandemie, die in den darauf folgenden Jahrzehnten über 35 Millionen Menschenleben fordern wird. Dieser Artikel ist auch der Startschuss zu beispiellosen Anstrengungen, denen wir 1984 die Identifikation des HI-Virus, 1986 die Entwicklung und blitzschnelle Zulassung erster Medikamente, 1996 die dauerhaft erfolgreiche Kontrolle der Virusreplikation und die Aussicht auf eine Beendigung der Aids-Epidemie im Jahr 2020 verdanken. Die Lebenserwartungen von HIV-infizierten und nicht infizierten Menschen gleichen sich in den letzten Jahren allmählich an. Die Lebensqualität ist durch die gut verträgliche und einfach einzunehmende Therapie kaum mehr eingeschränkt. Trotz dieser Erfolge ist auch in Deutschland bis zum heutigen Tag eine HIV-Infektion keine gewöhnliche Erkrankung. Die Hemmungen vieler Ärztinnen und Ärzte, im Anamnesegespräch Sexualität zu thematisieren, verzögert vielfach die Diagnosestellung, und Menschen mit bekannter HIV-Infektion erleben bis heute Stigmatisierung und Ausgrenzung, auch innerhalb unseres Gesundheitswesens.

▶ Exkurs.

Epidemiologie: Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass Ende 2015 weltweit 36,7 Mio. Menschen mit einer HIV-Infektion lebten. Die Hälfte davon waren Frauen, 5 % Kinder unter 15 Jahren. 17 Mio. (46 %) Menschen erhielten eine antiretrovirale Therapie. Die jährliche Zahl der Neuinfektionen stabilisierte sich bei 2,1 Mio. 93 % der HIV-infizierten Menschen lebten außerhalb von Nordamerika, West- und Mitteleuropa. Die meisten HIV-infizierten Menschen lebten in Afrika, gefolgt von der Asien-Pazifik-Region. Während die Neuinfektionszahlen in beiden Regionen rückläufig waren, stiegen die Zahlen in Osteuropa und Zentralasien um fast 60 % an.

Epidemiologie: Ende 2015 lebten weltweit 36,7 Mio. Menschen mit einer HIV-Infektion. Die Zahl der Neuinfektionen stabilisierte sich bei 2,1 Mio./Jahr. 93 % der HIV-infizierten Menschen lebten außerhalb von Nordamerika, West- und Mitteleuropa. Die meisten davon in Afrika, gefolgt von der Asien-Pazifik-Region.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2015 verstarben ca. 1,1 Mio. Menschen an den Folgen der HIV-Infektion.

In Deutschland lebten 2015 ca. 84 700 Menschen mit einer HIV-Infektion bei ca. 3 200 Neuinfektionen.

Virologie, Pathophysiologie, Immunologie: HIV ist ein RNA-Virus der Gattung der Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Es gibt zwei unterschiedliche Virustypen: HIV-1 und HIV-2. Weltweit sind 95 % der Infektionen durch HIV-1 verursacht. Das HIV-2-Virus tritt überwiegend in Westafrika auf und ist weniger infektiös.

Das HI-Virus infiziert nur Zellen, die CD4-Rezeptoren exprimieren. Es befällt somit u. a. T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Mikrogliazellen. Nach Eintritt in die Wirtszelle wird die virale RNA durch die reverse Transkriptase in DNA transkribiert. Über die Integrase wird die virale DNA in das Genom der Wirtszelle integriert (Provirus). Durch Transkription und Translation der proviralen DNA entstehen Vorläuferproteine, die nach Spaltung durch die virale Protease zusammengesetzt werden und durch Mitnahme von Teilen der Wirtszellmembran während des Ausknospens neue HI-Viren bilden.

2015 verstarben ca. 1,1 Mio. Menschen an den Folgen der HIV-Infektion. In den Jahren von 2004 bis 2006 waren dies noch etwa 2,3 Mio./Jahr. Seitdem wurde ein stetiger Rückgang der Letalität verzeichnet.

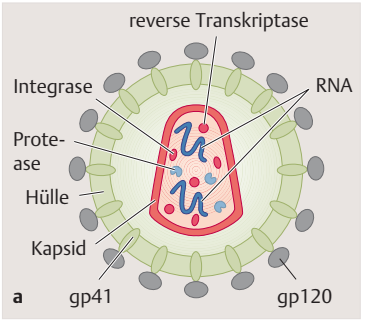
In Deutschland lebten 2015 nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts ca. 84 700 Menschen mit einer HIV-Infektion. 2015 kam es zu ca. 3 200 Neuinfektionen und 460 Todesfällen durch HIV/Aids.

HIV ist ein Lentivirus aus der **Familie der Retroviren**. Die beiden Virustypen HIV-1 und HIV-2 weisen viele Gemeinsamkeiten auf, sind aber dennoch unterschiedliche Viren, die sich genetisch voneinander unterscheiden. Während HIV-1 weltweit für ca. 95 % aller HIV-Infektionen verantwortlich ist, verbreitet sich HIV-2 überwiegend in Westafrika. HIV-2 ist verglichen mit HIV-1 weniger infektiös und führt bei verzögerter Progression langsamer zu Aids. Die Replikation von HIV-2 kann nicht durch alle antiretroviralen Medikamente inhibiert werden.

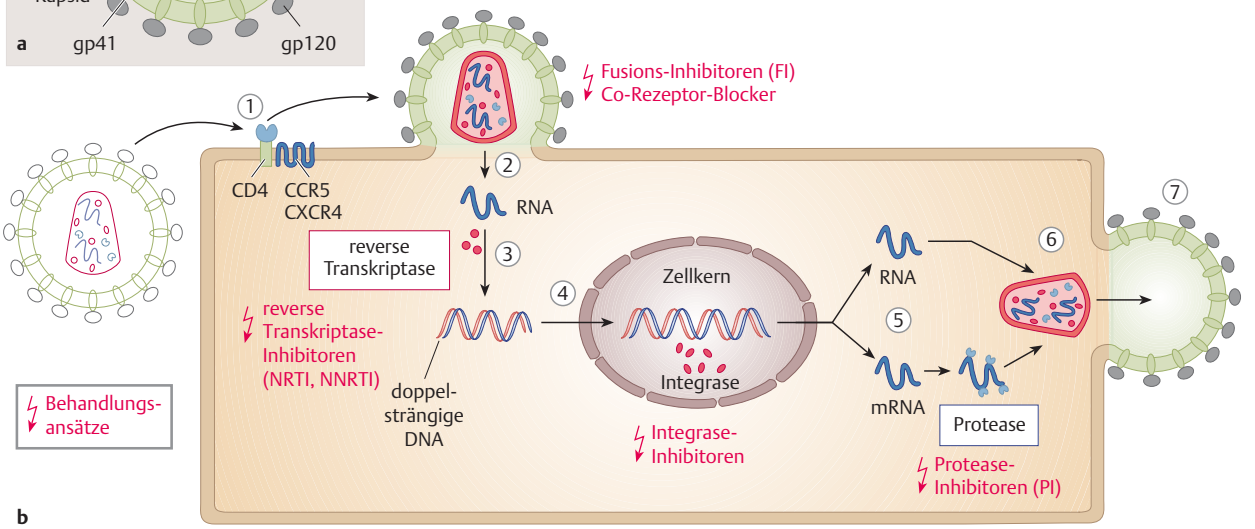
HIV besitzt eine Lipidmembran, die von der menschlichen Wirtszelle stammt. Im Inneren des Virus befinden sich, umgeben vom Viruskapsid, zwei einzelsträngige RNA-Moleküle sowie die Enzyme reverse Transkriptase, Integrase und Protease (Abb. **J-5.6**).

HIV kann nur Zellen infizieren, die auf ihren Oberflächen **CD4-Rezeptoren** exprimieren. Solche Rezeptoren finden sich auf T-Helferzellen, T-Zellvorläuferzellen, Monozyten und Makrophagen, eosinophilen Granulozyten sowie dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems. Für einen erfolgreichen Eintritt in die Wirtszelle muss das HI-Virus nach der Bindung an den CD4-Rezeptor mit weiteren zellulären Rezeptoren interagieren. Die wichtigsten Vertreter dieser als **Korezeptoren** bezeichneten Moleküle sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4, wobei über weite Strecken der Erkrankung beinahe ausschließlich Viren mit Affinität zum CCR5-Korezeptor zirkulieren. Im Stadium Aids kann diese als **Tropismus** bezeichnete Präferenz wechseln. Es kommt zum Austausch der CCR5-tropen Viruspopulation gegen CXCR4-trope Viren. Vor Beginn einer Therapie, die den CCR5-Rezeptorinhibitor Maraviroc enthält, muss der virale Tropismus bestimmt werden.

J-5.6 Struktur und Replikation des HIV



① Anlagerung an die Zielzelle und Fusion mit deren Zellmembran.
② Freisetzung des viralen Genmaterials.
③ Durch die reverse Transkriptase wird aus der Virus-RNA eine doppelsträngige DNA gebildet.
④ Diese wird im Zellkern durch die virale Integrase in die DNA eingebaut.
⑤ Durch Transkription entstehen virale RNA (Genom für neues Virus) und mRNA (Translation neuer Virusproteine, die noch von der viralen Protease geschnitten werden müssen).
⑥ Virusentwicklung, die mit einer Kapsidbildung abschließt.
⑦ Ausschleusung aus der Zelle („budding"). Durch Reifung wird das Virus funktionsfähig und erneut infektiös.



a Struktur des HIV.
b Infektion und Replikation des HIV (inkl. Behandlungsansätzen).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Nach dem Eintritt in die Zelle wird die aus dem Viruskapsid freigesetzte RNA im Zytoplasma mithilfe des Enzyms reverse Transkriptase in DNA umgeschrieben. Anschließend katalysiert das Enzym Integrase im Zellkern das Einfügen der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle. Das integrierte Virusgenom wird als **Provirus** bezeichnet. Die Transkription proviraler DNA und die Translation resultieren in der Produktion von viralen Vorläuferproteinen. Diese müssen zunächst durch die virale Protease gespalten werden, damit das neu entstehende Virus zusammengesetzt werden und schließlich unter Mitnahme eines Teils der Wirtszellmembran ausknospen kann. Nach Einsetzen der Virusproduktion beträgt die Lebensspanne der Wirtszelle ca. 2 Tage.

Mit Ausnahme der Transkription, Translation und des Ausknospens sind alle genannten Schritte durch antiretroviral wirksame Substanzen inhibierbar.

Der Replikationszyklus wird nicht in jeder infizierten Zelle vollendet, sondern hält vielfach nach der Integration inne. Dadurch entstehen latent infizierte Zellen, die über Jahre im Organismus persistieren können. Diese Zellen beherbergen das Virusreservoir, aus dem sich jederzeit neue Virusgenerationen rekrutieren lassen. Die Beseitigung des viralen Reservoirs gelingt mit den derzeit zugelassenen antiretroviralen Medikamenten nicht.

Aufgrund der hohen Fehlerrate bei der reversen Transkription entsteht in jedem unbehandelten HIV-infizierten Menschen täglich eine große Anzahl von Mutationen, die eine Substitution von Aminosäuren zur Folge haben können. Die entstehenden Virusvarianten werden als **Quasispezies** bezeichnet.

Die meisten Substitutionen verringern die Replikationskompetenz des Virus oder machen es völlig replikationsinkompetent (Verlust der viralen Fitness). Einige Substitutionen ermöglichen es dem Virus jedoch, sich dem Zugriff des Immunsystems zu entziehen **(Immune Escape)**. Andere Substitutionen haben eine reduzierte Empfindlichkeit des Virus gegen antiretrovirale Medikamente zur Folge (Resistenz).

Aus jeder reversen Transkription kann demnach eine Quasispezies hervorgehen, die gegen einen oder mehrere Vertreter einer Medikamentenklasse resistent ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass im selben Genom Resistenzen gegen Substanzen aus zwei oder gar drei Medikamentenklassen kodiert werden, ist extrem gering. Deshalb werden in der Regel drei antiretroviral wirksame Substanzen mit unterschiedlichen Resistenzprofilen zu einem **Therapieregime** zusammengefügt. Vor Therapiebeginn und bei jedem Therapieversagen muss eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden, um zu vermeiden, dass die Therapie unwirksame Substanzen enthält.

Bei Übertragung des Virus über die Schleimhaut werden zunächst submukosal lokalisierte dendritische Zellen, Makrophagen oder T-Helferzellen infiziert. Nach einigen lokalen Replikationszyklen breitet sich das Virus schließlich über das Blut und die Lymphe im ganzen Körper aus und es kommt zur Infektion und Zerstörung eines beträchtlichen Teils der T-Helferzellen in allen lymphatischen Organen. Messbarer Ausdruck dieses Geschehens ist ein explosionsartiger Anstieg der Viruslast und ein Abfall der T-Helferzellzahl im Blut. Manche Patienten entwickeln in dieser Phase ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild.

Parallel zu diesen Ereignissen entwickelt sich eine spezifisch gegen HIV gerichtete zelluläre und humorale Immunantwort. Messbarer Ausdruck ist die Ausbildung von HIV-spezifischen Antikörpern, die frühestens zwei, spätestens 12 Wochen nach der Transmission nachweisbar sind. Der HIV-Suchtest wird dadurch reaktiv. Die Viruslast fällt am Ende dieser Phase deutlich ab, die T-Helferzellzahlen steigen wieder an. Das entstehende Kräftegleichgewicht zwischen der Pathogenität des Virus und der Effizienz der Immunantwort bestimmt die **Höhe der Viruslast** (Setpoint) und damit die Dynamik des zukünftigen Abfalls der T-Helferzellen (s. Abb. **J-5.7**). Die Immunantwort einiger weniger Individuen ist in der Lage, die Virusreplikation auf sehr niedrigem Niveau zu stabilisieren und den T-Helferzellverlust zu minimieren. Diese Menschen bezeichnet man als **Long Term Non Progressors** oder als **Elite Controllers**.

Während der bei unbehandelten Menschen im Median 8–10 Jahre dauernden **Phase der klinischen Latenz** treten in der Regel keine Beschwerden auf. Die Virusreplikation und der damit verbundene Verlust von T-Helferzellen schreiten aber auch in dieser Phase fort. Um den Zellverlust zu kompensieren, wird die Produktion von T-Helferzellen stark angekurbelt. Diese Anstrengungen des Organismus reichen in der Summe letztlich aber nicht aus, um die Immunkompetenz des Organismus auf

Der Organismus reagiert auf die akute HIV-Infektion mit der Ausbildung einer spezifischen zellulären und humoralen Immunantwort, die aber nicht in der Lage ist, die Virusreplikation vollständig zu kontrollieren. In der auf diese Phase folgenden Latenzzeit fallen die T-Helferzellzahlen ohne antiretrovirale Therapie langsam ab. Nach 8–10 Jahren Symptomfreiheit können Aids-definierende Erkrankungen auftreten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Dauer aufrechtzuerhalten. Über Monate bis Jahre kommt es zur allmählichen Zerstörung des zellulären Immunsystems. Messbarer Ausdruck dieser Prozesse ist eine kontinuierliche Abnahme der Anzahl der T-Helferzellen sowie ein langsamer Anstieg der Viruslast im peripheren Blut.
Die Erschöpfung des zellulären Immunsystems führt zum Ausbruch von Aids-definierenden Erkrankungen. Ohne antiretrovirale Therapie sterben die meisten Menschen im Stadium Aids innerhalb der folgenden zwei Jahre.

Übertragung: *Transmissionsmodi:* ungeschützte Sexualkontakte, Spritzbestecke, kontaminierte Blutprodukte, von der Mutter auf das Kind.

Übertragung: *Transmissionsmodi:* Die Übertragung des HI-Virus erfolgt über ungeschützte Sexualkontakte, den gemeinsamen Gebrauch von Spritzbestecken, kontaminierte Blutprodukte und von der Mutter auf das Kind. Weltweit werden die meisten HIV-Infektionen über heterosexuelle Sexualkontakte übertragen.
Eine Ansteckung durch sozialen Umgang, Berührung, intensives Küssen und Kontakt von unversehrter Haut mit virushaltigen Körperflüssigkeiten ist nicht möglich.

Transmissionsrisiko: Das Risiko ist stark mit der Viruslast der Indexperson assoziiert. Eine **suffiziente antiretrovirale Therapie** reduziert das Transmissionsrisiko stark.

Transmissionsrisiko: Unabhängig vom Transmissionsmodus ist das Transmissionsrisiko stark mit der Viruslast der Indexperson assoziiert. So ereignet sich die überwiegende Zahl von Transmissionsereignissen in einer Zeitspanne, die wenige Tage bis Wochen nach der Übertragung von HIV auf die Indexpersonen beginnt und wenige Monate nach Beginn einer suffizienten antiretroviralen Therapie endet. Eine **suffiziente antiretrovirale Therapie** reduziert das Transmissionsrisiko unabhängig vom Modus stark: Wenn die Viruslast im Blut eines Menschen länger als 6 Monate < 50 Viruskopien/ml ist und keine anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen vorhanden sind, ist das Risiko einer Übertragung von HIV auf sexuellem Weg vernachlässigbar gering. Ähnliches gilt für die perinatale Übertragung von der Mutter auf das Kind. Auch in dieser Situation schützt eine suffiziente antiretrovirale Therapie der Mutter das Kind vor einer Übertragung, weshalb eine vaginale Entbindung ein vernachlässigbar kleines Risiko für das Kind darstellt.

▶ Merke.

▶ Merke. **Transmission**

Die meisten HIV-Infektionen werden bei ungeschützten Sexualkontakten, dem gemeinsamen Gebrauch von Spritzbestecken oder perinatal von der Mutter auf das Kind übertragen. Eine Ansteckung durch sozialen Umgang, Berührung, intensives Küssen und Kontakt von unversehrter Haut mit virushaltigen Körperflüssigkeiten ist nicht möglich. Eine suffiziente antiretrovirale Therapie reduziert das Transmissionsrisiko stark: Wenn die Viruslast im Blut eines Menschen länger als 6 Monate < 50 Viruskopien/ml ist, und keine anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen vorhanden sind, ist das Risiko einer Übertragung von HIV auf sexuellem Weg vernachlässigbar gering.

▶ Merke.

▶ Merke. **Infektiosität**

Die Viruslast und damit die Transmissibilität sind kurz nach der Virusübertragung (akute Phase) sowie im Stadium Aids am höchsten. In der akuten Phase ist eine möglichst frühe Diagnose daher besonders wichtig, da sich bis zu ca. 50 % aller Transmissionsereignisse während dieser Phase ereignen.

Prävention: Mangels einer Vakzine stellt die Prävention die wichtigste Strategie zur Verhinderung von Neuinfektionen dar. Sexuelle Aufklärung, die Benutzung von Kondomen (Safer Sex) und Verhinderung der perinatalen Infektion sind die klassischen Ansatzpunkte. Hinzu kommen Postexpositionsprophylaxe (PEP) und Präexpositiosprophylaxe (PrEP).

Prävention: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es weder eine zuverlässig reproduzierbare Strategie zur Heilung einer HIV-Infektion noch eine effektive Vakzine. Daher stellt die Prävention das Schlüsselelement zur Verhinderung neuer Infektionen dar.
Zur klassischen Primärprävention zählen die Aufklärung über Infektionswege, der Gebrauch von Kondomen (Safer Sex) und eine Verhinderung der Mutter-Kind-Transmission. Diese Elemente wurden durch drei Neuerungen ergänzt.
Postexpositionsprophylaxe (PEP): Nach einer HIV-Risikoexposition kann der exponierte Mensch durch eine PEP sein Infektionsrisiko erheblich reduzieren. Zur PEP wird eine Kombination antiretroviral wirksamer Medikamente für einen Zeitraum von 4 Wochen eingenommen. Voraussetzung für die Effektivität der PEP ist der unverzügliche Beginn. Wird die PEP > 72 h nach Exposition begonnen, verhindert sie eine Infektion nicht mehr.
Präexpositionsprophylaxe (PrEP): Durch die Einnahme von antiretroviralen Medikamenten (Tenofovir + Emtricitabin) vor einer sexuellen HIV-Exposition kann ein nicht HIV-infizierter Mensch signifikant sein Ansteckungsrisiko reduzieren. Es werden

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

zwei Strategien unterschieden. Zum einen die tägliche Einnahme der PrEP, zum anderen eine „On demand"-Strategie 24–2 h vor sowie 24 h und 48 h nach einer sexuellen Risikoexposition. Eine PrEP schützt lediglich vor einer HIV-Infektion, nicht jedoch vor anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen.

Treatment as Prevention (TrasP): Die antiretrovirale Behandlung von HIV-infizierten Menschen ist eine der potentesten Maßnahmen, um die Zahl von Transmissionsereignissen zu verringern. HIV-infizierte Menschen, deren Viruslast im Blut länger als 6 Monate < 50 HIV-RNA-Kopien/ml ist, übertragen das Virus auf sexuellem Wege sehr wahrscheinlich nicht mehr.

Zudem stellt jede erfolgreich antiretroviral behandelte HIV-Infektion nach der Strategie „Treatment as Prevention" (TrasP) einen Baustein der Prävention dar.

Beendigung der Aids-Pandemie: In Ergänzung zu den oben beschriebenen Präventionsstrategien hat die UNAids/WHO im Jahr 2014 mit dem „90–90–90"-Programm ein ehrgeiziges Konzept zur Beendigung der Aids-Pandemie bis zum Jahr 2020 aufgelegt. Der Grundgedanke ist, weltweit die Zahl der Transmissionsereignisse durch eine antiretrovirale Behandlung möglichst vieler infizierter Menschen dramatisch zu senken. Hierfür sollen 90 % aller weltweiten HIV-Infektionen diagnostiziert werden. 90 % dieser Menschen sollen antiretroviral therapiert werden und 90 % der Behandelten sollen eine Viruslast von < 50 Viruskopien/ml im Blut haben. 2014 erreichte Schweden als erstes Land dieses Ziel. Botswana verfehlte es 2015 um Haaresbreite. In Deutschland wussten 2015 ca. 85 % aller HIV-infizierten Menschen von ihrer Infektion. 84 % erhielten eine antiretrovirale Therapie. Die Bündelung aller genannten Präventionsmaßnahmen kann nach Modellrechnungen das Ende der Aids-Pandemie einläuten.

Beendigung der Aids-Pandemie: Das sog. „90–90–90"-Programm der UNAids/WHO ist ein Kozept zur Beendigung der Aids-Pandemie: 90 % aller weltweiten HIV-Infektionen sollen diagnostiziert werden, 90 % dieser Menschen sollen antiretroviral therapiert werden und 90 % der Behandelten sollen eine Viruslast von < 50 Viruskopien/ml im Blut haben.

Früherkennung: Ein Schlüssel zum Erfolg der 90–90–90-Strategie ist die frühzeitige Diagnosestellung. Leider haben immer noch viele Menschen mit einer undiagnostizierten HIV-Infektion mehrfach Kontakt zum Gesundheitssystem, ohne dass ihnen ein HIV-Test angeboten wird, obwohl klinische oder laborchemische Indikatoren für eine HIV-Infektion sprechen. Abgesehen von den epidemiologischen Folgen einer verzögerten Diagnosestellung erleiden die betroffenen Menschen verheerende Konsequenzen mit schweren gesundheitlichen Schäden bis hin zum Tod. Indikatoren sind alle Aids-definierenden Erkrankungen (s. Tab. **J-5.21**) sowie weitere Erkrankungen und Laborwertveränderungen, die in Tab. **J-5.20** aufgeführt sind. Allen Menschen mit HIV-Indikatoren soll ein HIV-Suchtest angeboten werden. Menschen mit einem mononukleoseähnlichen Krankheitsbild sollen explizit nach einer kürzlich stattgehabten Risikoexposition befragt werden. Wenn auf Grund der Anamnese die Prätest-Wahrscheinlichkeit für eine frische HIV-Infektion hoch ist, soll im Falle eines negativen HIV-Suchtests wegen der diagnostischen Lücke eine Bestimmung der HIV-RNA im Blut erfolgen.

Früherkennung: Ein Schlüssel zum Erfolg der 90–90–90-Strategie ist die frühzeitige Diagnosestellung. Allen Menschen mit HIV-Indikatoren soll ein HIV-Suchtest angeboten werden.

Diagnose: Die ersten Generationen von HIV-Suchtests wiesen mittels ELISA HIV-spezifische Antikörper im Serum nach. Da die Produktion dieser Antikörper verzögert einsetzt, konnten nach der Transmission bis zu 12 Wochen Zeit vergehen, bis der HIV-Suchtest reaktiv wurde. Diese sog. **diagnostische Lücke** wurde mit den aktuell verwendeten Tests der vierten Generation auf maximal 6 Wochen verkürzt, weil die Testsysteme neben Antikörpern das virale **Kapsidantigen p24** nachweisen. Eine sehr frische Infektion ist aber auch mit diesen Tests nicht sicher auszuschließen. Um die Zahl der falsch negativen Testergebnisse zu minimieren, wurde der Test mit einer sehr hohen Sensitivität ausgestattet – auf Kosten der Spezifität. Jedes positive Testergebnis muss deshalb mit einem zweiten spezifischen Testverfahren bestätigt werden. Dies erfolgt klassischerweise mittels eines Western-Blots, der mehrere HIV-Antigene im Serum detektiert. Alternativ bestätigt der Direktnachweis von viraler RNA mittels PCR eine HIV-Infektion. Der Test sollte in Beratungsgespräche eingebettet werden. Menschen, deren Testergebnis positiv ausfällt, sollten unmittelbar an spezialisierte Zentren angebunden werden **(Continuum of Care)**. Menschen mit negativem Testergebnis sollten über Möglichkeiten der Risikoreduktion und Prävention aufgeklärt und solche mit hohem Expositionsrisiko ebenso an spezialisierte Zentren angebunden werden **(Continuum of Prevention)**, wo ihnen die unterschiedlichen Präventionsinterventionen angeboten werden können.

Diagnose: Ein HIV-Suchtest sollte jedem Menschen mit Aids-definierenden Erkrankungen oder HIV-Indikatoren angeboten werden. Bei anamnestisch und klinisch möglicher frischer HIV-Infektion sollte der Suchtest wegen der **diagnostischen Lücke** durch die Suche von HIV-RNA mittels PCR ergänzt werden. Die diagnostische Lücke des Suchtests beträgt maximal 6 Wochen, die der PCR wenige Tage. Aufgrund seiner geringen Spezifität muss jeder positive Suchtest mittels Western-Blot oder PCR bestätigt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.20

J-5.20 Nicht Aids-definierende Erkrankungen, die auf eine HIV-Infektion hinweisen

Fachrichtung	HIV-Indikatoren
Pulmonologie	▪ bakterielle Pneumonie
Neurologie	▪ aseptische Meningitis/Enzephalitis ▪ Hirnabszess/zerebrale Raumforderung unklarer Genese ▪ Guillain-Barré-Syndrom ▪ transverse Myelitis ▪ periphere Neuropathie ▪ Demenz ▪ Leukoenzephalopathie
Dermatologie	▪ seborrhoische Dermatitis ▪ schwere therapierefraktäre Psoriasis ▪ Herpes zoster
Gastroenterologie	▪ oraler Soor ▪ orale Haarleukoplakie ▪ chronische Diarrhö
Onkologie/ Hämatologie	▪ Analkarzinom ▪ Seminom ▪ HNO-Tumoren ▪ Morbus Hodgkin ▪ Morbus Castleman ▪ vaginale intraepitheliale Neoplasie ▪ Zervixdysplasie ▪ Neutropenie ▪ Lymphopenie ▪ Thrombopenie
Ophthalmologie	▪ Herpesvirus-Retinitis ▪ Toxoplasmen-Retinitis
allgemein	▪ sexuell übertragbare Erkrankungen ▪ Infektionen mit Salmonellen, Shigellen, Campylobacter ▪ Hepatitis-B-Infektion ▪ Hepatitis-C-Infektion ▪ unklare Lymphadenopathie ▪ unklarer Gewichtsverlust ▪ mononukleoseähnliches Krankheitsbild ▪ Fieber unklarer Genese

▶ Merke.

▶ Merke. Allen Menschen mit einer opportunistischen Erkrankung oder einem HIV-Indikator soll ein HIV-Suchtest angeboten werden. Bei Menschen mit einem mononukleoseähnlichem Krankheitsbild, die in den vorangehenden Wochen eine Risikoexposition hatten, soll die Diagnostik durch eine HIV-PCR ergänzt werden, weil der Suchtest in der Phase der akuten HIV-Infektion häufig noch nicht reaktiv ist.

5.12.1 Krankheitsphasen und Stadieneinteilung

Krankheitsphasen

Die unbehandelte HIV-Infektion verläuft in drei Phasen (Abb. **J-5.7**).

5.12.1 Krankheitsphasen und Stadieneinteilung

Krankheitsphasen

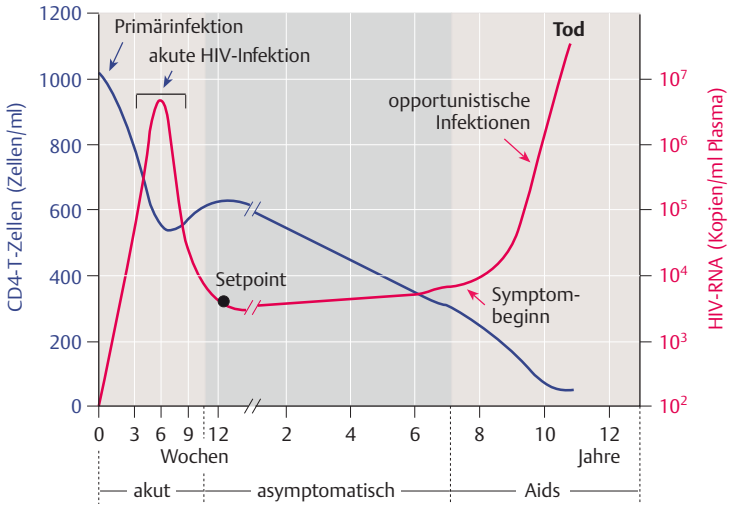
Die unbehandelte HIV-Infektion verläuft in drei Phasen (Abb. **J-5.7**):

- **Phase der akuten HIV-Infektion** (Synonym: primäre HIV-Infektion, Dauer: Tage bis Wochen)
- **Phase der asymptomatischen HIV-Infektion** (Synonym: klinische Latenz, Dauer ca. 8–10 Jahre)
- **Phase der symptomatischen HIV-Infektion**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.7 Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion



In der Phase der akuten HIV-Infektion steigt die Viruslast (= Zahl der HIV-RNA-Kopien pro ml Plasma) steil an. Parallel verringert sich die Zahl der CD4-Zellen deutlich. Nach Einsetzen der Immunantwort nimmt die Viruslast wieder ab (Setpoint = Viruslast am Ende der akuten Phase), und die Zahl der CD4-Zellen stabilisiert sich. Die folgende Phase der asymptomatischen HIV-Infektion ist durch ein sukzessives Absinken der T-Helferzellzahlen und einen langsamen Anstieg der Viruslast gekennzeichnet. Die Erschöpfung des Immunsystems führt schließlich zum Auftreten von ersten Symptomen und Aids-definierenden Erkrankungen.

Diese Betrachtungsweise verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem virologischen Krankheitsverlauf und seinen immunologischen und klinischen Folgen. Sie ist aber weder als Basis für eine Risikostratifizierung noch als Grundlage für Therapieentscheidungen geeignet. Deshalb wurde von der CDC eine zuletzt 1993 revidierte Stadieneinteilung eingeführt, nach der die Erkrankungsschwere eines HIV-infizierten Menschen mithilfe von zwei Kategorien klassifiziert werden kann.

- **klinische Kategorie** (Erkrankungen Tab. **J-5.21**):
  - A
  - B
  - C
- **Laborkategorie** (T-Helferzellzahl):
  - 1: ≥ 500/µl
  - 2: ≤ 200–499/µl
  - 3: < 199/µl

Der Begriff **Aids** bezeichnet das Stadium der HIV-Infektion, welches entweder durch die Diagnose mindestens einer Erkrankung der Kategorie C und/oder durch eine Abnahme der T-Helferzellzahl im peripheren Blut auf Werte unter 200/µl definiert ist. Das nach dieser Einteilung bisher schlechteste Stadium behält seine Gültigkeit, auch wenn unter Einnahme einer antiretroviralen Therapie eine immunologische und klinische Besserung eingetreten ist.

Die CDC-Kriterien wurden 2008 vereinfacht, wobei die alte Einteilung weiterhin häufig verwendet wird. Nach der neuen Klassifikation werden nur noch drei Stadien unterschieden:

- **Stadium 1:** $CD4^+$-T-Helferzellzahl > 500/µl (> 29 %), keine Aids-definierenden Erkrankungen
- **Stadium 2:** $CD4^+$-T-Helferzellzahl 200–499/µl (14–28 %), keine Aids-definierenden Erkrankungen
- **Stadium 3:** $CD4^+$-T-Helferzellzahl < 200/µl oder dokumentierte Aids-definierende Erkrankung
- **Stadium unbekannt:** keine Informationen über Aids-definierende Erkrankungen/CD4-T-Helferzellzahlen vorliegend

Stadieneinteilung:

- **Stadium 1:** $CD4^+$-T-Helferzellzahl > 500/µl (> 29 %), keine Aids-Erkrankungen
- **Stadium 2:** $CD4^+$-T-Helferzellzahl 200–499/µl (14–28 %), keine Aids-Erkrankungen
- **Stadium 3:** $CD4^+$-T-Helferzellzahl < 200/µl **oder** dokumentierte Aids-Erkrankung
- **Stadium unbekannt:** keine Informationen über Aids-Erkrankungen/CD4-T-Helferzellzahlen vorliegend

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

J-5.21

J-5.21 Klinische Stadieneinteilung nach CDC

klinische Kategorie	Erkrankung/Syndrom
A	▪ akute Primärinfektion ▪ asymptomatische HIV-Infektion ▪ persistierendes generalisiertes Lymphadenopathie-Syndrom
B (weder A noch C)	▪ oropharyngeale Candidiasis ▪ vulvovaginale Candidiasis > 1 Monat ▪ orale Haarleukoplakie ▪ Immunthrombozytopenie ▪ dermatomübergreifender Herpes zoster und/oder Rezidiv ▪ Zervixdysplasie; Carcinoma in situ ▪ Fieber > 1 Monat ▪ Diarrhö > 1 Monat ▪ Listeriose ▪ bazilläre Angiomatose ▪ Unterleibsentzündung (Pelvic Inflammatory Disease)
C Aids-definierende Erkrankungen	▪ **Infektionen** – Soorösophagitis – Candidiasis der unteren Atemwege – Pneumocystis-Pneumonie – rezidivierende bakterielle Pneumonien – rezidivierende Salmonellen-Septitiden – Mykobakteriosen (TBC nicht tuberkulöse Mykobakterien) – CMV-Infektionen (disseminiert, CMV-Retinitis) – Toxoplasmose (zerebral, disseminiert) – chronische Herpes-simplex-Infektionen – Histoplasmose – Kryptokokkose – intestinale Infektionen (Isosporidiose, Kryptosporidiose > 1 Monat bestehend) – progresse multifokale Leukenzephalopathie (PML) ▪ **Malignome** – Lymphome (Burkitt, primär zerebrales Lymphom, NHL) – invasives Zervixkarzinom – Kaposi-Sarkom ▪ **sonstige** – Wasting-Syndrom – HIV-Enzephalopathie

Für Länder mit limitierten Ressourcen hält die WHO eine alternative Stadieneinteilung bereit, die ohne Bestimmung der T-Helferzellzahlen im Blut eine Kategorisierung ermöglicht.

Klinik: Einige Tagen bis wenigen Wochen nach der Transmission kommt es bei ca. 40–90 % der Betroffenen zu einem akuten Infektionssyndrom, das mit Fieber, Halsschmerzen, Abgeschlagenheit, generalisierter Lymphadenopathie und Hautausschlag dem Bild einer Mononukleose ähnelt. Anschließend folgt eine meist Jahre anhaltende klinische Latenzzeit.

Klinik: 40–90 % der Menschen mit HIV-Infektion entwickeln zeitgleich mit dem Beginn der Virämie (wenige Tage bis 6 Wochen nach der Transmission) ein **akutes HIV-Infektionssyndrom** (Tab. **J-5.22**), welches mit den Symptomen Fieber, Halsschmerzen sowie einer generalisierten Lymphknotenschwellung und einem flüchtigen makulösen Exanthem nicht vom Krankheitsbild der infektiösen Mononukleose zu unterscheiden ist. Die Krankheitserscheinungen halten Tage bis wenige Wochen an.
Während der ohne antiretrovirale Therapie im Median 8–10 Jahre dauernden Phase der **klinischen Latenz** sind Menschen mit HIV-Infektion beschwerdefrei. Eventuelle subtile Störungen des Befindens werden meist nur retrospektiv wahrgenommen. Gelegentlich findet man bei der körperlichen Untersuchung eine generalisierte, nicht schmerzhafte Lymphadenopathie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.22 Klinische Symptomatik des akuten Infektionssyndroms, wenn klinisch apparent

Symptomatik	Häufigkeit
Fieber	100 %
Lymphknotenschwellungen, Angina	je 80 %
makulopapulöses Exanthem	70 %
Leukozytopenie	40 %
Diarrhö	30 %
erhöhte Leberwerte	25 %
Neuropathien, Meningoenzephalitis	je 10 %

J-5.22

Die Erschöpfung des Immunsystems führt zum Ausbruch von opportunistischen Erkrankungen. Die CDC unterscheidet in ihrer Klassifikation der HIV-Infektion zwischen nicht Aids-definierenden (Kategorie B) und Aids-definierenden (Kategorie C) Erkrankungen (Tab. **J-5.21**). Ohne antiretrovirale Therapie sterben die meisten Menschen mit Aids-definierenden Erkrankungen innerhalb der folgenden zwei Jahre.

5.12.2 Opportunistische Erkrankungen

5.12.2 Opportunistische Erkrankungen

Mit zunehmender Schwäche des zellulären Immunsystems treten opportunistische Erkrankungen auf, deren bedeutendste und gefährlichste Vertreter den Katalog der Aids-definierenden Erkrankungen bilden (Tab. **J-5.21**). Die einzelnen Erkrankungen weisen unterschiedliche Häufigkeitsgipfel in Bezug auf das Ausmaß der Immundefizienz auf. Als Faustregel gilt, dass für unbehandelte Menschen das Risiko, eine Aids-definierende Erkrankung zu entwickeln, mit dem Absinken der T-Helferzellzahlen im Blut auf Werte unter 200 Zellen/µl stark ansteigt. Eine der wenigen Ausnahmen ist die Tuberkulose, die sich auch bei höheren Helferzellzahlen manifestieren kann. Erkrankungen der Kategorie B können schon früher im unbehandelten Krankheitsverlauf auftreten.

► Merke. In Europa ist die Pneumocystis-Pneumonie die führende lebensbedrohliche Erstmanifestation der Aids-Erkrankung. In Afrika und in Ländern mit nicht ausreichender medizinischer Versorgung ist es die Tuberkulose.

► Merke.

► Opportunistische Erkrankungen. CD4-Zellzahl und opportunistische Erkrankungen: Die Häufigkeitsgipfel einzelner opportunistischer Erkrankungen lassen sich definierten T-Helferzellstrata zuordnen:

- **CD4 ≥ 500/µl:** sehr geringes Risiko für opportunistische Erkrankungen
- **CD4 < 500/µl, ≥ 200/µl:** steigendes Risiko für oropharyngeale Candidiasis, Herpes zoster, Tuberkulose, bakterielle Pneumonie, Non-Hodgkin-Lymphom, Zervixkarzinom
- **CD4 < 200/µl, ≥ 100/µl:** steigendes Risiko für alle oben genannten Erkrankungen sowie Pneumocystis-Pneumonie, Toxoplasmen-Enzephalitis, Soorösophagitis, Kaposi-Sarkom
- **CD4 < 100/µl:** steigendes Risiko für alle oben genannten Infektionen sowie Kryptokokken-Meningitis, CMV-Reaktivierung, atypische Mykobakteriose, progressive multifokale Leukenzephalopathie

► Opportunistische Erkrankungen.

Die **Inzidenz** schwerer opportunistischer Erkrankungen hat dank der Entwicklung der antiretroviralen Therapie dramatisch abgenommen. Menschen, deren HIV-Infektion während der Phasen der akuten Infektion oder der klinischen Latenz diagnostiziert wird und die zeitnah eine suffiziente antiretrovirale Therapie beginnen, entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit keine opportunistischen Erkrankungen.
Weiterhin von Aids betroffen sind zum einen Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion, die erst im Stadium Aids getestet werden **(Late Presenter)**. Zum anderen sind es Menschen, die aus den unterschiedlichsten Gründen eine antiretrovirale Therapie unregelmäßig oder gar nicht einnehmen.
In Deutschland haben symptomatische Late Presenter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median zwei Aids-definierende Erkrankungen. Mit abnehmender Häufigkeit sind dies Soorösophagitis, Wasting-Syndrom, Pneumocystis-Pneumonie, CMV-Erkrankung, rezidivierende bakterielle Infektionen, Toxoplasmen-Enzephalitis, Kaposi-Sarkom und Tuberkulose. Außerhalb von Mitteleuropa und Nordamerika sind Tuberkulose, Kryptokokkose und in Teilen Asiens die Penicillinose führende Erstmanifestationen von Aids.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. **Late Presenter**

Bei Patienten, deren HIV-Infektion erst spät im Rahmen der Diagnose einer Aids-definierenden Erkrankung festgestellt wird, bestehen zum Diagnosezeitpunkt im Median zwei opportunistische Infektionen. Die Suche nach weiteren Erkrankungen muss aktiv fortgesetzt werden, auch wenn bereits eine Erkrankung nachgewiesen wurde. Wegen der Komplexität und der atypischen Präsentationen der Infektionen und Tumoren sollten die betroffenen Patientinnen und Patienten in spezialisierte Zentren verlegt werden.

Nachfolgend werden einige ausgewählte Aids-definierende Erkrankungen beschrieben.

Pneumocystis-Pneumonie (PcP)

Erreger: Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis-Pneumonie (PcP)

Erreger und Allgemeines: Erreger ist der Schlauchpilz Pneumocystis jirovecii (früher: Pneumocystis carinii). Die allermeisten HIV-infizierten Menschen mit PcP weisen T-Helferzellzahlen < 200/µl auf. Die PcP ist die häufigste pulmonale opportunistische Infektion HIV-infizierter Menschen in Deutschland. Die Krankenhausmortalität liegt bei ca. 10 %.

Klinik: Dyspnoe, trockener Husten, Fieber, Gewichtsverlust.

Klinik: Die Erkrankung entwickelt sich über Wochen und äußert sich durch unproduktiven Husten, progrediente Dyspnoe mit Tachypnoe sowie Fieber und Gewichtsverlust. Auch bei hochgradiger Hypoxämie besteht fast nie eine Zyanose. Der Auskultationsbefund ist unauffällig, beim Auskultieren entsteht jedoch häufig ein nicht unterdrückbarer Hustenreiz. Die meisten Erkrankten haben eine orale und ösophageale Candidiasis. Viele Erkrankte waren wegen der Beschwerden zuvor mehrfach in ärztlicher Behandlung und erhielten eine antibiotische und/oder antimykotische Therapie, ohne dass die richtige Diagnose gestellt wurde.

Diagnostik: bihiläre Zeichnungsvermehrungen in Röntgen-/CT-Aufnahme (Abb. **J-5.8b**). Erregernachweis in Proben aus dem unteren Respirationstrakt.

Diagnostik: Konventionell radiologisch zeigt sich das Bild einer bihilär betonten, symmetrischen interstitiellen, feinfleckigen, granulären Zeichnungsvermehrung. CT-grafisch findet man flächige, milchglasartige Infiltrate mit Aussparung der Lungenperipherie und gelegentlich dünnwandige Zysten (Abb. **J-5.8b**). In Abwesenheit einer bakteriellen Begleitinfektion ist das CRP kaum, die Leukozytenzahlen nie erhöht. Die LDH ist fast immer erhöht. Die Erkrankten haben meist eine schwere Hypoxämie.
Zur Diagnosesicherung werden Proben aus den tiefen Atemwegen (idealerweise bronchoalveoläre Lavage-[BAL-]Flüssigkeit) per Immunofluoreszenz oder PCR auf Pneumocystis untersucht.

Differenzialdiagnosen: Bakterien, Viren (z. B. CMV, HSV, VZV), Pilze (C. neoformans, P. marneffei) und Protozoen (T. gondii) verursachen bei HIV-infizierten Menschen pulmonale Infektionen. Die Häufigkeit der PcP sowie der protrahierte klinische Verlauf in Kombination mit dem typischen Infiltratmuster und der schweren Hypoxämie vereinfachen die differenzialdiagnostischen Überlegungen. Der Nachweis von Pneumocystis in der BAL-Flüssigkeit schließt das Vorliegen von weiteren pulmonalen opportunistischen Erkrankungen nicht aus.

Therapie: Cotrimoxazol, bei mittelschwerer und schwerer PcP zusätzlich Prednisolon. Primärprophylaxe: Cotrimoxazol niedrig dosiert.

Therapie: Bei hochgradigem PcP-Verdacht: sofortiger Beginn einer kalkulierten Therapie. Medikament der Wahl: **Cotrimoxazol**. Bei pO_2 < 70 mmHg: zusätzlich Prednisolon. Therapiedauer: mindestens 21 Tage. Antiretrovirale Therapie. Nach erfolgreicher Therapie: Sekundärprophylaxe mit niedrig dosiertem Cotrimoxazol.
Primärprophylaxe bei T-Helferzellzahlen < 200/µl: Cotrimoxazol.

Toxoplasmen-Enzephalitis (TE)

Erreger: Toxoplasma gondii (S. 1136)

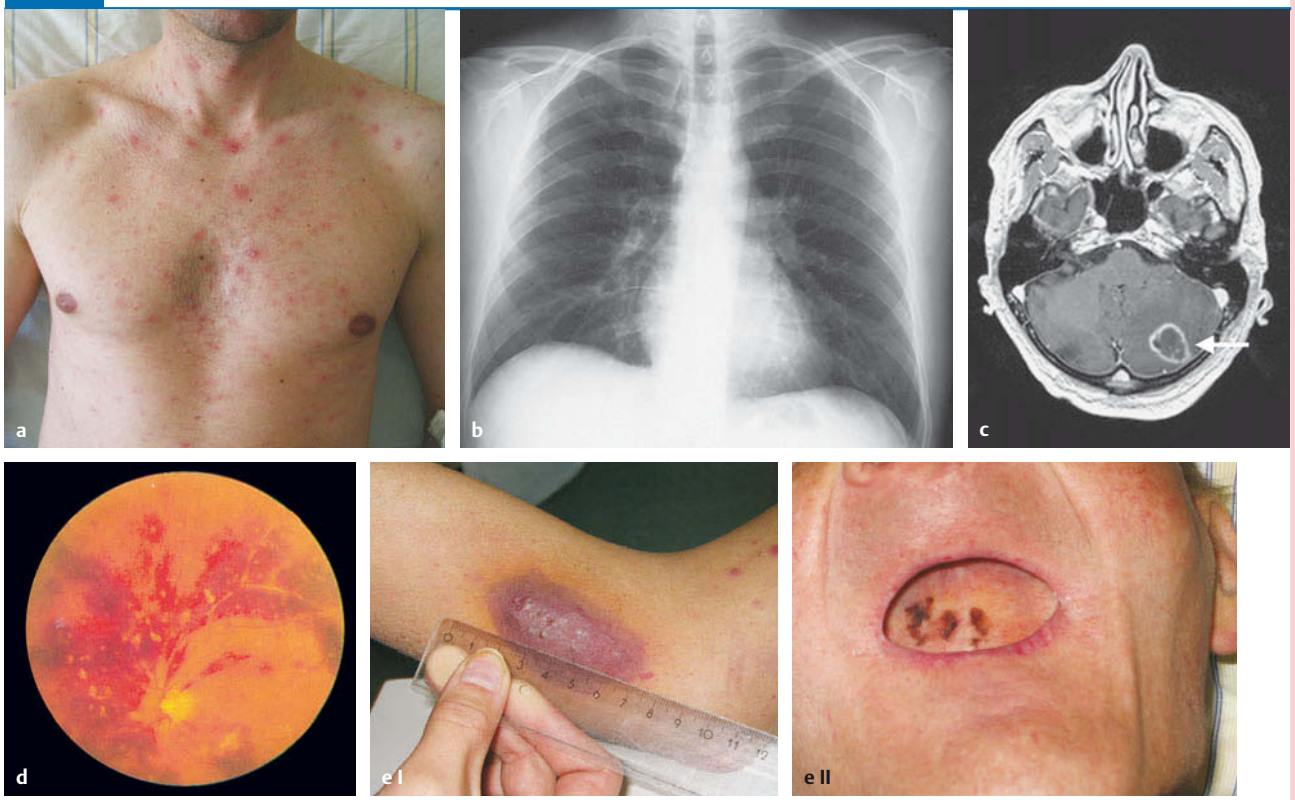
Toxoplasmen-Enzephalitis (TE)

Erreger und Epidemiologie: Die TE ist in Deutschland die häufigste opportunistische ZNS-Infektion. Ihr Erreger ist das Protozoon Toxoplasma gondii. Bei Immunkompetenz ist der Erreger nicht pathogen, mit Ausnahme einer während der Schwangerschaft eintretenden Infektion der Mutter (Toxoplasmose als Teil des TORCH-Komplexes). Erst bei T-Helferzellzahlen < 200/µl steigt das Risiko einer Reaktivierung. Aufgrund seines Neurotropismus kommt es überwiegend im Gehirn zu herdförmigen Ansammlungen des Erregers, wo multiple Abszesse im Bereich der Markrindengrenze des Großhirns, der Stammganglien und des Hirnstamms entstehen können.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.8 HIV-assoziierte und Aids-definierende Erkrankungen



a **Hautexanthem** bei akuter HIV-Infektion.
b **Pneumocystis-Pneumonie (PCP):** Thorax-Übersichtsaufnahme mit diffuser, bilateraler, perihilär betonter Zeichnungsvermehrung.
c **Toxoplasmen-Enzephalitis (TE):** CCT mit ringförmigen kontrastmittelanreichernden Herden. (aus: Masuhr K. F., Neumann M.: Duale Reihe Neurologie, Thieme; 2013)
d **CMV-Retinitis:** Fundus mit Netzhautnekrosen und flächigen Blutungen; weiße Gefäße als Ausdruck der Vaskulitis und Cotton-Wool-Herde als Zeichen der Ischämie. (aus: Sachsenweger M.: Duale Reihe Augenheilkunde, Thieme; 2003)
e **Kaposi-Sarkom** mit bräunlich lividen Veränderungen an Oberarm (I) und Gaumen (II).

Klinik: Je nach Lokalisation und Ausdehnung kommt es zu fokalneurologischen Defiziten wie sensomotorischen Störungen und Vigilanzminderung. Bei einem Drittel der Erkrankten manifestiert sich die TE durch einen epileptischen Anfall. Immer wieder kommt es vor, dass ein an TE Erkrankter auf Grund der Verdachtsdiagnose Hirntumor mit schweren Folgeschäden neurochirurgisch operiert wird.

Klinik: Je nach Lokalisation entsprechende neurologische Ausfälle, zerebrale Krampfanfälle

Diagnostik: Grundsäule der Diagnostik ist die zerebrale Bildgebung mittels kontrastmittelverstärkter cMRT, die multiple ringförmig kontrastmittelanreichernde Herde mit raumforderndem Umgebungsödem (Abb. **J-5.8c**) zeigt. Im peripheren Blut und Liquor finden sich keine wegweisenden Auffälligkeiten.
Der Nachweis von gegen T. gondii gerichteten Antikörpern (IgG) ist zwar Bestandteil der Falldefinition, er beweist jedoch weder das Vorliegen der Erkrankung, noch schließt der fehlende Nachweis eine TE mit letzter Sicherheit aus. Bei typischer Bildgebung wird zunächst auf eine Probenentnahme aus einer intrazerebralen Läsion wegen der Invasivität verzichtet, obwohl dies das einzige beweisende Diagnostikum ist. Stattdessen wird bei schwer immungeschwächten Patienten mit dem klinischen und bildmorphologischen Verdacht auf eine TE immer eine kalkulierte Therapie begonnen. Das klinische und radiologische Therapieansprechen bestätigt die Verdachtsdiagnose.

Diagnostik: kontrastmittelanreichernde ringförmige Herde in cCT oder cMRT (Abb. **J-5.8c**).

Differenzialdiagnosen: Kryptokokken- und TB-Meningitis weisen in der Regel zu Beginn der Erkrankung keine mittels cMRT darstellbaren intrazerebralen Läsionen auf. HIV-Enzephalopathie und PML lassen sich von der TE durch die unterschiedliche Bildmorphologie und die fehlende Kontrastmittelaufnahme der Läsionen abgrenzen. Ringförmig kontrastmittelaufnehmende Herde findet man im Stadium Aids als Ausdruck septischer Herde bei Endokarditis, einer Nokardiose, einer Chagas-Erkrankung (Menschen aus Lateinamerika) und einer Zystizerkose (Menschen aus Ende-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

miegebieten). Die wichtigste Differenzialdiagnose in Mitteleuropa ist das primäre ZNS-Lymphom.

Therapie: Pyrimethamin in Kombination mit Sulfadiazin und Folinsäure.
Primärprophylaxe: Cotrimoxazol niedrig dosiert.

Therapie: Bei TE-Verdacht: sofortiger Beginn einer kalkulierten Therapie. Therapie der Wahl: Pyrimethamin in Kombination mit Sulfadiazin und Folinsäure. Antiretrovirale Therapie. Therapiedauer der Akutphase: mindestens 6 Wochen. Ein Rezidiv wird durch Fortführung der Behandlung mit reduzierter Dosis verhindert.
Primärprophylaxe bei T-Helferzellzahlen < 100/µl: Cotrimoxazol.

Soorösophagitis und orale Candidiasis

Erreger
Candida spp. (S. 1124)

Klinik: Dysphagie, Zungenbrennen, Geschmacksstörungen, retrosternales Fremdkörpergefühl oder Schmerzen.

Diagnostik: weißliche, abstreifbare Beläge der Schleimhaut.

Soorösophagitis und orale Candidiasis

Erreger: Ursächlich ist der Hefepilz Candida albicans (weit seltener sind andere Candida-Spezies die Erreger). Nicht abheilende Mundwinkelrhagaden (Perlèche) können ebenfalls Ausdruck einer Candida-Infektion sein.
Klinik: Die oropharyngeale Kandidose ist meist oligosymptomatisch. Manche Patienten klagen über Schmerzen, Zungenbrennen, Geschmacksstörungen und ein retrosternales Fremdkörpergefühl oder Schmerzen.
Diagnostik: Die T-Helferzellzahlen sind zum Erkrankungszeitpunkt sehr variabel, liegen häufig jedoch bei Werten < 250/µl. Weißliche, abstreifbare Beläge der Schleimhaut und der Zähne sind pathognomonisch für diese Hefepilzinfektion. Laborchemisch finden sich keine Auffälligkeiten. Wenn unter der Standardtherapie mit Fluconazol keine Abheilung innerhalb von wenigen Tagen eintritt, sollte aus Proben (Rachenspülwasser bzw. Ösophagusbiopsien) eine mikrobiologische Speziesbestimmung und eine Empfindlichkeitsprüfung veranlasst werden.
Differenzialdiagnosen: Im Stadium Aids können die Herpesviren CMV und HSV eine Stomatitis bzw. Ösophagitis auslösen. Die Läsionen sind jedoch klinisch als Schleimhautulzerationen ohne Belag gut von der Hefepilzinfektion zu unterscheiden. Häufig liegen jedoch unter dem Soor zusätzlich virale Infektionen vor.

Therapie: Fluconazol.

Therapie: Bei typischem klinischem Bild: Beginn einer kalkulierten Therapie. Mittel der Wahl: Fluconazol. Antiretrovirale Therapie. Therapiedauer: bis zur vollständigen Abheilung. Primärprophylaxe: keine.

CMV-Reaktivierung

Erreger: Zytomegalie-Virus (CMV)

CMV-Reaktivierung

Erreger: Erreger ist das zu den Herpesviren zählende Zytomegalie-Virus (CMV). Die Reaktivierung von CMV kann fast alle Organe betreffen. Die T-Helferzellzahl der Erkrankten liegt überwiegend bei Werten < 100/µl. Eine pulmonale CMV-Reaktivierung kompliziert gelegentlich die PcP.

Klinik: Je nach Lokalisation der Erkrankung kommt es neben Fieber und Gewichtsverlust zu organbezogenen Symptomen und Laborwertveränderungen.

Klinik: CMV kann eine Vielzahl klinischer Krankheitsbilder verursachen. Die häufigste Manifestation bei unbehandelten HIV-infizierten Patienten war bis zur Einführung der hoch aktiven antiretroviralen Therapie die **CMV-Retinitis** (Abb. **J-5.8d**). Aber auch Lunge (Pneumonitis), Gastrointestinaltrakt (Ösophagitis, Kolitis), ZNS (Enzephalitis, Ventrikulitis) und Nebennieren (Adrenalitis) können betroffen sein. Je nach Lokalisation der Erkrankung kommt es neben Fieber und Gewichtsverlust zu organbezogenen Symptomen und Laborwertveränderungen.

Diagnostik: Diagnostischer Goldstandard ist der (immun)histologische Nachweis einer Organmanifestation bzw. der typische Aspekt der Netzhautläsionen.

Diagnostik: Diagnostischer Goldstandard ist der (immun)histologische Nachweis einer Organmanifestation bzw. der typische Aspekt der Netzhautläsionen. Der Nachweis des CMV-Early-Antigens pp65 in Lymphozyten mittels Immunfluoreszenz oder von CMV-DNA im Plasma mittels PCR ist suggestiv, aber nicht beweisend für eine Organmanifestation. Beides sollte Anlass zur Funduskopie und zur histologischen Untersuchung von Proben aus vermeintlich betroffenen Organen sein. Bei V. a. CMV-Enzephalitis muss der Liquor cerebrospinalis mittels PCR auf CMV untersucht werden. Das übrige Labor ist nicht wegweisend.

Differenzialdiagnosen der CMV-Retinitis: Toxoplasmen-Retinitis, VZV-Retinitis (Proximal Outer Retinal Necrosis, PORN) HSV-Retinitis, okuläre Tuberkulose.

Therapie: Ganciclovir oder Foscarnet. Primärprophylaxe: keine.

Therapie: Ganciclovir oder Foscarnet, antiretrovirale Therapie. Primärprophylaxe: keine.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Nicht tuberkulöse Mykobakteriose (NTM)

Erreger: Häufigste Erreger sind die nicht tuberkulösen Mykobakterien (NTM) des Mycobacterium-avium-intrazellulare-Komplexes. NTM sind für immunkompetente Menschen in der Regel nicht pathogen. HIV-infizierte Menschen mit CD4-Zellen < 50/µl sind jedoch stark für eine Infektion mit NTM gefährdet. NTM verursachen disseminierte Infektionen mit Befall der Lymphknoten, des Knochenmarks, der Leber und des Gastrointestinaltrakts.

Klinik: Das Krankheitsbild ist wegen der Vielzahl möglicher Organmanifestationen sehr divers. Fieber und Gewichtsverlust, Lymphadenopathie, Organomegalie, Diarrhö und eine Panzytopenie sind klassische Hinweise auf eine Infektion mit NTM.

Diagnostik: Molekularbiologischer oder kultureller Nachweis von NTM in betroffenen Organen oder kultureller Nachweis im peripheren Blut.

Differenzialdiagnosen: Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Tuberkulose, CMV-Reaktivierung.

Therapie: Mittel der Wahl: Clarithromycin in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin über mehrere Monate bis zur Stabilisierung des Immunsystems unter antiretroviraler Therapie.
Primärprophylaxe: keine.

Tuberkulose (Tbc)

Allgemeines: Global gesehen ist die Tbc die häufigste opportunistische Erkrankung. Meist handelt es sich dabei um eine Reaktivierung einer latenten Infektion. Aufgrund der abgeschwächten Immunantwort auf die Tuberkelbazillen bilden sich bei pulmonaler Manifestation meist keine Kavernen aus. Radiologisch zeigen sich vielmehr unspezifische Infiltrate mit mediastinaler Lymphadenopathie. Bei sehr niedrigen T-Helferzellzahlen können trotz pulmonaler Infektion die Infiltrate fehlen. Die typische histologische Architektur des verkäsenden Granuloms ist um so seltener zu finden, je niedriger die T-Helferzellzahlen sind.
Mit zunehmender Immunschwäche steigt das Risiko für atypische Manifestationsformen und extrapulmonale Lokalisationen (z. B. Leber, Milz, Lymphknoten, Nieren, Nebennieren, Knochenmark und zentrales Nervensystem), s. Tuberkulose (S. 404).

Klinik: unspezifische Symptome. Fieber, Husten, Gewichtsverlust, Lymphknotenvergrößerung.

Diagnostik: Mikroskopischer, molekularbiologischer oder kultureller Nachweis von Mykobakterien in respiratorischen Sekreten oder Proben aus betroffenen Organen. Phänotypische Empfindlichkeitsprüfung. Bei Verdacht auf Resistenzen (Vorbehandlung, Menschen aus Hochrisikogebieten für Medikamentenresistenz) sollte ein molekularbiologisches Verfahren zur Suche nach einer Rifampicin- und Isoniazid-Resistenz durchgeführt werden.

Differenzialdiagnose: Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Infektionen durch NTM.

Therapie: Bei V. a. tuberkulöse Meningitis: Sofortiger Beginn einer kalkulierten antituberkulösen Therapie ergänzt durch Dexamethason. Bei allen anderen Manifestationen (voll sensibler Stamm): antituberkulöse Standard-Vierfachtherapie (Isoniazid (+ Vitamin B_6), Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol). Die Behandlung der Tbc wird durch Medikamenteninteraktionen der antituberkulösen und antiretroviralen Therapie erschwert, weshalb häufig Rifampicin durch Rifabutin in modifizierter Dosis ersetzt werden bzw. die Dosierung der antiretroviralenTherapie angepasst werden muss. Therapiedauer: abhängig von Manifestationsort und Therapieansprechen.

Primärprophylaxe: unklare Datenlage, ggf. Therapie einer latenten Tuberkulose.

Nicht tuberkulöse Mykobakteriose (NTM)

Erreger nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM) des Mycobacterium-avium-intrazellulare-Komplexes.

Klinik: Fieber, Gewichtsverlust, Lymphadenopathie, Organomegalie, Diarrhö und eine Panzytopenie.

Diagnostik: molekularbiologischer, kultureller Nachweis in betroffenen Organen, kultureller Nachweis im peripheren Blut

Therapie: Clarithromycin in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin über Monate.

Tuberkulose (Tbc)

Allgemeines: Global gesehen ist die **Tuberkulose** (Tbc) für die meisten HIV-infizierten Menschen die erste Manifestation der HIV-Erkrankung.

Klinik: unspezifische Symptome. Fieber, Husten, Gewichtsverlust, Lymphknotenvergrößerung.
Diagnostik: Mikroskopischer, molekularbiologischer oder kultureller Nachweis von Mykobakterien in respiratorischen Sekreten oder Proben aus betroffenen Organen.

Therapie: V. a. tuberkulöse Meningitis: kalkulierte antituberkulöse Therapie ergänzt durch Dexamethason. Alle anderen Manifestationen: antituberkulöse Standard-Vierfachtherapie (Isoniazid (+ Vitamin B_6), Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol).
Primärprophylaxe: unklare Datenlage.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Klinik: kognitive Störungen, fokal-neurologische Defizite.
Diagnostik: Bildgebung und JC-Virus-Nachweis mittels PCR.
Therapie: rasche antiretrovirale Behandlung.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Hierbei handelt es sich um eine progressiv verlaufende Entmarkung im Bereich des zentralen Nervensystems. Ursächlich ist eine Infektion mit dem zur Gruppe der Polyomaviren gehörendem JC-Virus. Die PML tritt meist bei fortgeschrittenem Immundefekt auf. Die Erkrankten haben eine sehr schlechte Prognose.

Klinik: Klinisch imponieren, je nach Ausprägungsgrad und Lokalisation, kognitive Störungen und fokal-neurologische Defizite.

Diagnostik: Bildgebung und Nachweis von JC-Virus im Liquor cerebrospinalis mittels PCR.

Therapie: Es existiert keine kausale Therapie. Die einzige therapeutische Option, um die Erkrankung zum Stillstand zu bringen, ist eine rasche antiretrovirale Behandlung.

Andere opportunistische Infektionen

Eine große Anzahl von Bakterien, Parasiten, Pilzen und Viren verursacht Erkrankungen im immungeschwächten Patienten. Je nach geografischer Region unterscheidet sich das Spektrum der opportunistischen Infektionen (z. B. Afrika und Asien: häufig Kryptokokken-Infektionen, Südostasien und China: Penicillinose). Die Tuberkulose (S. 1117) zählt zu den häufigsten oppotunistischen Erkrankungen.

Andere opportunistische Infektionen

Die Liste der opportunistischen Erkrankungen ist lang und enthält, neben der Tuberkulose (S. 1117) als der häufigsten opportunistischen Erkrankung, u. a. rezidivierende bakterielle Pneumonie, Kryptokokken-Meningitis, Salmonellen-Sepsis, Kryptosporidiose, Mikrosporidiose, Isosporidiose, Herpes-zoster-Reaktivierung, Mollusca contagiosa, Herpes-Enzephalitis, Histoplasmose. Bei Late Presentern treten im Median 2 (Range 1–6) opportunistische Erkrankungen auf.
In Afrika und Asien erkranken weit mehr Patienten als in den Industrienationen an Kryptokokkeninfektionen. In Südostasien und China ist zudem die Penicillinose (Mykose) eine der häufigsten opportunistischen Infektionen. Bei Patienten aus Lateinamerika kann eine Reaktivierung der Chagas-Krankheit die Erstmanifestation von Aids sein. Weltweit zählt die viszerale Leishmaniose zu den bedeutenden opportunistischen Infektionen.

5.12.3 Malignome

Im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion besteht ein erhöhtes Risiko für bestimmte Malignome. Hierzu gehören: Kaposi-Sarkom, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom, invasives Zervix- und Analkarzinom.

5.12.3 Malignome

Das Risiko für die Entstehung von bestimmten Malignomen ist bei HIV-infizierten Menschen deutlich erhöht. Zu den Aids-definierenden Tumorerkrankungen gehören das Kaposi-Sarkom, das Non-Hodgkin-Lymphom sowie das invasive Zervixkarzinom. Aber auch andere Malignome, wie das Analkarzinom, treten im Rahmen der HIV-Infektion häufiger auf als in der Normalbevölkerung.

Kaposi-Sarkom (KS)

Assoziation: Infektion mit dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8).

Klinik: Bevorzugt an Haut und Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktes auftretend. Kutan meist flache/erhabene und rötlich-bräunliche, nicht schmerzhafte Läsionen.

Diagnostik: Histologie.

Therapie: antiretrovirale Therapie, zytostatische Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin.

Kaposi-Sarkom (KS)

Assoziation: Das KS ist der häufigste HIV-assoziierte Tumor. Er tritt bei HIV-infizierten Menschen 20 000-mal häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Die Erkrankung ist mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) assoziiert. Kaposi Sarkome treten gehäuft, aber nicht ausschließlich bei eingeschränktem Immunstatus (CD4 < 350/µl) auf.

Klinik: Kaposi-Sarkome entstehen bevorzugt in der Haut und den Schleimhäuten des Gastrointestinaltrakts einschließlich der Mundschleimhaut (Abb. **J-5.8e**) und der Gallenwege sowie des Respirationstraktes. Sie können aber auch an ungewöhnlichen Lokalisationen wie der Iris auftreten. Auf der Haut findet man ellipsoide, flache oder knotig erhabene, rötlich-bräunlich-violette, nicht schmerzhafte, nicht ulzerierende Läsionen.

Diagnostik: Die Diagnose von kutanen Kaposi-Sarkomen wird in der Regel klinisch gestellt. Verdächtige Schleimhautläsionen sollten zur Diagnosesicherung biopsiert werden.
Differenzialdiagnosen: bazilläre Angiomatose, kutane Tuberkulose, kutanes Lymphom.

Therapie: Zytostatische Chemotherapie mit liposomal verkapseltem Doxorubicin. Antiretrovirale Therapie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Patienten mit HIV-Infektion haben ein 160-fach erhöhtes Risiko, ein NHL zu entwickeln.

Klinik: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellungen, Schmerzen oder andere Symptome je nach Lokalisation.

Diagnostik: Histologische Sicherung aus Proben von betroffenen Organen oder Strukturen (Tab. **K-4.34**). Das Auftreten ist unabhängig von der CD4-Zellzahl. **Differenzialdiagnosen:** Tbc, atypische Mykobakteriose, Morbus Hodgkin.

Therapie: Zytostatische Chemotherapie, ggf. mit Rituximab. Antiretrovirale Therapie.

Invasives Zervixkarzinom

HIV-infizierte Frauen haben im Vergleich zu nicht infizierten Frauen ein um den Faktor neun erhöhtes Risiko für diese Tumorerkrankung. Jeder Frau mit einem Zervixkarzinom muss ein HIV-Test angeboten werden.
Pathophysiologisch spielt das humane Papilloma-Virus (HPV) eine entscheidende Rolle. Häufig führen Subtypen der Hochrisikogruppe (HPV 16 und 18) zur Ausbildung intraepithelialer Neoplasien und schließlich zum invasiven Zervixkarzinom. Der Übergang vom Carcinoma in situ (CIS) zum invasiven Karzinom geschieht schneller bei HIV-Infizierten.

Klinik: Häufig symptomlos (Empfehlung zur regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung) oder unspezifische Beschwerden, wie z. B. vaginaler Ausfluss, unregelmäßige Blutung, Dysurie, ödematöse Schwellungen.

Diagnostik: regelmäßiger Zervixabstrich (Färbung nach Papanicolaou, PAP-Abstrich); bei auffälligem Befund ggf. Biopsie. Je nach histologischem Ergebnis ggf. weitergehende Diagnostik (Kürettage, Hysteroskopie, Zystos- und Rektoskopie, Sonografie des Abdomens, MRT).

Therapie: abhängig vom Tumorstadium. Die Therapie HIV-Infizierter unterscheidet sich nicht von der Therapie HIV-negativer Frauen.

Prophylaxe: Im Rahmen der Primärprävention wurde 2006 eine HPV-Impfung (u. a. HPV 16 und 18) eingeführt. Diese sollte optimalerweise bei Mädchen im Alter von 12–17 Jahren vor dem ersten sexuellen Kontakt durchgeführt werden.

5.12.4 Antiretrovirale Therapie

Die **Behandlung der HIV-Infektion** hat sich seit der Zulassung der ersten antiretroviral wirksamen Substanz Zidovudin im Jahre 1987 dramatisch verändert. 30 Jahre später sind über 30 Präparate auf dem Markt. Weil eine Heilung mit diesen Medikamenten nicht möglich ist, muss die Therapie lebenslang durchgeführt werden. Deswegen stand im letzten Jahrzehnt neben der Verbesserung der antiviralen Wirksamkeit eine Förderung der **Therapietreue** im Vordergrund aller Bemühungen. Virologisch effiziente Kombinationspräparate mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil, die einmal täglich in einer Tablette eingenommen werden und Einnahmefehler verzeihen, sind die Früchte dieser Forschungsanstrengungen. Die große Auswahl an Medikamenten ermöglicht eine individualisierte Therapie. **Depotpräparate**, die im Abstand von mehreren Wochen intramuskulär injiziert werden, befinden sich kurz vor der Zulassung. Dank der modernen Therapieregime gleichen sich Lebenserwartung und Lebensqualität von Menschen mit HIV-Infektion immer mehr denen von Menschen ohne HIV-Infektion an.

Therapieindikation: Die bisher praktizierte Indikationsstellung in Abhängigkeit von der T-Helferzellzahl im Blut wurde verlassen. So empfiehlt die WHO seit 2016, dass alle HIV-infizierten Menschen unabhängig von der Dauer der Erkrankung und dem Ausmaß der Schädigung des Immunsystems eine antiretrovirale Therapie erhalten sollen, sobald sie sich dafür bereit fühlen.

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Klinik: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellungen, Schmerzen.

Diagnostik: histologische Sicherung aus Proben (s. Tab. **K-4.34**).

Therapie: zytostatische Therapie, antiretrovirale Therapie.

Invasives Zervixkarzinom

Erhöhtes Risiko für diese Erkrankung bei HIV-infizierten Frauen. Pathophysiologisch spielt das humane Papilloma-Virus (HPV) eine entscheidende Rolle.

Klinik: häufig symptomlos oder unspezifische Beschwerden.

Diagnostik: regelmäßiger Zervixabstrich; bei auffälligem Befund ggf. Biopsie.

Therapie: wie bei HIV-positiven Frauen

Prophylaxe: HPV-Impfung.

5.12.4 Antiretrovirale Therapie

Therapie: Zur Therapie der HIV-Infektion stehen verschiedene antiretrovirale Substanzen zur Verfügung, die jedoch keine Heilung herbeiführen. Um Resistenzen und Therapieversagen zu verhindern, werden mindestens 3 verschiedene Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen als Kombinationstherapie eingesetzt.
Die wichtigsten Vertreter sind:

- nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- nicht nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
- Protease-Inhibitoren (PI)
- Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTI)

Therapieindikation: WHO-Empfehlung (2016): Alle HIV-infizierten Menschen sollten eine antiretrovirale Therapie erhalten (unabhängig von Erkrankungsdauer und Ausmaß der Schädigung des Immunsystems).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapieziele: Die antiretrovirale Therapie soll Menschen mit HIV-Infektion ein normales Leben ohne opportunistische Erkrankungen und ohne Einschränkung der Lebenserwartung und Lebensqualität ermöglichen. Zusätzlich soll das Risiko einer Übertragung der Infektion auf Andere minimiert werden. Die Viruslast soll innerhalb von wenigen Wochen nach Beginn der Behandlung auf Werte von weniger als 50 Viruskopien pro Milliliter Blut abgesenkt werden. Bei frühem Therapiebeginn bleiben die T-Helferzellzahlen im Normbereich. Bei späterem Therapiebeginn erholt sich das Immunsystem wieder, was in einem Anstieg der T-Helferzellzahlen zum Teil auf normale Werte seinen Ausdruck findet.

Antiretrovirale Medikamente: Derzeit stehen 29 Wirkstoffe aus 6 Wirkstoffklassen zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung. Diese hemmen die Virusreplikation an unterschiedlichen Stellen des Replikationszyklus.
Man unterscheidet folgende Klassen:

- **Nukleosidale (und nukleotidale) Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):** Die 3-fach phosphorylierten NRTI kompetieren mit den zelleigenen Nukleotiden um den Einbau in die wachsende virale DNA. Ihr Einbau führt zum DNA-Strangabbruch.
- **Nicht nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):** NNRTI inhibieren direkt die virale reverse Transkriptase durch nicht kompetitive Bindung an die aktive Bindungsstelle mit konsekutiver Konformationsänderung des Enzyms. Dies führt zur Inaktivierung der reversen Transkriptase.
- **Protease-Inhibitoren (PI):** PI inhibieren die Prozessierung der viralen Vorläuferproteine durch die virale Protease. Dies führt zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel.
- **Fusionsinhibitoren (FI):** FI inhibieren die Bindung des Virus an den CD4-Rezeptor der Wirtszelle durch Bindung an das virale gp41-Protein.
- **Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (Integrase-Inhibitoren) (INSTI):** INSTI inhibieren durch Bindung an die virale Integrase den Einbau der viralen DNA in das Wirtsgenom.
- **CCR5-Rezeptor-Antagonisten:** Der einzige Vertreter seiner Klasse, Maraviroc, bindet – anders als alle anderen zugelassenen Substanzen – an eine zelluläre Zielstruktur, den CCR5-Rezeptor. Dadurch inhibiert er das Eintreten des Virus in die Wirtszelle. Vor seiner Anwendung muss ein Tropismustest durchgeführt werden, der bestimmt, ob das Virus den CCR5-Rezeptor oder den CXCR4-Rezeptor für das Eintreten in die Wirtszelle benutzt.

Um das Risiko einer Selektion von resistenten Viruspopulationen und eines damit einhergehenden Therapieversagens zu minimieren, werden mindestens 3 verschiedene Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen als **Kombinationstherapie** eingesetzt. Gegen keine der Substanzen sollte eine Resistenz vorliegen.
Solche Medikamentenkombinationen werden unter dem Akronym cART (= „combination Antiretroviral Therapy“) zusammengefasst. Alle für die Erstlinientherapie empfohlenen **cART-Regime** enthalten 2 NRTI (Backbone oder Therapierückgrat). Dieses Therapierückgrat wird entweder um einen INSTI, einen NNRTI oder einen PI komplettiert. Therapieregime, die einen PI enthalten, werden zudem durch einen Booster (Ritonavir oder Cobicistat) zur Verbesserung der Pharmakokinetik ergänzt.
Zahlreiche Medikamentenkombinationen stehen in einer einmal täglich einzunehmenden Tablette zur Verfügung (Tab. **J-5.23**).

Therapievorbereitung: Vor jedem Therapiebeginn und vor jeder Umstellung der Behandlung müssen die T-Helferzellzahlen und Viruslast (HIV-RNA) im Blut bestimmt werden. Zudem muss bei virämischen Patienten eine genotypische Resistenztestung veranlasst werden. Anhand des viralen Mutationsmusters kann die Empfindlichkeit des Virus gegen einzelne Substanzen und Substanzklassen vorhergesagt werden. Gegen keine der Komponenten eines Behandlungsregimes sollten Resistenzen vorliegen.

Therapieüberwachung: Zur Beurteilung eines Therapieansprechens werden Viruslast und die Anzahl der T-Helferzellen im Blut im Abstand von 3 Monaten gemessen. Bei fehlendem Ansprechen der Behandlung bzw. Therapieversagen (Ausbleiben des Abfalls der Viruslast oder Wiederanstieg der Viruslast) sollte nach einer viralen Resistenz oder nach einer ungenügenden Adhärenz (Einnahmetreue) als Ursache gesucht werden.

Therapieziele: Die antiretrovirale Therapie soll Menschen mit HIV-Infektion ein normales Leben ohne opportunistische Erkrankungen und ohne Einschränkung der Lebenserwartung und Lebensqualität ermöglichen. Zusätzlich soll das Risiko einer Übertragung der Infektion auf Andere minimiert werden.

Antiretrovirale Medikamente: 29 Wirkstoffe aus 6 Wirkstoffklassen stehen für die Therapie zur Verfügung.

- **NRTI:** Einbau von phosphorylierten NRTI in die virale DNA führt zum DNA-Strangabbruch.
- **NNRTI:** inhibieren direkt die virale reverse Transkriptase durch nicht kompetitive Bindung an die aktive Bindungsstelle und führen zur Inaktivierung der reversen Transkriptase.
- **PI:** Inhibition der Prozessierung viraler Vorläuferproteine durch PI führt zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel.
- **FI:** inhibieren die Bindung des Virus an den CD4-Rezeptor.
- **INSTI:** inhibieren den Einbau der viralen DNA in das Wirtsgenom.
- **CCR5-Rezeptor-Antagonisten:** Bindung an den CCR5-Rezeptor. Inhibition des viralen Eintritts.

Kombinationstherapie: 3 Stubstanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen, um Resistenzen und damit ein Therapieversagen zu minimieren.

cART-Regime mit 2 NRTI als Therapierückgrat, das mit einem INSTI, einem NNRTI oder einem PI komplettiert wird.

Therapievorbereitung: T-Helferzellzahlen und Viruslast (HIV-RNA) im Blut müssen vor Therapiebeginn bestimmt und bei virämischen Patienten eine genotypische Resistenztestung veranlasst werden. Gegen keine der Komponenten eines Behandlungsregimes sollten Resistenzen vorliegen.

Therapieüberwachung: Messung von Viruslast, T-Helferzellen im Blut (alle 3 Monate). Bei fehlendem Therapieansprechen Ursachensuche (virale Resistenz, ungenügende Adhärenz).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-5.23 Antiretrovirales Therapieregime für therapienaive Menschen ohne Resistenzen

Wirkstoff	Abkürzungen und Dosierungen
STR (Single Tablet Regime); 1 × 1 Tablette/d	
Tenofoviralafenamid/Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat	TAF/FTC/EVG/c 1 × 10/200/150/150 mg/d
Tenofovir/Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat	TDF/FTC/EVG/c 1 × 300/200/150/150 mg/d
Tenofoviralafenamid /Emtricitabin/Rilpivirin	TAF/FTC/RPV 1 × 25/200/25 mg/d
Tenofovir/Emtricitabin/Rilpivirin	TDF/FTC/RPV 1 × 300/200/25 mg/d
Abacavir/Lamivudin/Dolutegravir	ABC/3TC/DTG 1 × 600/300/50 mg/d
Protease-Inhibitoren (PI) + Booster (Ritonavir oder Cobicistat) + 2 NRTI	
Darunavir + Ritonavir oder Cobicistat + Tenofoviralafenamid /Emtricitabin oder + Tenofovir/Emtricitabin	DRV 1 × 800 mg/d + RTV 1 × 100 mg/d oder Cobi 1 × 150 mg/d + TAF/FTC 1 × 10/200 mg/d oder + TDF/FTC 1 × 300/200 mg/d ∑ 1 × 3 Tabletten/d
Integrase-Inhibitoren + 2 NRTI	
Raltegravir + Tenofoviralafenamid /Emtricitabin oder + Tenofovir/Emtricitabin	RAL 2 × 400 mg/d + TAF/FTC 1 × 25/200 mg/d oder + TDF/FTC 1 × 300/200 mg/d ∑ 3 Tabletten/d (zwei Einnahmezeitpunkte)
Dolutegravir + Tenofoviralafenamid/Emtricitabin oder + Tenofovir/Emtricitabin	DTG 1 × 50 mg/d + TAF/FTC 1 × 25/200 mg/d oder + TDF/FTC 1 × 300/200 mg/d ∑ 1 × 2 Tabletten/d

Nebenwirkungen: Die modernen Therapieregime sind sehr gut verträglich. Wesentliche Einschränkungen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen sind eine Seltenheit geworden.

Nebenwirkungen: selten.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS): Hierbei handelt es sich um einen überschießenden inflammatorischen Prozess nach Beginn einer suffizienten antiretroviralen Therapie. Betroffen sind zumeist Patienten mit einem vor Therapiebeginn deutlich eingeschränkten Immunstatus und einer initial hohen Virämie. Bis dato nicht diagnostizierte opportunistische Infektionen können sich im Rahmen eines IRIS demaskieren **(unmasking IRIS)**. Alternativ können sich die Symptome von bereits diagnostizierten und kontrolliert erscheinenden opportunistischen Erkrankungen im Rahmen eines IRIS klinisch aggravieren oder klinisch wiederaufflammen **(paradoxical IRIS)**. Trotz der im Rahmen eines IRIS entstehenden, teils schweren klinischen Krankheitsbilder ist die Prognose gut.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS): überschießender inflammatorischer Prozess, nach Beginn einer suffizienten antiretroviralen Therapie. Bis dato nicht diagnostizierte opportunistische Infektionen können sich im Rahmen eines IRIS demaskieren oder bis dato kontrollierte opportunistische Erkrankungen klinisch aggravieren oder wiederaufflammen.

► Merke. Alle Menschen mit HIV-Infektion sollen unabhängig von der Dauer der Erkrankung und der Anzahl der T-Helferzellen eine antiretrovirale Therapie erhalten, sobald sie sich dafür bereit fühlen. Alle für die Erstlinientherapie empfohlenen cART-Regime enthalten 2 NRTI („Backbone“: Therapierückgrad). Dieses Therapierückgrad wird entweder mit einem INSTI, einem NNRTI oder einem PI ergänzt. Die Nebenwirkungen der Behandlung sind mit den modernen Therapieregimen kein Argument gegen eine Therapieeinleitung.

► Merke.

5.12.5 Heilung

Mit den bisher zugelassenen antiretroviralen Medikamenten sind die Elimination des viralen Reservoirs und eine damit verbundene Heilung nicht möglich.
Ansätze zur Heilung einer HIV-Infektion unterscheiden zwischen einer **sterilisierenden Heilung**, mit dem Ziel einer vollständigen Beseitigung des viralen Reservoirs, und einer **funktionellen Heilung**, bei der das Immunsystem in die Lage versetzt wird, auch ohne antiretrovirale Therapie eine weitere Vermehrung des Virus zu verhindern, das Reservoir jedoch nicht beseitigt wird.

5.12.5 Heilung

Mit den aktuell zur Verfügung stehenden Mitteln ist eine Heilung der HIV-Infektion nicht möglich. Es gibt jedoch vielversprechende Ansätze zur **sterilisierenden Heilung** (Beseitigung des kompletten HIV-Reservoirs) und zur **funktionellen Heilung** (Ermächtigung des Immunsystems zur selbständigen Kontrolle der Virusreplikation).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Sterilisierende Heilung

Es gibt verschiedene Strategien zur sterilisierenden Heilung, die aber wegen vieler ungelöster technischer Fragen noch in einiger Ferne liegen.

Austrocknen des viralen Reservoirs: Über gentechnische Methoden sollen T-Helferzellen HIV-infizierter Menschen extrakorporal so modifiziert werden, dass sie den CCR5-Rezeptor nicht mehr exprimieren.

„Erweckung" des viralen Reservoirs: medikamentöse Reaktivierung des arretierten viralen Replikationszyklus in latent infizierten Zellen, um dem Immunsystem die Gelegenheit zu geben, die virusproduzierenden Zellen zu erkennen und zu zerstören.

Exzision der proviralen DNA: Mithilfe von Restriktionsenzymen soll die provirale DNA aus dem Genom infizierter Zellen herausgeschnitten werden.

Funktionelle Heilung

Durch therapeutische Impfungen und andere Immuntherapien soll die **HIV-spezifische Immunantwort** gestärkt werden.

► Merke.

Sterilisierende Heilung

Die erste sterilisierende Heilung gelang 2007 als Nebeneffekt einer Stammzelltransplantation eines an einer akuten myeloischen Leukämie erkrankten HIV-infizierten Mannes in Berlin. Die Zellen des Stammzellspenders exprimierten – auf Grund einer selten vorkommenden genetischen Variante – nicht den CCR5-Rezeptor, der als Korezeptor von HIV zum Eintritt in die Wirtszelle benötigt wird, s. Virologie (S. 1106). Auch wenn eine Stammzelltransplantation wegen des Aufwands, der Kosten und vor allem der Nebenwirkungen kein universell praktikabler Therapieansatz ist, war dieser Erfolg der Auftakt zu intensiver Forschung. Die erste Strategie zur sterilisierenden Heilung setzt auf ein langsames **Austrocknen des viralen Reservoirs**. Dafür sollen T-Helferzellen von HIV-infizierten Menschen extrakorporal gentechnisch mit dem Ziel manipuliert werden, dass sie den CCR5-Rezeptor nicht mehr exprimieren. Nach Reinfusion der modifizierten Zellen sollen diese allmählich die für eine Infektion vulnerable Zellpopulation ersetzen.

Die zweite Strategie setzt auf eine **medikamentöse „Erweckung" des viralen Reservoirs**. Die sog. **„Shock-and-Kill"-Strategie** zielt darauf ab, den arretierten viralen Replikationszyklus in allen latent infizierten Zellen medikamentös zu reaktivieren („Shock"). Dem Immunsystem wäre damit die Möglichkeit eröffnet, die virusproduzierenden Zellen zu erkennen und zu zerstören („Kill"). Eine laufende antiretrovirale Therapie schützt dabei gleichzeitig alle übrigen Zielzellen vor einer Infektion durch die aus der Reaktivierung entstehenden Viren.

Die dritte Strategie setzt auf die **Exzision der proviralen DNA** aus dem Genom infizierter Zellen mithilfe von Restriktionsendonukleasen oder „Genscheren". Die Enzyme erkennen HIV-spezifische Basenpaarsequenzen am Anfang und Ende des proviralen Genoms und entfernen die dazwischenliegende DNA. Die in Deutschland entwickelte Technik wurde bisher erfolgreich in Zellkulturen und im Mausmodell eingesetzt. Ein Einsatz im Menschen ist denkbar.

Wegen der vielen ungelösten technischen Fragen erscheint die sterilisierende Heilung jedoch noch in einiger Ferne.

Funktionelle Heilung

Ansätze der funktionellen Heilung beruhen auf einer **Stärkung der HIV-spezifischen Immunantwort** durch therapeutische Impfungen. Andere Immunotherapien setzen auf neutralisierende Antikörper, die durch aktive oder passive Impfungen erzeugt bzw. verabreicht werden und das Immunsystem in die Lage versetzen sollen, die virale Replikation ohne antiretrovirale Therapie zu inhibieren.

► Merke. Eine Heilung der HIV-Infektion ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Es wird zwischen sterilisierender und funktioneller Heilung unterschieden.

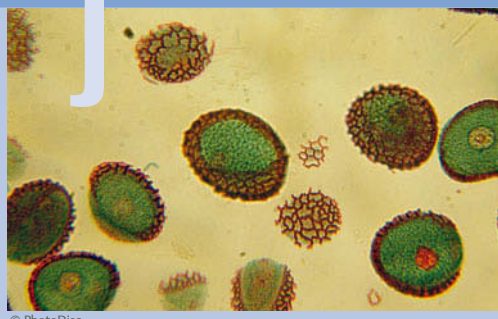
Internet-Links: www.rki.de, www.unaids.org (Epidemiologie), www.daignet.de (Leitlinien zur antiretroviralen Therapie und zur Therapie opportunistischer Infektionen), www.cds.org.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6 Pilzinfektionen

6.1 Grundlagen 1123
6.2 Aspergillose 1123
6.3 Kandidose 1124



© PhotoDisc

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

6.1 Grundlagen

Pilze sind Eukaryonten und besitzen daher einen Zellkern mit Kernmembran und andere Zellorganellen, wodurch sie sich grundlegend von den Bakterien (Prokaryonten) unterscheiden. Pathogene Pilze lösen als Parasiten im lebenden Gewebe Pilzinfektionen (Mykosen) aus. Es werden **Dermatophyten** (Fadenpilze), **Hefen** (Sprosspilze) und **Schimmelpilze** (Fadenpilze) unterschieden.

Klinisch werden Pilzinfektionen in **oberflächliche** Mykosen (Haut, Schleimhäute, Nägel) und **systemische** Mykosen eingeteilt. Nach Übertragung über Hautschuppen können chronische Hautmykosen (Tinea) an allen Körperteilen auftreten. Keratin dient dabei als Nährstoffgrundlage. Bei systemischen Mykosen gelangt der Erreger (z. B. Cryptococcus neoformans, Candida spp., Aspergillus ssp.) meist über die Lunge in den Blutkreislauf und anschließend in die Organe.

Die pathogene Wirkung von Pilzen hängt von der Disposition und der Abwehrlage des Menschen ab. Als **opportunistische** Infektion treten sie nur bei geschwächtem Immunsystem auf (postoperativ, nach Transplantation oder Chemotherapie oder z. B. bei Aids).

6.1 Grundlagen

Pilze sind Eukaryonten und besitzen daher einen Zellkern mit Kernmembran und andere Zellorganellen. Es werden **Dermatophyten** (Fadenpilze), **Hefen** (Sprosspilze) und **Schimmelpilze** unterschieden.

Bei **oberflächlichen** Mykosen (Haut, Schleimhäute, Nägel) treten nach Übertragung durch Hautschuppen chronische Hautmykosen (Tinea) auf. Bei **systemischen Mykosen** gelangt der Erreger meist über Lunge und Blutkreislauf in die Organe.

Als **opportunistische** Infektion treten sie nur bei geschwächtem Immunsystem auf.

6.2 Aspergillose

▶ Definition. Aspergillose ist eine weltweit vorkommende Schimmelpilzinfektion (Tab. **J-6.1**). Sie kann eine Reihe von Erkrankungen auslösen (v. a. im Atmungstrakt) und betrifft meist immungeschwächte Patienten.

6.2 Aspergillose

▶ Definition.

J-6.1 Aspergillose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
ubiquitär (Blumenerde)	Inhalation	Fieber bei Abwehrschwäche	hämatogene Streuung	CT, Nachweis in Sputum, Bronchiallavage und Biopsaten	liposomales Amphotericin B, Voriconazol, Posaconazol, Echinocandine	Antimykotika bei Risikopatienten, Stationen mit Luftfiltern

Epidemiologie und Pathogenese: Aspergillen sind ubiquitär vorkommende Schimmelpilze. Der häufigste Erreger ist **Aspergillus fumigatus**, seltener A. flavus. Die Übertragung erfolgt durch **Inhalation** von Sporen. Je nach Abwehrlage und Sporendosis kommt es zu einer Besiedelung von Mundhöhle, Nasennebenhöhlen, Atemwegen oder Darmtrakt; für den gesunden Menschen stellen Aspergillen i. d. R. keine Gefahr dar. Häufig kommen jedoch Allergien durch Schimmelpilzsporen vor.

Epidemiologie und Pathogenese: Häufigster Erreger ist **Aspergillus fumigatus**. Je nach Abwehrlage und Sporendosis kommt es nach **Inhalation** der Sporen zu einer Besiedelung von Atemwegen oder Darmtrakt.

Klinik: Aspergillen können zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Im Vordergrund stehen Erkrankungen der Atemwege:

- **allergische Erkrankungen:** Sinusitis, Asthma bronchiale, Alveolitis treten bei Allergien gegenüber Sporen auf.
- **invasive Aspergillose:** Diese Form entwickelt sich bei Immunsuppression (z. B. Aids, Leukämien) und länger dauernder Granulozytopenie. Es kommt zu einem Befall verschiedener Organe, u. a. Lunge, Auge (Keratitis), Nasennebenhöhlen (Sinusitis), Niere, Herz (Endokarditis), Leber, Haut, Gehirn (hohe Letalität!). Die häufigste Form ist die **invasive pulmonale Aspergillose**; sie äußert sich lediglich durch Fieber und Husten, typische radiologische Zeichen fehlen. Eine Ausnahme stellt das **Aspergillom** dar, bei welchem im CT ein „Pilzball" in der Lunge sichtbar ist (

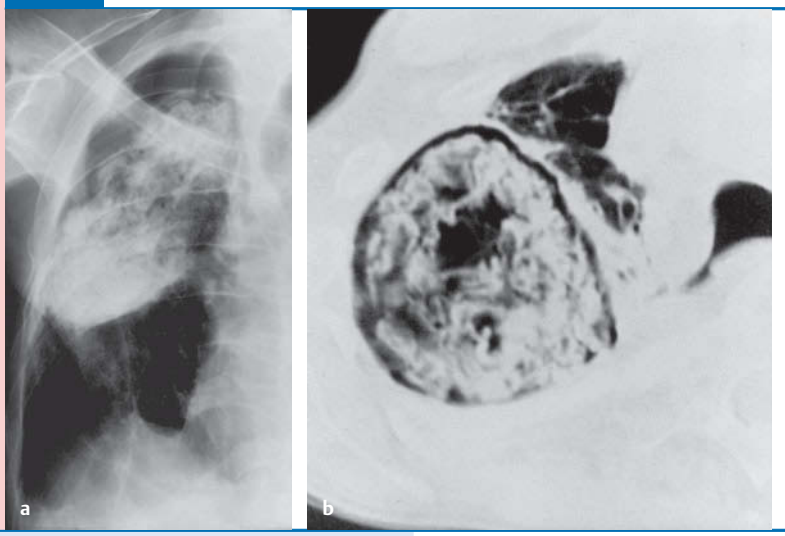
Klinik: Aspergillen können zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen:

- **allergische Erkrankungen:** Sinusitis, Asthma bronchiale, Alveolitis.
- **invasive Aspergillose:** Bei Immunsuppression und Granulozytopenie kommt es zum Befall verschiedener Organe, am häufigsten zu einer **invasiven pulmonalen Aspergillose** (typische radiologische Zeichen fehlen). **Aspergillom** im CT sichtbar (Abb. **J-6.1**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-6.1 Aspergillom



a Röntgen-Thorax-Übersicht: Aspergillom im rechten Lungenoberlappen in einer postoperativen Höhle.
b CT-Befund.

(aus: Bücheler E., Lackner K. J., Thelen M.: Einführung in die Radiologie, Thieme; 2006)

Diagnostik: Der Erregernachweis in **Sputum** oder **Bronchiallavage** ist nur bei Aids-Patienten mit Symptomen relevant. Bei vermutetem Organbefall ist eine **Biopsie** erforderlich. Der Nachweis von Galactomannan im Blut kann hinweisend sein.

Therapie: Bei invasiver Aspergillose sind liposomales **Amphotericin B, Voriconazol**, **Posaconazol** oder **Echinocandine** Mittel der Wahl.

Prophylaxe: Da Aspergillen ubiquitär vorkommen, ist eine Prophylaxe nur mit großem Aufwand möglich.

Diagnostik: Der Erregernachweis in **Sputum** oder **Bronchiallavage** ist ohne klinische Bedeutung, bei Aids-Patienten mit Symptomen ist er allerdings von Relevanz. Bei vermutetem Organbefall kann durch **Biopsien** die Diagnose bestätigt werden. Der Nachweis von Galactomannan im Blut kann auf eine Infektion hinweisen, ein negatives Testergebnis schließt diese jedoch nicht aus. Von den bildgebenden Verfahren ist das Spiral-CT am aussagekräftigsten.

Therapie: Bei invasiver Aspergillose sind liposomales **Amphotericin B, Voriconazol**, **Posaconazol** oder **Echinocandine** Mittel der Wahl.
Hierdurch wird aber lediglich eine Suppression und keine Elimination erreicht. Die Prognose ist durch die Immunsuppression limitiert. Bei Patienten mit hohem Risiko (z. B. Patienten zur Knochenmarkstransplantation) wird häufig eine prophylaktische Therapie durchgeführt. Aspergillome sind dadurch heutzutage sehr selten geworden.

Prophylaxe: Da Aspergillen ubiquitär vorkommen, ist eine Prophylaxe praktisch nicht möglich. Risikopatienten werden daher in klimatisierten Krankenstationen mit filtrierter Luft und geringem Überdruck behandelt, um ein Eindringen von Pilzsporen zu verhindern.

Meldepflicht: Meldpflicht nach IfSG besteht nicht.

6.3 Kandidose

6.3 Kandidose

▶ Synonym.

▶ Synonym. Kandidamykose, Candidiasis

▶ Definition.

▶ Definition. Kandidose ist eine durch Candidaspezies hervorgerufene Pilzerkrankung (Tab. **J-6.2**), die insbesondere bei Immundefizienz zu klinisch relevanten **(muko)kutanen** und **systemischen Erkrankungen** führen kann.

J-6.2 Kandidose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
ubiquitär	aus dem Darm aufsteigend	weißliche Beläge in Mund/Rachen, ggf. Ösophagus	Sepsis	Abstrich Biopsie	liposomales Amphotericin B, Azolderivate, Echinocandine	Antimykotika bei Risikopatienten

Epidemiologie und Pathogenese: Candidaarten kommen als Kommensalen auf Haut/Schleimhaut oder im Darm vor. Betroffen sind vorwiegend Patienten mit **Abwehrschwäche**; auch eine **Antibiotikatherapie** kann das Risiko einer Kandidose erhöhen.

Epidemiologie und Pathogenese: Candidaarten sind Sprosspilze und kommen als Kommensalen auf Haut/Schleimhaut oder im Darm vor (sehr häufig C. albicans, seltener C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei). Betroffen sind vorwiegend Patienten mit **Abwehrschwäche**, insbesondere bei **Aids** (S. 1105), auch Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, malignen Lymphomen, akuter Leukämien, Zytostatika- oder Kortikoidtherapie. Wird durch **Antibiotikatherapie** das Gleichgewicht der Darmflora verschoben, is

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Zunächst kommt es zu einer Besiedelung von Haut und/oder Schleimhäuten. Bei einer Verschlechterung der Abwehrlage kann sich eine systemische invasive Kandidose entwickeln.

- **mukokutane Kandidose:** Am häufigsten fallen an der Schleimhaut des Mundes, der Zunge oder des Rachens **weiße fleckige** oder **flächige**, schwer abstreifbare **Beläge** auf gerötetem Grund (Abb. **J-6.2b**) sowie rissige Mundwinkel auf. Retrosternale Schmerzen beim Schlucken können auf einen zusätzlichen Befall des Ösophagus hinweisen. Bei Hautbefall können sich diffuse Rötungen bilden (Abb. **J-6.2a**).
- **systemische invasive Kandidose:** Sie verläuft bei Immunsupprimierten meist foudroyant, kann aber auch, besonders bei Venenverweilkathetern oder i. v. Drogenabusus, mit allgemeinem Krankheitsgefühl und undulierendem Fieber beginnen. Die klinischen Zeichen sind diskret, der Verdacht muss anhand der Grunderkrankung gestellt werden.

Klinik: Zunächst Besiedelung von Haut und Schleimhäuten, ggf. systemische invasive Kandidose.

- **mukokutane Kandidose:** weiße Beläge in Mund/Rachen oder auf der Zunge (Abb. **J-6.2b**), retrosternale Schmerzen bei Ösophagusbefall, diffuse Rötungen (Abb. **J-6.2a**) bei Hautbefall.
- **systemische invasive Kandidose:** foudroyanter, septischer Verlauf.

J-6.2 Kandidose





a **Submammäre Kandidose:** tiefrot verquollene Haut zentral und zahlreiche Papeln in der Peripherie des Herdes. (aus: Moll I.: Duale Reihe Dermatologie, Thieme; 2016)

b **Orale Kandidose** (Mundsoor) mit massiven weißlichen Belägen an Wangen- und Rachenschleimhaut und Zunge bei einem Patienten mit Aids.

Diagnostik: Die mukokutane Kandidose lässt sich schon aufgrund des klinischen Bildes meist eindeutig diagnostizieren, sie kann durch **Abstrich** und **Kultur** gesichert werden. Bei V. a. eine Soorösophagitis wird die Endoskopie Klärung bringen.
Der Nachweis von **Candida-Antigen** macht eine systemische Kandidose wahrscheinlich, ein negatives Testergebnis schließt eine Kandidose jedoch nicht aus. Ein **Anstieg des Antikörper-Titers** kann ebenfalls auf eine Kandidose hinweisen. Zu beachten ist jedoch, dass praktisch jeder Mensch Antikörper gegen Candia hat und dass bei immunsupprimierten Patienten der Antikörperanstieg ausbleiben kann. Der Verdacht einer systemischen Kandidose sollte außerdem durch **Blutkulturen** abgeklärt werden. Negative Blutkulturen schließen den Verdacht zwar nicht aus, positive Blutkulturen allein beweisen aber auch nicht einen Organbefall. Bei bronchopulmonalen Streuherden sichert die Lungenbiopsie (S. 358) die Diagnose. Eine **Spiegelung des Augenhintergrunds** ist auf jeden Fall erforderlich, um eine mögliche Endophthalmitis zu erkennen. Beachte: Candida findet sich als Normalflora im Stuhl Gesunder!

Diagnostik: Abstrich und **Kultur** bei mukokutaner Kandidose. Endoskopie bei V. a. Soorösophagitis.

Nachweis von **Candida-Ag, Ak-Titeranstieg, Blutkulturen** und **Spiegelung des Augenhintergrunds** bei systemischer Kandidose.

Therapie: Bei Lokalisation im Mund ist eine **orale** Therapie mit **Amphotericin B** (in diesem Fall ist kein liposomales Amphotericin B erforderlich, da keine Resorption stattfindet) mit möglichst langer Verweildauer im Mund eventuell ausreichend.
Bei ausbleibender Wirkung der Lokaltherapeutika bzw. bei invasiver systemischer Kandidose ist die **systemische** Applikation von liposomalem **Amphotericin B**, Azolen oder Echinocandinen erforderlich. Zu Beachten ist, dass C. krusei nie und C. glabrata häufig nicht auf eine Therapie mit Fluconazol ansprechen.

Therapie: Bei Lokalisation im Mund ist **Amphotericin B** (**oral**) indiziert.

Bei invasiver Kandidose sind liposomales **Amphotericin B**, Azole oder Echinocandine (**systemisch**) erforderlich.

Prophylaxe: Wenn durch aggressive Zytostatikatherapie eine länger dauernde Myelosuppression zu erwarten ist, kann durch eine medikamentöse Prophylaxe mit Antimykotika (wie auch mit Antibiotika) eine Infektion verhindert werden.

Prophylaxe: Bei aggressiver Zytostatikatherapie können Antimykotika (wie auch Antibiotika) prophylaktisch verabreicht werden.

Meldepflicht: Meldpflicht nach IfSG besteht nicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Kletr / Fotolia.com

7 Parasitäre Infektionen

7.1 Grundlagen 1126
7.2 Protozoen-Infektionen 1126
7.3 Helminthen-Infektionen 1138

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

7.1 Grundlagen

Parasitismus bezeichnet eine Lebensweise, bei der ein Organismus sich auf Kosten eines anderen ernährt. Diese Definition umfasst auch Infektionen durch Bakterien und Pilze. In der Humanmedizin werden unter der Bezeichnung Parasitosen Infektionen durch Einzeller (Protozoen) und Mehrzeller (Helminthen und Gliedertiere) zusammengefasst. Als Endwirt wird derjenige Wirt bezeichnet, in dem es zu einer Ausreifung und gegebenenfalls zur sexuellen Vermehrung kommt (im Falle der Malaria ist dies die Anophelesmücke).

Je nach Lokalisation der Parasiten unterscheidet man Endo- und Ektoparasiten. **Endoparasiten** leben im Inneren des Wirtes (Hohlräume, Blut, Gewebe verschiedener Organe) und können extrazellulär (z. B. Lamblien) oder intrazellulär (z. B. Malariaerreger) vorkommen. **Ektoparasiten** besiedeln dagegen die Oberfläche des Wirtes und ernähren sich von Hautgewebe oder Blut (z. B. Zecken). Häufig spielen sie eine Rolle als Krankheitsüberträger (z. B. die Anophelesmücke bei Malaria).

Ziel des Parasiten ist nicht primär die Schädigung des Wirts sondern das eigene Überleben. Um im Wirt zu überleben, haben parasitäre Organismen eine Vielzahl von Strategien entwickelt. Dazu gehören z. B. der Wechsel zwischen extra- und intrazellulärer Lage und die Fähigkeit, Oberflächenantigene zu ändern (Antigenvariation bei Schlafkrankheit, Malaria) oder die Immunantwort des Wirts durch Botenstoffe zu modulieren (z. B. Filarien). Es gibt **pathogene** und **apathogene** Parasiten. Je nach der Lebensweise unterscheidet man **fakultativ pathogene** und **obligat pathogene** Parasiten.

7.2 Protozoen-Infektionen

Protozoen sind einzellige, eukaryontische Organismen. Die früher übliche Einteilung auf der Grundlage von morphologischen Merkmalen wie z. B. Geißeln lässt sich heute nicht mehr aufrechterhalten. Die wichtigsten Gruppen humanpathogener Protozoen sind:

- **intestinale Protozoen:** z. B. Entamoeba histolytica, Giardia lamblia
- **Hämoflagellaten:** z. B. Trypanosoma spp., Leishmania spp.
- **Sporozoen:** z. B. Plasmodium spp., Toxoplasma gondii.

7.2.1 Amöbiasis

▶ **Definition.** Amöbiasis (Tab. **J-7.1**) wird durch das Protozoon Entamoeba histolytica verursacht und kann mit intestinalen und extraintestinalen Manifestationen einhergehen.

J-7.1 Amöbiasis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Tropen/ Subtropen	fäkal-oral (Wasser, Nahrungsmittel)	blutige Durchfälle (Amöbenruhr) Amöbenleberabszess	Perforation, nekrotisierende Kolitis	Stuhl Serologie Sonografie	Metronidazol Paromomycin	Regeln der Hygiene

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese: Zahlreiche apathogene Amöbenarten können den Darm des Menschen kolonisieren. Entamoeba histolytica ist die einzige pathogene Art, wobei die Zysten von E. histolytica mikroskopisch nicht von der apathogenen E. dispar zu unterscheiden sind. E. histolytica ist in den Tropen und Subtropen weit verbreitet. Das Erregerreservoir sind infizierte menschliche Ausscheider, die in der Regel asymptomatisch sind. Amöbenzysten werden mit dem Stuhl ausgeschieden und bleiben über mehrere Wochen infektiös. Typische Infektionsquellen sind **Trinkwasser**, **rohes Gemüse** und **ungeschältes Obst**. Nach der oralen Aufnahme der Zysten kommt es meist nur zu einer Besiedlung des Dickdarms (Infestation). In ca. 10 % der Fälle führt die Wirkung von Proteasen und porenbildenden Peptiden zur Invasion und Gewebenekrose. Diese manifestieren sich klinisch als invasive Kolitis (**Amöbenruhr**) oder nach hämatogener Streuung als **Amöbenleberabszess**.

Epidemiologie und Pathogenese: Für Entamoeba histolytica ist der Mensch das einzige relevante Erregerreservoir. Die Zysten werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Typische Infektionsquellen sind **Trinkwasser**, **rohes Gemüse** und **ungeschältes Obst**. Meist kommt es nur zur Besiedlung des Darms (**Infestation**), bei Eindringen in die Darmwand können eine **Amöbenruhr** oder **Leberabszesse** entstehen.

Klinik: Die Mehrzahl der Infektionen verläuft asymptomatisch mit der Ausscheidung von Amöbenzysten im Stuhl. Bei Invasion der Darmschleimhaut kommt es zur **Amöbenruhr** mit schmerzhaften, schleimig-blutigen Durchfällen („himbeergeleeartig"). Im Gegensatz zur Shigellen-Ruhr entwickelt sich diese langsam über mehrere Tage. Das Krankheitsspektrum reicht von milden Verläufen mit nur geringen abdominalen Beschwerden bis zum schweren septischen Krankheitsbild mit Fieber, Leukozytose und ausgeprägten abdominalen Schmerzen bis hin zur Peritonitis.

Klinik: Asymptomatische Darmlumeninfestationen sind häufig. Bei **Amöbenruhr** kommt es zu schmerzhaften, blutig-schleimigen Durchfällen („himbeergeleeartig").

Komplikationen: In ca. 1–3 % der Fälle kommt es zu einer Perforation mit **Peritonitis**. Diese entwickelt sich oft schleichend. Weitere Komplikationen sind eine nekrotisierende Koltitis oder ein toxisches Megakolon. Als Amöbom wird ein lokal entzündlicher Tumor bezeichnet.
Meist ohne vorherige Ruhrepisode kann als Folge der Amöbeninvasion in die Blutbahn nach mehreren Monaten oder Jahren eine extraintestinale Amöbiasis entstehen. Am häufigsten entwickeln sich lebensgefährdende **Leberabszesse**. Charakteristische Zeichen sind plötzliches hohes Fieber, schmerzbedingte Schonatmung und starker Druck- und vor allem Erschütterungsschmerz im rechten Oberbauch und rechtsseitig in den Rücken ausstrahlend. **Perforationen** in Pleuraraum, Perikard oder Bauchhöhle sind sehr seltene Komplikationen.

Komplikationen: Die gefährlichste Komplikation ist die Darmperforation mit **Peritonitis**, diese entwickelt sich oft schleichend.

Bei Invasion in die Blutbahn können sich lebensgefährdende **Leberabszesse** bilden. Fieber, Druck- und Erschütterungsschmerz im rechten Oberbauch sind wegweisend. **Perforationen** in Pleuraraum, Perikard oder Bauchhöhle kommen sehr selten vor.

▸ Merke. Beim **Amöbenleberabszess** handelt es sich um einen **Notfall**, die Therapie sollte umgehend eingeleitet werden.

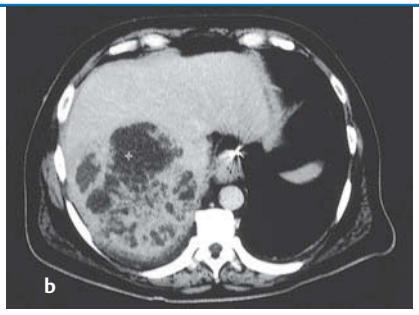
▸ Merke.

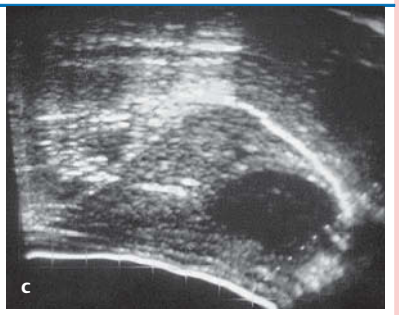
Diagnostik: Bei Verdacht einer Amöbiasis (klinisches Bild) sollte die **Reiseanamnese** erfragt werden. Mikroskopisch beweisend ist lediglich der Nachweis von E.-histolytica-Trophozoiten mit phagozytierten Erythrozyten im Stuhl, dies ist nur bei frischem Stuhl möglich. Eine Unterscheidung zwischen pathogenen E.-histolytica-Zysten (Abb. **J-7.1a**) und apathogenen E.-dispar-Zysten ist mikroskopisch nicht möglich, hierzu ist eine Antigenuntersuchung (Kopro-ELISA) oder eine PCR erforderlich.
Bei extraintestinaler Amöbiasis ist die Stuhluntersuchung selten erfolgreich. Bei Vorliegen eines Amöbenleberabszesses ist die **Serologie** in der Regel positiv (ELISA oder indirekte Immunfluoreszenz). Bei Verdacht auf einen Abszess sollte umgehend eine Sonografie oder CT durchgeführt werden (Abb. **J-7.1b**, Abb. **J-7.1c**).

Diagnostik: Der Nachweis von E.-histolytica-Trophozoiten im Stuhl ist nur bei frischer Stuhlprobe möglich. Die Unterscheidung zwischen pathogenen E.-histolytica-Zysten und apathogenen E.-dispar-Zysten ist mikroskopisch nicht möglich.
Amöbenleberabszess: **Serologie**, **Bildgebung** (Abb. **J-7.1b**, Abb. **J-7.1c**).

J-7.1 Amöbenleberabszess







a **a** Erregernachweis im Stuhl: Zyste von Entamoeba histolytica. (aus: Lang W., Löscher Th. (Hrsg.): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Thieme; 2010)
b Abdomen-CT: Amöbenabszess im rechten Leberlappen. (aus: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B.: Duale Reihe Chirurgie, Thieme; 2012)
c Abdomen-Sonografie: Schnitt durch den rechten Leberlappen mit Amöbenabszess.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei Amöbenruhr und extraintestinaler Manifestation: **Metronidazol**. Bei Nachweis von Zysten im Stuhl immer Nachbehandlung mit **Paromomycin**.

Therapie: Die Amöbenruhr und extraintestinale Manifestation (Leberabszess) werden mit **Metronidazol** behandelt (3 × 800 mg/d über 7–10 Tage). Da Metronidazol gegen Zysten im Darmlumen nicht ausreichend wirksam ist, sollte eine Nachbehandlung mit Paromomycin erfolgen. Eine chirurgische Intervention ist nur in Ausnahmefällen erforderlich.
Bei einer asymptomatischen Infektion mit Nachweis von Zysten im Darmlumen wird eine Behandlung mit **Paromomycin** durchgeführt.

Prophylaxe: Es gelten die Grundregeln der Hygiene.

Prophylaxe: Die Grundregeln der Hygiene sollten eingehalten werden, d. h. Vermeiden von kontaminierten Lebensmitteln oder nicht abgekochtem Wasser.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 35-jähriger sportlich durchtrainierter Mann war für 3 Tage beruflich in Mogadishu, Somalia, eingesetzt. 4 Monate später verspürte er beim morgendlichen Fitness-Training einen stechenden Schmerz im rechten Oberbauch. 3 Tage später stieg die Körpertemperatur nach Schüttelfrost auf 39 °C an, der Schmerz im rechten Oberbauch wurde permanent. Bei der Oberbauchsonografie fiel ein fast echofreier Bezirk im rechten Leberlappen auf, daraufhin erfolgte die Einweisung mit dem Verdacht eines Leberabszesses.
Es bestand eine Leukozytose von 18 000/µl, die alkalische Phosphatase war deutlich und die γ-GT mäßig erhöht, das Bilirubin normal. Klinisch war ein ausgeprägter Erschütterungsschmerz über der rechten unteren Thoraxhälfte auszulösen. Daraufhin wurde die Behandlung mit 3 × 750 mg Metronidazol i. v. täglich begonnen. Nach 36 Stunden war der Patient fieberfrei. Parasitologische Stuhluntersuchungen konnten keine vegetativen Formen oder Zysten nachweisen, die serologischen Parameter waren aber deutlich erhöht. Die nachträgliche Befragung ergab, dass zwar eine Anlage zur Trinkwasseraufbereitung vorhanden war, aber zum Zähneputzen Leitungswasser verwendet wurde.
Die Behandlung wurde für insgesamt 10 Tage fortgesetzt. Die Laborparameter normalisierten sich und die Abszessgröße war auf ein Drittel zurückgegangen; daraufhin erfolgte die Entlassung. Während der monatlichen Kontrolluntersuchungen verkleinerte sich der Defekt kontinuierlich und war nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die serologischen Parameter blieben deutlich positiv.

7.2.2 Giardiasis

7.2.2 Giardiasis

▶ Definition.

▶ Definition. Giardiasis ist eine durch das Protozoon Giardia lamblia (auch Giardia duodenalis) verursachte Durchfallerkrankung (Tab. **J-7.2**).

J-7.2 Giardiasis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplika-tionen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
weltweit Tropen/Subtropen	fäkal-oral (Wasser, Nahrungsmittel)	Durchfall	Malabsorption	Stuhl	Metronidazol	Regeln der Hygiene

Epidemiologie und Pathogenese: Giardiainfektionen kommen weltweit vor, gehäuft in den Subtropen und Tropen. Bereits die Aufnahme von wenigen Zysten mit **Trinkwasser** (seltener Nahrungsmittel) führt zur Infektion mit Vermehrung im Duodenum und Jejunum.

Epidemiologie und Pathogenese: Infektionen mit Giardia kommen sowohl bei Menschen wie auch Tieren weltweit vor, gehäuft unter schlechten hygienischen Bedingungen in den Tropen und Subtropen. Welche Rolle die Übertragung von Tieren auf Menschen spielt, ist unklar. Die im Stuhl ausgeschiedenen Zysten sind widerstandsfähig gegen chemische Desinfektion und können in feuchter, kühler Umgebung für mehrere Wochen infektionsfähig bleiben. Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch kontaminiertes **Trinkwasser**, seltener durch Nahrungsmittel. Bereits die Aufnahme weniger Zysten führt zur Infektion mit Vermehrung in Duodenum und Jejunum. Die Lamblien haften an der Mukosa an und führen dort zu einer Störung der Digestion und Resorption mit Durchfällen. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben Kleinkinder, auch verminderte Magensäureproduktion und Mukoviszidose erhöhen das Risiko.

Klinik: Inkubationszeit 7–10 Tage.
Typisch sind über mehrere Wochen dauernde Durchfälle mit breiigen, übel riechenden Stühlen, vermehrten Blähungen und Übelkeit. Die Beschwerden treten häufig intermittierend auf.

Klinik: Die Inkubationszeit der Giardiasis beträgt im Mittel 7–10 Tage (Spanne 3–25 Tage). Das Beschwerdebild reicht von asymptomatischer Infektion bis zu massiven schaumig-wässrigen Durchfällen mit ausgeprägtem Gewichtsverlust und Schwäche. Typisch sind über mehrere Wochen dauernde Durchfälle mit breiigen, übel riechenden, teilweise fettigen Stühlen, verstärkten Blähungen und Übelkeit. Die Beschwerden treten häufig intermittierend auf. In schweren Fällen kommt es durch die Malabsorption zu einem ausgeprägten Gewichtsverlust.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Mikroskopisch sind Zysten und Trophozoiten **im Stuhl** oder auch im **Duodenalaspirat** nachweisbar. Auch der Nachweis von Giardia-Antigen im Stuhl ist möglich. Da die Ausscheidung der Zysten stark schwanken kann, sollte die parasitologische Untersuchung bei negativem Ergebnis mindesten 3-mal wiederholt werden.

Diagnostik: Mikroskopisch sind **im Stuhl** oder **Duodenlaspirat** Zysten und Trophozoiten nachzuweisen.

Therapie: Nitroimidazolderivate, z. B. **Metronidazol** (3 × 400 mg/d p. o. über 5 Tage) oder **Tinidazol** (1 × 2 g) führen in wenigen Tagen zu klinischer Besserung und Elimination der Erreger.

Therapie: Metronidazol oder **Tinidazol**

Prophylaxe: Es gelten die Grundregeln der Hygiene, d. h. nicht abgekochtes Trinkwasser und kontaminierte Lebensmittel vermeiden.

Prophylaxe: Es gelten die Grundregeln der Hygiene.

▶ Merke. Erkrankte dürfen nicht in Lebensmittelbetrieben oder Trinkwasserversorgungsanlagen tätig sein.

▶ Merke.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

7.2.3 Leishmaniosen

7.2.3 Leishmaniosen

▶ Definition. Leishmaniosen sind durch Sandmücken übertragene, chronisch verlaufende Infektionen der Haut oder innerer Organe mit Protozoen der Gattung Leishmania (Tab. **J-7.3**).

▶ Definition.

J-7.3 Leishmaniasis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Südeuropa Afrika Asien Zentral-/ Südamerika	Stich der Sandmücke	**Kala-Azar:** Fieber, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie	Sekundärinfektionen Blutungen	Knochenmark Serologie Blutbild	liposomales Amphotericin Miltefosin	Schutz vor Stichen Vektorbekämpfung, Erregerreservoir kontrollieren
		kutane Leishmaniose: chronisches schmerzloses Hautulkus **mukokutane Leishmaniose**		Hautbiopsie	Antimonpräparate Paromomycin	

Epidemiologie und Pathogenese: Leishmanien werden durch den Stich von **Sandmücken** der Gattung Phlebotomus und Lutzomyia übertragen. Nach dem Stich vermehren sich die obligat intrazellulären Amastigoten in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems. In Abhängigkeit von der Leishmanienspezies und der zellulären Immunantwort des Wirts entsteht entweder eine **lokale** Läsion (Orientbeule) oder es kommt zu einer **disseminierten** Infektion (Kala-Azar) oder einer **Mischform** (mukokutane Leishmaniose).

Epidemiologie und Pathogenese: Leishmanien werden durch den Stich von infizierten **Sandmücken** der Gattungen Phlebotomus und Lutzomyia übertragen.

Die Epidemiologie und die Zuordnung der Krankheitsbilder zu den Erregern sind komplex (Tab. **J-7.4**). Nur L. donovani (Kala-Azar) und L. tropica (Orientbeule) werden direkt von Mensch zu Mensch übertragen, bei allen anderen Formen handelt es sich um Zoonosen. Im **Mittelmeerraum** sind Hunde ein wichtiges Erregerreservoir.

Die Hauptverbreitungsgebiete der viszeralen Leishmaniose sind derzeit der indische Subkontinent, Ostafrika (L. donovani) und Brasilien (L. infantum). Im Mittelmeerraum war die viszerale Leishmaniose durch L. infantum eine Erkrankung des Kindesalters, inzwischen sind die meisten Patienten HIV-infizierte Erwachsene.

Leishmaniosen kommen in Asien, Mittel-/Südamerika und Afrika vor, in Europa im gesamten **Mittelmeerraum** (Tab. **J-7.4**). Nur L. donovani (Kala-Azar) und L. tropica (Orientbeule) werden direkt von Mensch zu Mensch übertragen, bei allen anderen Formen handelt es sich um Zoonosen.

J-7.4 Hauptverbreitungsgebiete der Leishmaniose

Krankheitsbild	Erreger	Hauptverbreitungsgebiet	Übertragung
viszerale Leishmaniose	L. infantum (L. chagasi)	Mittelmeerländer, Zentralasien, Brasilien	Hunde, Füchse, Schakale
	L. donovani	Indien, Ostafrika	Mensch zu Mensch
kutane Leishmaniose	L. tropica	Nordafrika, Naher und Mittlerer Osten	Mensch zu Mensch
	L. major	Afrika, Mittelmeerraum, Zentralasien	Nagetiere
	L. mexicana u. a.	Mittel- und Südamerika	Waldnagetiere, Faultiere u. a.
mukokutane Leishmaniose	L. braziliensis u. a.	Mittel- und Südamerika	Waldnagetiere, Faultiere u. a.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Es werden 3 klinische Formen unterschieden:

- **viszerale Form (Kala-Azar):** Leitsymptome sind Fieber, Hepatosplenomegalie und Panzytopenie.
- **kutane Form (Orientbeule):** Charakteristisch ist ein chronisches, schmerzloses Ulkus.
- **mukokutane Leishmaniose (Mittel- und Südamerika):** kutane Läsion mit hämato- oder lymphogener Streuung in die Nasen- und Mundschleimhaut.

Klinik: Es werden 3 klinische Formen unterschieden:

- **viszerale Leishmaniose (Kala-Azar):** Leitsymptome sind **Fieber**, **Hepatosplenomegalie** und **Panzytopenie**. Die Erkrankung beginnt mit unregelmäßigem Fieber, Nachtschweiß und zunehmendem Gewichtsverlust, eine Milzvergrößerung tritt früh auf. Im Blutbild findet sich eine progrediente Panzytopenie mit Anämie, Blutungsneigung bei Thrombopenie und schweren Sekundärinfektionen bei Leukopenie. Unbehandelt versterben die meisten Erkrankten infolge von Infektionen oder Blutungen. Im Rahmen einer Immunsuppression (z. B. HIV-Infektionen oder Mangelernährung) können latente Infektionen aktiviert werden.
- **kutane Leishmaniose (Orientbeule):** Charakteristisch ist ein **chronisches, schmerzloses Ulkus**. An der Stichstelle entwickelt sich aus einer erythematösen Papel (Abb. **J-7.2**) ein Knoten, der im weiteren Verlauf exulzeriert. Die Abheilung erfolgt nach vielen Monaten mit Narbenbildung.
- **mukokutane Leishmaniose (Mittel- und Südamerika):** Diese tritt insbesondere bei L. braziliensis auf. Nach einer kutanen Läsion erfolgt mit zeitlicher Verzögerung eine hämato- oder lymphogene Streuung in die Nasen- und Mundschleimhaut.

▶ Merke.

▶ Merke. Das klinische Bild der viszeralen Leishmaniose ähnelt dem einer malignen hämatologischen Erkrankung.

Diagnostik: Ein **direkter Erregernachweis** in Knochenmark- oder Leberpunktat (Abb. **J-7.2c**) sollte angestrebt werden, ergänzend serologische Untersuchungen. Bei kutanen Formen ist eine tiefe **Stanzbiopsie** notwendig.

Diagnostik: Bei der viszeralen Leishmaniose ist der **direkte Erregernachweis** im Knochenmark (Abb. **J-7.2c**) oder im Leber-, Milz- oder Lymphknotenpunktat beweisend. Serologische Untersuchungen können ergänzend eingesetzt werden. Im Labor zeigen sich eine deutlich beschleunigte Blutsenkung, eine Panzytopenie sowie ein erniedrigtes Albumin und erhöhte Globuline in der Eiweißelektrophorese.
Bei kutaner Form ist eine tiefe **Stanzbiopsie** aus dem Randsaum der Läsion notwendig.

J-7.2 Leishmaniose



a **Kutane Leishmaniose** im Stirnbereich. Aufgetreten mehrere Monate nach einem Urlaubsaufenthalt in der Südtürkei.
b **Kutane Leishmaniose** (L. braziliensis) mit 3 ausgestanzten, schmerzlosen Ulzera am Oberarm rechts. Aufgetreten wenige Wochen nach Urlaubsaufenthalt in Bolivien (Amazonasregion).
c **Erregernachweis im Knochenmarkausstrich:** zahlreiche Makrophagen, die Leishmanien (Pfeile) enthalten. (aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

Therapie: Kala-Azar und die mukokutane Leishmaniose werden mit **liposomalem Amphotericin B** (1. Wahl) oder Miltefosin (2. Wahl) behandelt.

Die unkomplizierte Orientbeule heilt meist innerhalb von Monaten spontan ab. Eine lokale Behandlung durch **periläsionäre Infiltration**, Salben oder Wärmebehandlung ist möglich.

Prävention: Vermeidung von Stichen (Bettnetze), Vektorbekämpfung und Reduktion des Erregerreservoirs (Hunde).

Therapie: Für die medikamentöse Therapie der viszeralen und der mukokutanen Leishmaniose wird heute als Mittel der Wahl **liposomales Amphotericin B** eingesetzt, Mittel der 2. Wahl ist **Miltefosin**. Daneben kommen 5-wertige Antimonpräparate zum Einsatz (Mittel der 3. Wahl).
Die unkomplizierte Orientbeule kann innerhalb von Monaten spontan unter Hinterlassung einer Narbe abheilen. Eine frühzeitige **periläsionäre Infiltration** mit einem Antimonpräparat (z. B. Glucantime, Pentostam), eine lokale Behandlung mit Paromomycin oder Wärmebehandlung kann zur beschleunigten Abheilung und verminderten Narbenbildung beitragen.

Prävention: Vermeidung von Stichen durch die Verwendung von Bettnetzen, Bekämpfung der Sandmücken mit Insektiziden sowie Reduktion des Erregerreservoirs, z. B. durch die Eliminierung streunender Hunde.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.2.4 Malaria

7.2.4 Malaria

▶ Definition. Malaria ist eine durch Plasmodien verursachte **fieberhafte Infektionskrankheit**. Die Erreger werden durch den Stich einer infizierten Anophelesmücke mit deren Speichel übertragen. Von den 5 humanpathogenen Plasmodienarten hat P. falciparum die größte Bedeutung (Tab. **J-7.5**).

▶ Definition.

J-7.5 Malaria

Erreger	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostika	Therapie	Prophylaxe
Plasmodium falciparum (Malaria tropica) u. a.	Stechmücken (Anopheles)	Fieber	Zerebrale Malaria Organversagen Anämien	Erregernachweis im Blutausstrich Antigentest ("Schnelltest")	Artemisinin-Kombinationstherapie	Schutz vor Stichen Chemoprophylaxe Vektorbekämpfungen

Epidemiologie und Pathogenese: Malaria ist die bedeutendste parasitäre Erkrankung des Menschen mit **Endemiegebieten** in Afrika, Asien, Mittel- und Südamerika (Abb. **J-7.3**). Nach Schätzungen der WHO erkranken jährlich über 200 Mio. Menschen an Malaria, davon sterben ca. 500 000 an den Folgen der Infektion. Über 90 % der Todesfälle ereignen sich in Afrika, betroffen sind vor allem Kinder (über 85 % aller Todesfälle), auch schwangere Frauen haben ein erhöhtes Risiko. Fast alle Todesfälle werden durch P. falciparum verursacht.

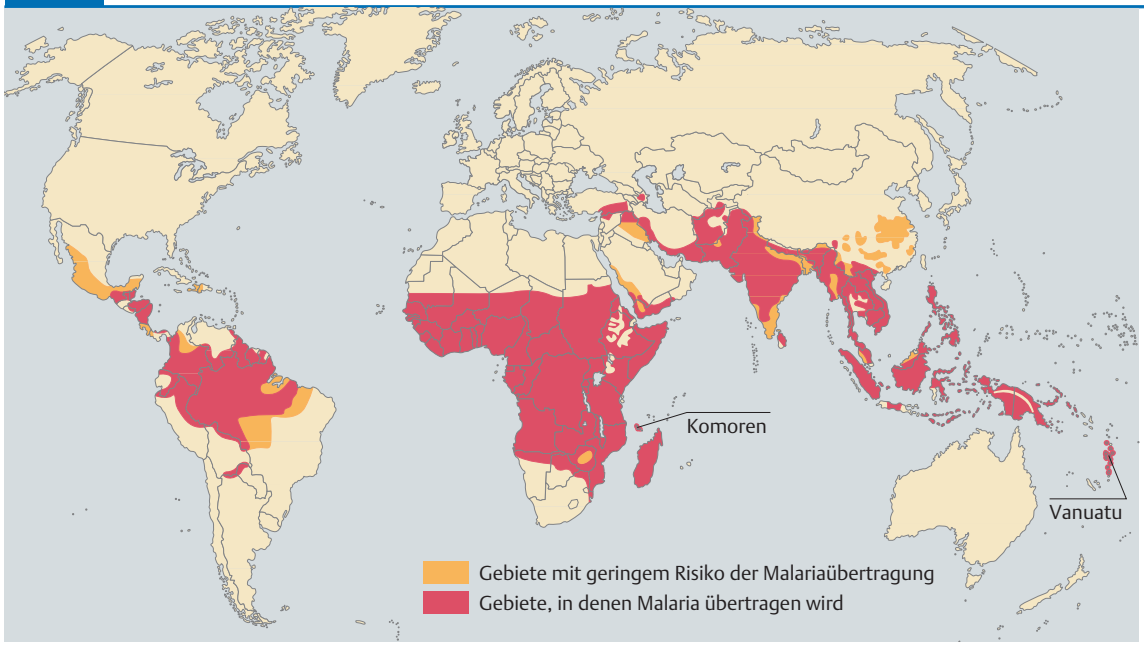
Die Übertragung der 4 humanpathogenen Plasmodien von Mensch zu Mensch erfolgt durch nachtaktive Stechmücken der Gattung Anopheles. Die Übertragung von P. knowlesi vom Affen auf den Menschen kommt nur in manchen Gebieten Südostasiens vor und ist von untergeordneter Bedeutung.

Alle Plasmodienarten durchlaufen den gleichen Entwicklungszyklus und sind dabei auf zwei Wirte angewiesen: die weibliche Anophelesmücke für die **geschlechtliche** (sexuelle) und den Menschen für die **ungeschlechtliche** (asexuelle) **Vermehrung**.

Epidemiologie und Pathogenese: Malaria ist mit mehr als 200 Mio. Erkrankungen pro Jahr die bedeutendste parasitäre Erkrankung des Menschen. Über 90 % der Todesfälle treten in Afrika auf, betroffen sind besonders Kinder. **Endemiegebiete** s. Abb. **J-7.3**.
Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch nachtaktive Stechmücken (Anopheles).

Plasmodien sind auf die weibliche Anophelesmücke für die **geschlechtliche** und den Menschen für die **ungeschlechtliche Vermehrung** angewiesen.

J-7.3 Endemiegebiete der Malaria (nach WHO 2011)



Relevante Risikogebiete wie auch bestehende Resistenzlagen unterliegen Veränderungen. Eine Länderkarte mit Risikobeschreibungen und Empfehlungen zu Therapie und Prophylaxe kann z. B. unter www.dtg.org/laender.html eingesehen werden.

(nach: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_ITHRiskMap.jpg)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

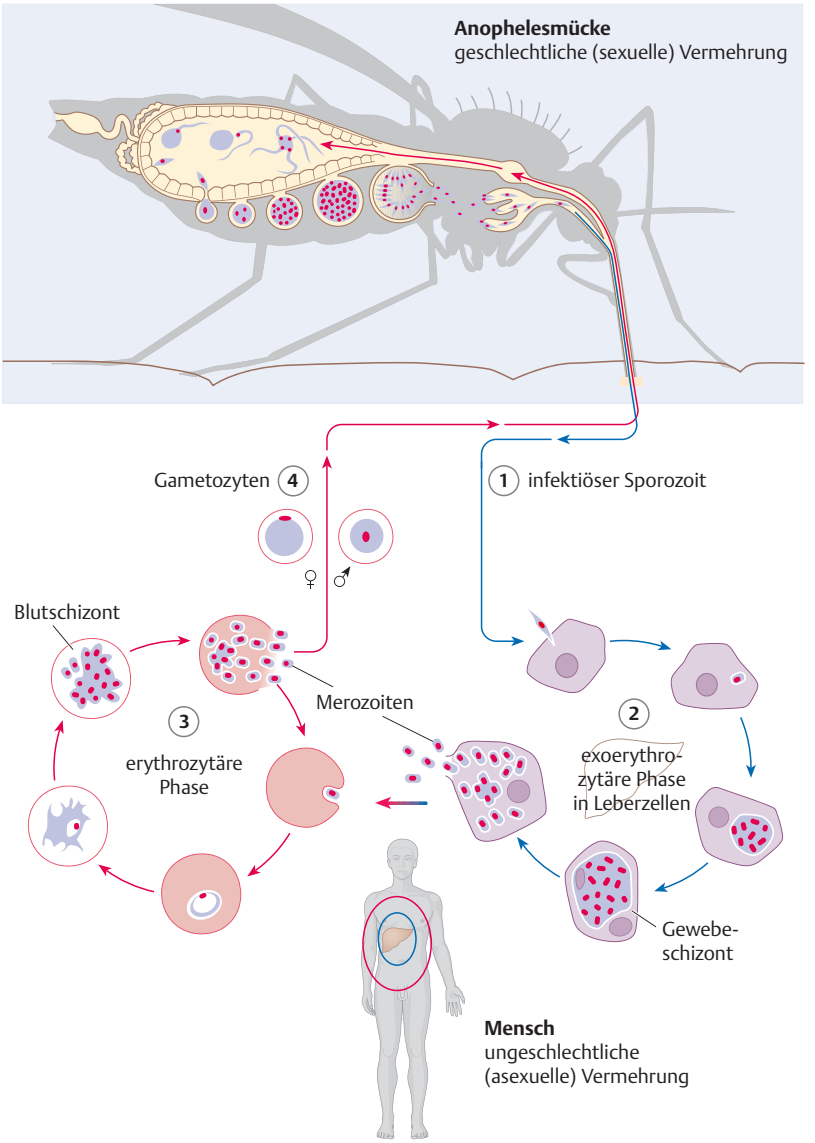
t to terms and conditions of license.

Nach dem Stich gelangen Sporozoiten über die Blutbahn in die **Leberzelle**, wo die ungeschlechtliche Vermehrung abläuft (Abb. **J-7.4**). Nach 1–2 Wochen werden Merozoiten aus der Leberzelle in die Blutbahn freigesetzt und infizieren **Erythrozyten**. Dort kommt es nach einer Wachstumsphase (**Trophozoit**) zur erneuten ungeschlechtlichen Teilung (**Blutschizogonie**).

Durch den Stich der infizierten Anophelesmücke gelangen mit deren Speichel Sporozoiten über die menschliche Blutbahn in die **Leberzellen** und vermehren sich dort durch ungeschlechtliche Teilung (Abb. **J-7.4**). Diese **exoerythrozytäre Schizogonie** dauert bei P. falciparum 5–6 Tage. Bei P. vivax und P. ovale kann dieser Vorgang durch die Bildung von **Hypnozoiten** über viele Monate verzögert werden. Aus den hepatischen Schizonten werden tausende von **Merozoiten** in die Blutbahn freigesetzt, welche aktiv in Erythrozyten eindringen. Im Erythrozyten kommt es nach einer Wachstumsphase (**Trophozoit**) zur erneuten ungeschlechtlichen Teilung (**Blutschizogonie**) mit der Bildung von 8–32 Merozoiten.

J-7.4

J-7.4 Entwicklungszyklus der Malariaplasmodien



(nach: Hof H., Dörries R.: Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme; 2017)

Dauer des erythrozytären Vermehrungszyklus 48 Stunden (P. malariae 72 Stunden). Dabei auch Bildung von Geschlechtsformen (**Gametozyten**). Nach deren Aufnahme aus dem Blut kommt es im Magen der Mücke zur geschlechtlichen Fortpflanzung, von dort wandern infektiöse Sporozoiten in die Speicheldrüsen.

Der erythrozytäre Vermehrungszyklus dauert bei P. falciparum, vivax und ovale 48 Stunden, bei P. malariae 72 Stunden. Nach Freisetzung der Merozoiten durch Ruptur des Erythrozyten infizieren diese umgehend neue Erythrozyten. Einige Merozoiten differenzieren zu Geschlechtsformen (**Gametozyten**). Die Befruchtung erfolgt erst nach Aufnahme der Gametozyten durch die Mücke in deren Magen. Aus der befruchteten Eizelle entwickeln sich infektiöse Sporozoiten, die anschließend in die Speicheldrüsen der Mücke wandern.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei der Ruptur befallener Erythrozyten werden parasitäre Entzündungsmediatoren (**Malariatoxine**) freigesetzt. Diese bewirken durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (z. B. TNF) eine **systemische Entzündungsreaktion** mit **Fieber** sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Bei der Malaria tropica ist der Fieberverlauf unregelmäßig. Bei Malaria tertiana und quartana kann es durch Synchronisation der Parasitenreifung zu regelmäßigen **Fieberschüben** kommen (s. u.).
Bei P. falciparum kommt es durch Oberflächenveränderung von infizierten Erythrozyten zur Adhäsion in den Kapillaren (**Sequestration**) mit Organschädigung. Bei Beteiligung des Gehirns führt dies durch lokale Entzündungsreaktionen und Perfusionsstörung zur Funktionsstörung mit entsprechenden Ausfällen (**zerebrale Malaria**).
Die **Anämie** ist bei Kleinkindern die häufigste Todesursache. Sie entsteht bei länger dauernder Infektion durch gesteigerten Abbau von infizierten und nicht infizierten Erythrozyten bei gleichzeitiger Hemmung der Erythropoese.

Pathomechanismen:
- systemische **Entzündungsreaktion** (Fieber) durch proinflammatorische Zytokine
- **Sequestration** parasitierter Erythrozyten (zerebrale Malaria)
- **Anämie** durch Hämolyse und Hemmung der Erythropoese (länger bestehende Infektion).

Klinik: Die Inkubationszeit ist von der Parasitenspezies abhängig. Bei der Malaria tropica beträgt sie meist 10–15 Tage, kann aber auch viel länger dauern.
Leitsypmtom der Malaria bei Nichtimmunen ist **Fieber**. Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit Krankheitsgefühl sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Bei der Malaria tropica ist der Fieberverlauf unregelmäßig. Die für Malaria als typisch beschriebenen Fieberparoxysmen und regelmäßigen Fieberschübe im Abstand von 48 Stunden sind bei der Malaria tropica die Ausnahme, nicht die Regel.
Bei **Malaria tertiana** und**quartana** kann es bei synchroner Reifung der Parasiten zu **typischen Fieberschüben** kommen: jeden 2. Tag (48 h) bei Malaria tertiana oder jeden 3. Tag (72 h) bei Malaria quartana. Im fortgeschrittenen Stadium kann sich eine Splenomegalie entwickeln.
Aufgrund der unspezifischen Symptome ist es nicht möglich, eine Malaria klinisch sicher zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Klinik: Leitsymptom ist **Fieber**. Bei der Malaria tropica ist der Fieberverlauf unregelmäßig.

Bei **Malaria tertiana** und **quartana** entstehen die **typischen Fieberschübe** jeden 2. Tag (Malaria tertiana) oder jeden 3. Tag (Malaria quartana). Im fortgeschrittenen Stadium ggf. Splenomegalie.

▶ Merke. Bei unklarem Fieber oder grippeartigen Symptomen sollte immer nach Reisen in Malariagebiete gefragt werden, um ggf. möglichst schnell die entsprechende Diagnostik einleiten zu können.

▶ Merke.

Bei der **Malaria tropica** können sich innerhalb weniger Tage lebensbedrohliche Komplikationen entwickeln. Diese komplizierte Malaria tropica ist gekennzeichnet durch **Organkomplikationen**. Dazu gehören die zerebrale Malaria (Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle), die akute Niereninsuffizienz, die respiratorische Insuffizienz sowie Schock mit Multiorganversagen. Die Diagnose und Behandlung sollten deshalb so früh wie möglich einsetzen. Liegen Zeichen einer komplizierten Malaria vor, ist eine intensivmedizinsiche Betreuung erforderlich.

Bei der **Malaria tropica** können sich innerhalb weniger Tage lebensbedrohliche Komplikationen entwickeln. Diese komplizierte Malaria tropica ist gekennzeichnet durch **Organkomplikationen** (Koma, respiratorische Insuffizienz, akute Niereninsuffizienz, Schock mit Multiorganversagen).

▶ Merke. Kriterien der **komplizierten Malaria:**
- Bewusstseinseintrübung, zerebraler Krampfanfall
- respiratorische Insuffizienz
- Schocksymptomatik
- Niereninsuffizienz
- schwere Anämie (Hb < 6 g/dl)
- Hyperparasitämie > 5 %
- Hypoglykämie
- metabolische Azidose
- Spontanblutungen
- Hämoglobinurie.

▶ Merke.

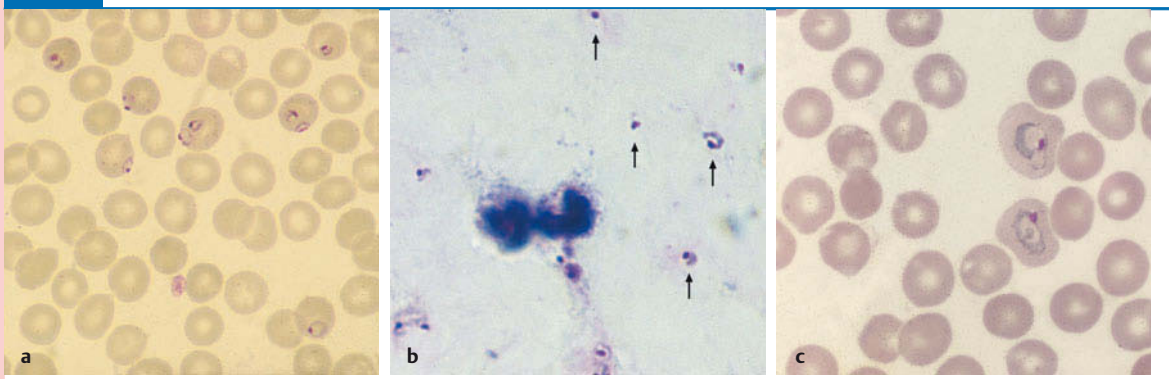
Bei Menschen, die aus Malariaendemiegebieten stammen, kann eine Teilimmunität vorliegen. Diese schützt nicht vor der Plasmodieninfektion, der klinische Verlauf ist jedoch abgeschwächt, auch eine asymptomatische Parasitämie ist möglich. Diese Teilimmunität bildet sich bei Aufenthalten außerhalb des Endemiegebiets rasch zurück. In der Folge kann es gerade bei dieser Personengruppe zu schweren Erkrankungen kommen, da das Risiko unterschätzt wird.

Diagnostik: Bei V. a. eine Malaria muss unverzüglich der mikroskopische Nachweis der Erreger im Blut erfolgen, entweder im **Blutausstrich** (Abb. **J-7.5**) oder im sog. **dicken Tropfen** (Abb. **J-7.6**). Anhand des Ausstrichs können eine Speziesdifferenzierung sowie eine Bestimmung der Parasitendichte erfolgen. Während der Nachweis

Diagnostik: Bei V. a. eine Malaria muss unverzüglich im **Blutausstrich** (Abb. **J-7.5**) oder im **dicken Tropfen** (Abb. **J-7.6**) nach Plasmodien gesucht werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

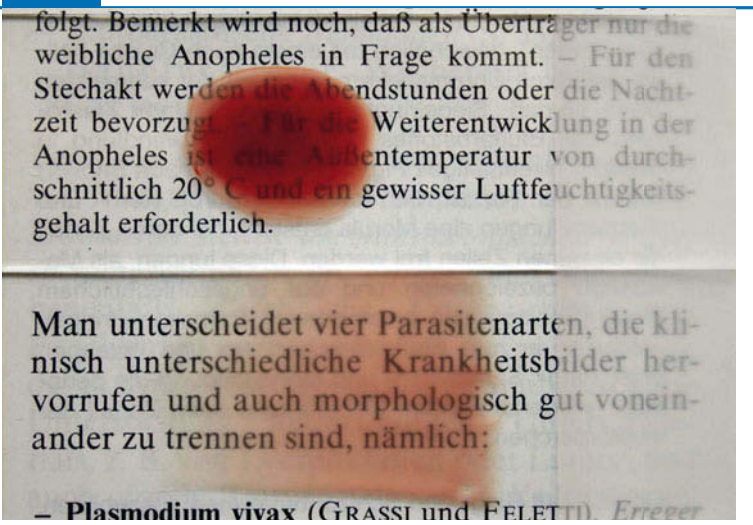
J-7.5 Blutausstrich bei Malaria



a P. falciparum im dünnen Ausstrich: Typisch sind die zarten ringförmigen Trophozoiten, vereinzelt mit Doppelbefall und randständigen „accolé"-Formen. Die betroffenen Erythrozyten sind nicht vergrößert und haben keine Tüpfelung. Die Parasitendichte ist hoch, mit zahlreichen befallenen Erythrozyten.
b P. falciparum im dicken Tropfen: Es sind Trophozoiten (Pfeile) sichtbar, die Erythrozyten sind hämolysiert. Daneben Kernschatten von Leukozyten.
c P. vivax im dünnen Ausstrich: Typisch sind die relativ großen, amöboiden Trophozoiten; die befallenen Erythrozyten sind vergrößert. Es findet sich eine angedeutete Tüpfelung.

J-7.6

J-7.6 Dicker Tropfen und dünner Ausstrich


folgt. Bemerkt wird noch, daß als Überträger nur die weibliche Anopheles in Frage kommt. – Für den Stechakt werden die Abendstunden oder die Nachtzeit bevorzugt. – Für die Weiterentwicklung in der Anopheles ist eine Außentemperatur von durchschnittlich 20° C und ein gewisser Luftfeuchtigkeitsgehalt erforderlich.

Man unterscheidet vier Parasitenarten, die klinisch unterschiedliche Krankheitsbilder hervorrufen und auch morphologisch gut voneinander zu trennen sind, nämlich:

– Plasmodium vivax (Grassi und Feletti). Erreger

„Dicker Tropfen": Ein Tropfen Blut wird so ausgestrichen, dass mehrere Lagen Erythrozyten übereinanderliegen, die Erythrozyten werden während des Färbevorgangs hämolysiert. Der Ausstrich wurde korrekt durchgeführt, wenn man gerade noch durchsehen kann (oben). Im Vergleich zum **dünnen Blutausstrich** (unten) werden hier die Plasmodien um das 10-Fache angereichert, sodass bereits geringe Parasitenzahlen entdeckt werden können. Für die Differenzierung der Plasmodienspezies ist eher der dünne Blutausstrich geeignet.

von Plasmodien für das Vorliegen einer Malaria beweisend ist, **schließt ein negatives Ergebnis diese Erkrankung nicht aus**. Bei klinischem Verdacht und negativem Ergebnis ist daher eine wiederholte Blutuntersuchung indiziert.

Der Nachweis von Parasitenantigenen ist mit **Malaria-Schnelltests** möglich.

Der immunochromatografische Nachweis von Parasitenantigenen ist mit **Malaria-Schnelltests** möglich. Es können jedoch falsch positive und falsch negative Ergebnisse auftreten.

Unspezifische Hinweise im Labor sind **Thrombozytopenie** und erhöhte **LDH**.

Als unspezifische Hinweise auf eine Malaria finden sich im Labor eine **Thrombozytopenie** sowie eine erhöhte **LDH**. Eine Anämie findet sich nur bei längerer Erkrankungsdauer.

▶ Merke.

▶ Merke. Die **Blutabnahme** muss **sofort** erfolgen, Plasmodien sind auch im fieberfreien Intervall im Blut nachweisbar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Serologie** ist zur Diagnose der akuten Malaria **nicht geeignet**, da die Antikörperbildung erst nach der 1. Krankheitswoche einsetzt.

Therapie: Die Therapie der Malaria ist abhängig vom Erreger und dem Schweregrad der Erkrankung. Wegen der Resistenzproblematik, insbesondere bei P. falciparum, werden bevorzugt Kombinationstherapien eingesetzt.

- **unkomplizierte Malaria tropica:** Mittel der Wahl sind **Artemisininkombinationen** (z. B. Artemether + Lumefantrin) oder **Atovaquon + Proguanil**. Chloroquinresistenzen sind weit verbreitet.
- **komplizierte Malaria tropica:** Es wird eine intravenöse Therapie mit **Artesunate** oder **Chinin** (in Kombination mit Doxycycylin oder Clindamycin) durchgeführt.
- **Malaria tertiana und quartana:** Mittel der Wahl ist **Chloroquin**, in einigen Gebieten werden jedoch zunehmend Resistenzen beobachtet. Bei der Malaria tertiana wird eine anschließende Rezidivprophylaxe mit **Primaquin** empfohlen, um eventuell vorhandene Leberformen zu eliminieren (G6PD-Mangel vorher ausschließen).

▶ Merke. Bei der Malaria tropica sind Kontrollen der Parasitendichte im Ausstrich zur Überwachung des Therapieerfolgs erforderlich!

▶ Merke. Nach der Behandlung sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass Rezidive auch noch nach Monaten auftreten können.

Prophylaxe: Wesentliche Schutzmaßnahmen vor Malaria bestehen in der Vermeidung von Mückenstichen (Expositionsprophylaxe) und in der Einnahme von Antimalariamitteln (Chemoprophylaxe).

- **Expositionsprophylaxe:** Sie kann das Risiko einer Infektion deutlich mindern. Insbesondere durch den Einsatz von imprägnierten **Moskitonetzen** sind in vielen Gebieten die Fallzahlen deutlich zurückgegangen. Zusätzliche Maßnahmen sind Anwendung von insektenabweisenden Mitteln (**Repellenzien**) und das Tragen heller, hautbedeckender Kleidung.
- **Chemoprophylaxe** (Tab. **J-7.6**): Durch die regelmäßige, vorbeugende Einnahme von Medikamenten kann das Erkrankungsrisiko gesenkt werden. Dabei ist eine Abwägung der Vorteile (Schutz vor Malaria) und der Nachteile (Nebenwirkungen, Kosten) erforderlich. Wichtige Einflussgrößen sind dabei das Reiseland, die Jahreszeit, Dauer und Art der Reise sowie die aktuelle Resistenzsituation.
- Zur Vektorbekämpfung werden Insektizide und Maßnahmen zur Reduktion von Brutstätten eingesetzt.

▶ Merke. Der Reisende sollte wissen, dass **keine Malariaprophylaxe 100 %ig** sicher ist. Von zentraler Bedeutung ist ein guter **Schutz vor Mückenstichen**.

J-7.6 Medikamente zur Malariaprophylaxe bei Erwachsenen

Substanz	Prophylaxe	Kontraindikationen	Nebenwirkungen
Atovaquon/Proguanil (Malarone)	1 Tbl. (250 mg/100 mg) pro Tag	Schwangerschaft, Stillzeit	Kopfschmerzen, Übelkeit
Doxycyclin*	100 mg pro Tag	Schwangerschaft, Stillzeit	Fototoxizität gastrointestinale Beschwerden

* „Off-label", in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen

Zur Prophylaxe gehört ebenfalls die **Aufklärung des Patienten** über die frühen Krankheitssymptome. Komplizierte Verläufte treten vor allem bei verschleppter Diagnostik und Therapie auf. Bei unklaren Beschwerden während oder nach Aufenthalt in einem Malariagebiet muss so früh wie möglich eine parasitologische Blutuntersuchung erfolgen. Sollte dies nicht innerhalb von 24 Stunden möglich sein, sollte eine Notfall-Selbstbehandlung eingeleitet werden.

Internet-Link: Aktuelle, länderspezifische Empfehlungen zur Malariaprophylaxe: www.dtg.org/malaria.html

Meldepflicht: Nichtnamentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

Die **Serologie** ist zur Diagnose der akuten Malaria nicht geeignet.

Therapie: Abhängig von Erreger und Schwere der Erkrankung.

- **unkomplizierte Malaria tropica: Artemisininkombinationen** (z. B. Artemether + Lumefantrin) Atovaquon + Proguanil.
- **komplizierte Malaria tropica:** Artesunate oder Chinin.

Chloroquinresistenzen sind weit verbreitet.

- **Malaria tertiana und quartana:** Mittel der Wahl ist **Chloroquin**. Bei Malaria tertiana ist eine Rezidivprophylaxe mit **Primaquin** indiziert.

▶ Merke.

▶ Merke.

Prophylaxe: Sie besteht in der Vermeidung von Mückenstichen und der Einnahme von Antimalariamitteln.

- **Expositionsprophylaxe:** Moskitonetze, insektenabweisende Mittel (**Repellenzien**) und bedeckende Kleidung.
- **Chemoprophylaxe** (Tab. **J-7.6**): Diese erfordert eine Abwägung von Vor- und Nachteilen und richtet sich nach Reiseziel (Abb. **J-7.3**), Reisezeit, Reisedauer und Resistenzsituation.

▶ Merke.

Zur Prophylaxe gehört auch die **Aufklärung des Patienten** über die frühen Krankheitssymptome.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 21-jährige Patientin war zum achten Mal mit ihren Eltern und Geschwistern über Weihnachten und Neujahr in Mombasa/Kenia. Eine Malariaprophylaxe hat die ganze Familie nie durchgeführt. 10 Tage nach Rückkehr entwickelte die Patientin Fieber bis 39 °C. Als sich der Urin dunkel verfärbte, wurde ein Harnwegsinfekt angenommen und antibiotisch behandelt. Da keine Besserung in den nächsten 3 Tagen eintrat, wurde die Patientin stationär aufgenommen. 2 Stunden später war die Patientin komatös, jedoch kreislaufstabil. Die BSG war normal, es bestanden eine Anämie, eine Leukozytopenie von 2,3/nl, die Thrombozyten waren auf 23/nl erniedrigt. Im Blutausstrich waren 20 % der Erythrozyten mit Plasmodium falciparum befallen.
Nach parenteraler Infusion von Chinin (3 × 10 mg/kg KG/d) und Doxicyclin (3 mg/kg KG/d) entfieberte die Patientin nach 2 Tagen und klarte auf. In den Blutausstrichen waren nach 96 h keine Plasmodien mehr nachweisbar. Kein weiteres Mitglied der Familie erkrankte.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 15-jähriges Mädchen wurde von seinen Eltern mit Fieber von 41,6 °C in die Notaufnahme gebracht. Dies war bereits der 5. Fieberschub, zwischen den Fieberschüben war die Temperatur normal. Der körperliche Untersuchungsbefund war völlig unauffällig. Eine am selben Tag durchgeführte Sonografie des Abdomens war ebenfalls unauffällig. Im Routine-Labor fiel bei normaler Leukozytenzahl und geringradig mikrozytärer Anämie eine Thrombozytopenie von 126/nl auf. Die Reiseanamnese ergab einen Aufenthalt in Ghana 1 Jahr zuvor während der Regenzeit. Eine Malariaprophylaxe wurde damals mit Mefloquin durchgeführt. Bis auf Fieber (1 Tag lang) gab es keine Auffälligkeiten. Diese Angaben hatten zunächst zur Annahme eines Harnwegsinfektes geführt. Erst 12 Stunden später wurde der „dicke Tropfen" untersucht, der Teilungsformen (Malaria tertiana) und sogar Doppelbefall von Erythrozyten enthielt.
Nach Behandlung mit Chloroquin entfieberte die Patientin innerhalb von 48 Stunden. Zur Elimination von eventuell in der Leber persistierenden Hypnozoiten wurde eine Nachbehandlung mit Primaquin durchgeführt.

7.2.5 Toxoplasmose

7.2.5 Toxoplasmose

▶ Definition.

▶ Definition. Die **Toxoplasmose** ist eine Infektionserkrankung, die durch das Protozoon Toxoplasma gondii ausgelöst wird (Tab. **J-7.7**).

J-7.7 Toxoplasmose

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Katzenkot rohes Fleisch	oral transplazentar	nur selten Lymphadenopathie pränatale Infektion	Erstinfektion in der Schwangerschaft Reaktivierung Myokarditis Enzephalitis	Serologie PCR (Fruchtwasser, Nabelschnurblut)	Pyrimethamin/Sulfadiazin Spiramycin	Meiden von rohem Fleisch und Katzenkontakt

Epidemiologie und Pathogenese: Toxoplasma gondii kommt weltweit vor. Die Übertragung erfolgt **oral** über die Aufnahme von **Zysten** in **Nahrungsmitteln** (rohes Schweine- und Schafsfleisch) oder seltener von **Oozysten**, die über erstinfizierte **Katzen** mit dem Kot ausgeschieden wurden.

Epidemiologie und Pathogenese: Toxoplasma gondii kommt weltweit vor. Je nach Altersgruppe sind in Mitteleuropa bis zu 70 % der Bevölkerung mit Toxoplasma gondii infiziert. Die Übertragung erfolgt **oral** über die Aufnahme von **Zysten** in **Nahrungsmitteln** (insbesondere nicht ausreichend gebratenes oder rohes Schweine- und Schafsfleisch) oder seltener über die Aufnahme von **Oozysten**, die über erstinfizierte **Katzen** mit dem Kot ausgeschieden wurden. Oozysten sind gegen Umwelteinflüsse außerordentlich resistent, können jahrelang überleben und bei oraler Aufnahme durch den Menschen zur Infektion führen.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Infektion ist beim Gesunden ein **selbstlimitierter Vorgang** und hinterlässt eine dauerhafte Immunität. Eine Dissemination betrifft nur Patienten mit Abwehrschwäche (S. 1345).

Bei einer Erstinfektion in der **Schwangerschaft** kann es zu einer **transplazentaren Infektion** des Fötus kommen.

Als Besonderheit muss die Erstinfektion in der **Schwangerschaft** gesehen werden. Es kann zu einer **transplazentaren Infektion** mit erheblicher Schädigung des Fötus kommen.

Klinik: Die Infektion verläuft in der Regel **symptomlos**. Sehr selten treten **Lymphknotenschwellungen**, Fieber, Myalgien und Abgeschlagenheit auf.

Klinik: In den meisten Fällen führen **Toxoplasma-Infektionen** zu keiner Erkrankung und verlaufen ohne klinische Erscheinungen. Sehr selten treten nach 10–20 Tagen schmerzlose **Lymphknotenschwellungen**, Fieber, Myalgien und Abgeschlagenheit auf, die Wochen bis Monate anhalten können. Myokarditis oder Enzephalitis sind Raritäten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei Neuinfektionen während der Schwangerschaft kann nach transplazentarer Infektion beim Neugeborenen eine **pränatale Toxoplasmose** auftreten. Die möglichen Folgen sind Chorioretinitis (20–30 %), intrakraniale Verkalkungen (ca. 10 %) und Hydrozephalus (1–2 %). In Deutschland werden pro Jahr ca. 10–20 Fälle von konnataler Toxoplasmose an das RKI gemeldet.

Die Neuinfektion während der Schwangerschaft kann zu einer **pränatalen Toxoplasmose** des Kindes führen mit Chorioretinitis, intrakranialen Verkalkungen und Hydrozephalus.

Diagnostik: Die Methode der Wahl ist der **Antikörpernachweis** im Serum (IgM- und IgG-Antikörper). Positive **IgM-Antikörper** machen eine frische Infektion wahrscheinlich, sie sind allerdings für mehrere Monate positiv. Positive **IgG-Antikörper** alleine beweisen keine frische Infektion, da sie noch über mehr als 10 Jahre deutlich nachweisbar sind. Bei positivem IgG- und negativem IgM-Befund kann eine inaktive, latente Infektion vorliegen. Sind sowohl IgM als auch IgG negativ, kann eine Infektion ausgeschlossen werden.
Der direkte Erregernachweis (PCR) ist speziellen Fragestellungen vorbehalten (z. B. Immunsupprimierte mit mangelnder Antikörperbildung).
Vor oder zu Beginn der **Schwangerschaft** sollte ein Suchtest durchgeführt werden. Seronegative Schwangere sollten auf Präventivmaßnahmen (s. u.) hingewiesen werden. Es wird empfohlen, die Untersuchung alle 8–12 Wochen zu wiederholen, das Toxoplasmose-Screening ist allerdings nicht Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien.

Diagnostik: Positive **IgM-Antikörper** machen eine frische Infektion wahrscheinlich. Positive **IgG-Antikörper** alleine beweisen keine frische Infektion.

Zu Beginn der **Schwangerschaft** sollte ein Suchtest durchgeführt werden. Ist dieser negativ, sollte er regelmäßig wiederholt werden.

Therapie: Eine Indikation zur Therapie besteht bei der pränatalen Toxoplasmose des Neugeborenen, der okulären Toxoplasmose und der aktiven Toxoplasma-Infektion bei Immunsupprimierten. Bei der Infektion des immunkompetenten Menschen ist in der Regel keine Therapie erforderlich. Die Behandlung wird mit einer Kombination aus **Pyrimethamin** (am 1. Tag 50, dann 25 mg/d) und **Sulfadiazin** (4 g/d über 2 Wochen) durchgeführt.
Auch die **Erstinfektion in der Schwangerschaft** ist behandlungspflichtig. Die Chemotherapie muss über 4 Wochen durchgeführt werden:
- Bis zur 16. SSW: Spiramycin
- Ab der 16. SSW: Pyrimethamin + Folinsäure + Sulfdiazin.

Wegen möglicher Knochenmarkstoxizität der Sulfonamide ist bei Behandlung wöchentlich eine Kontrolle des **Blutbildes** und der **Leberwerte** erforderlich. Im Falle unerwünschter Sulfonamid-Reaktionen muss auf Spiramycin ausgewichen werden.

Therapie: Die Gabe von **Pyrimethamin** und **Sulfadiazin** ist indiziert bei der pränatalen Toxoplasmose des Neugeborenen, der okulären Toxoplasmose und der aktiven Toxoplasma-Infektion bei Immunsupprimierten.

Die **Erstinfektion in der Schwangerschaft** ist behandlungspflichtig:
- < 16. SSW: Spiramycin
- ≥ 16. SSW: Pyrimethamin + Folinsäure + Sulfdiazin.

Bei Behandlung mit Sulfonamiden ist wöchentlich eine Kontrolle des **Blutbildes** und der **Leberwerte** erforderlich.

Prophylaxe: Immunsupprimierte und seronegative Schwangere sollten den Verzehr von rohem oder ungenügend gekochtem Schweine- oder Schafsfleisch und den Kontakt mit jungen Katzen oder Katzenkot meiden. Rohes Gemüse und Obst ist vor dem Verzehr zu waschen. Bei Gartenarbeit sollten Handschuhe verwendet werden.

Prophylaxe: Immunsupprimierte und Schwangere: Schweine- oder Schafsfleisch meiden; kein Kontakt mit jungen Katzen oder Katzenkot; Handschuhe bei Gartenarbeit.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

7.2.6 Trypanosomiasis

7.2.6 Trypanosomiasis

▶ **Definition.** Trypanosomiasis entsteht durch die Protozoen der Gattung Trypanosoma (Tab. **J-7.8**). Man unterscheidet 2 Krankheitsbilder:
- **Schlafkrankheit** (**Afrika**): Übertragung durch den Stich der Tsetse-Fliege (Trypanosoma brucei)
- **Chagas-Krankheit** (**Mittel-/Südamerika**): Übertragung durch Inokulation von Wanzenkot (Trypanosoma cruzi).

▶ **Definition.**

J-7.8 Trypanosomiasis

Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Trypanosoma brucei Afrika	Stich der Tsetse-Fliege	Fieber Trypanosomenschanker Lymphadenopathie	Meningoenzephalitis	Erregernachweis Serologie	Suramin Melarsoprol Eflornithin	Expositionsprophylaxe Vektorbekämpfung
Trypanosoma cruzi Mittel-/Südamerika	Inokulation von Wanzenkot	Fieber, Lymphadenopathie	Kardiomyopathie Organomegalie		Nifurtimox Benznidazol	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Pathogenese:
Schlafkrankheit: Der Stich der **Tsetse-Fliege** führt zur Infektion mit **Trypanosoma brucei gambiense** (West-/Zentralafrika) oder **T. brucei rhodesiense** (Ostafrika). Der Immunreaktion entgehen die extrazellulären Erreger durch Antigenvariation.
Chagas-Krankheit: Sie kommt in den Armutsgebieten von Süd- und Mittelamerika vor, die Übertragung erfolgt durch den Kot von **Raubwanzen**.

Klinik:
Schlafkrankheit: Die Erkrankung verläuft in 2 Stadien:
- **hämolymphatisches Stadium:** mit Lymphadenopathie, Fieber, Hautauschlägen und kardialer Beteiligung
- **meningoenzephalitisches Stadium:** charakterisiert durch eine progrediente Enzephalitis (Wesensveränderung, Apathie, Kachexie).

Chagas-Krankheit: Die **akute** Chagas-Krankheit geht mit Fieber, Lymphadenitis und Hauterscheinungen einher. Bei der **chronischen** Chagas-Krankheit stehen die kardiale Schädigung und Megabildungen des Verdauungstrakts im Vordergrund.

Diagnostik: Bei **Schlafkrankheit: direkter Erregernachweis** im Lymphknotenpunktat, Blut oder Liquor; serologisch.
Die **chronische Chagas-Krankheit** kann **serologisch** nachgewiesen werden.

Therapie: Schlafkrankheit: Im 1. Stadium **Suramin**, bei ZNS-Beteiligung **Melarsoprol** bzw. eine Kombination von Eflornithin und Nifurtimox. **Chagas-Krankheit:** Benznidazol oder Nifurtimox.
Prophylaxe: Insektenrepellenzien, Vektorbekämpfung. Screening von Blutprodukten (Chagas-Krankheit).

7.3 Helminthen-Infektionen

Helminthen (Würmer) sind Endoparasiten von Mensch oder Tier. Für den Menschen relevant sind:
- **Zestoden (Bandwürmer):** z. B. Schweine-, Rinder- oder Fischbandwurm
- **Nematoden (Fadenwürmer):** z. B. Spul-, Maden- oder Peitschenwurm
- **Trematoden** (Saugwürmer, Egel): z. B. Schistosoma.

Epidemiologie und Pathogenese:
Schlafkrankheit: Die tagaktive **Tsetse-Fliege** ist der Überträger für **Trypanosoma brucei gambiense** (West- und Zentralafrika) und **T. brucei rhodesiense** (Ostafrika). Nach der Infektion kommt zu einer ausgeprägten Immunantwort mit Antikörperbildung, dieser entgehen die extrazellulären Trypanosomen durch eine genetisch determinierte Antigenvariation.
Chagas-Krankheit: Sie kommt in den Armutsgebieten von Süd- und Mittelamerika vor. Die Übertragung erfolgt durch den Kot von nachtaktiven **Raubwanzen** durch Inokulation an der Stichstelle. Eine Ansteckung kann auch durch Bluttransfusionen oder kongenital erfolgen. Auch eine orale Infektion ist möglich, z. B. durch mit Wanzenkot verunreinigten frischen Zuckerrohrsaft.

Klinik:
Schlafkrankheit: Die Erkrankung verläuft in 2 Stadien:
- Im **hämolymphatischen Stadium** kommt es nach einer lokalen entzündlichen Reaktion an der Einstichstelle (**Trypanosomenschanker**) zu einer lymphohämatogenen Streuung mit Lymphknotenvergrößerung (häufig nuchal), Fieber, Hautausschlägen, Krankheitsgefühl und kardialer Beteiligung.
- Das **meningoenzephalitische Stadium** ist Folge der Invasion des ZNS. Dieses ist charakterisiert durch eine progrediente Enzephalitis mit zunehmenden neurologischen Symptomen (Persönlichkeitsveränderungen, Schlafstörungen, Apathie, Kachexie).

Bei der westafrikanischen Form steht die sich schleichend entwickelnde Meningoenzephalitis im Vordergrund. Die ostafrikanische Variante zeigt einen fulminanten Krankheitsverlauf mit hohem Fieber und kardialer Beteiligung und führt unbehandelt rasch zum Tod.
Chagas-Krankheit: Die **akute** Chagas-Krankheit geht einige Wochen nach Infektion mit Fieber, Lymphadenitis und Hauterscheinungen einher. Bei ca. 20–35 % der Infizierten kommt es nach einer Latenz von Jahren oder Jahrzehnten zur **chronischen** Chagas-Krankheit.Im Vordergrund stehen dabei die **kardiale** Schädigung (Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz) und **Megabildungen des Verdauungstrakts** (Megaösophagus, Megakolon).

Diagnostik: Bei der **westafrikanischen Schlafkrankheit** ist die **Punktion zervikaler Lymphknoten** mit mikroskopischem Nachweis von Trypanosomen die sicherste diagnostische Methode. Bei ZNS-Befall sind Trypanosomen auch im Liquor nachweisbar. Bei der **ostafrikanischen Schlafkrankheit** ist die Parasitendichte im Blut deutlich höher, sodass hier der **Nachweis im Ausstrich** gelingen kann; serologische Nachweisverfahren sind in den ersten Wochen der Erkrankung negativ.
Die **chronische Chagas-Krankheit** kann **serologisch** nachgewiesen werden.

Therapie: Die verwendeten Medikamente haben eine hohe Toxizität. Bei der **Schlafkrankheit** im 1. Stadium kann **Suramin** eingesetzt werden, bei ZNS-Beteiligung **Melarsoprol** bzw. eine Kombination von Eflornithin und Nifurtimox.
Zur Behandlung der **Chagas-Krankheit** wird Benznidazol oder Nirfutimox verwendet.

Prophylaxe: Repellenzien, Insektizide und andere Maßnahmen der Vektorbekämfung können die Infektionsgefahr vermindern. Bei Blutspendern aus Chagas-Endemiegebieten sollte eine serologische Kontrolle erfolgen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

7.3 Helminthen-Infektionen

Helminthen (Würmer) sind Endoparasiten von Mensch oder Tier. Für den Menschen relevant sind:
- **Zestoden (Bandwürmer):** Sie bestehen aus Kopf mit Haftorganen und aneinandergereihten Gliedern (**Proglottiden**), die Eier enthalten (z. B. Schweine-, Rind- oder Fischbandwurm).
- **Nematoden (Fadenwürmer):** Sie leben frei oder parasitierend (z. B. Spul-, Maden-, oder Peitschenwurm).
- **Trematoden (Saugwürmer, Egel):** Es handelt sich um Endoparasiten, die Saugnäpfe als Haftorgane besitzen (z. B. Schistosoma).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

7.3.1 Zestoden-Infektionen

Epidemiologie und Pathogenese: Die Infektion mit **Schweine-**, **Rinder-** oder **Fischbandwurm** erfolgt durch den Verzehr von ungenügend erhitztem Fleisch der Zwischenwirte (Rind/Schwein/Fisch), das infektiöse **Larven** (= **Finnen**) enthält. Im menschlichen Darm entwickeln sich geschlechtsreife Würmer, deren Proglottiden oder Eier mit dem Stuhl ausgeschieden werden (Tab. **J-7.9**).
Bei der Zystizerkose erfolgt die Infektion durch **orale Aufnahme der Eier** des **Schweinebandwurms** über kontaminierte Nahrung und Wasser, seltener über Schmierinfektion. Im Dünndarm werden Larven freigesetzt, die in Subkutis, Muskulatur und Gehirn gelangen und sich dort als Finnen festsetzen.

J-7.9 Zestoden (Bandwürmer)

Wurmart	Wirt	Vorkommen	Diagnostik
Taenia saginata (Rinderbandwurm)	Zwischenwirt: Rind Endwirt: **Mensch**	weltweit	Proglottiden/Eier im Stuhl
Taenia solium (Schweinebandwurm)	Zwischenwirt: Schwein, Mensch Endwirt: **Mensch**	Mittel-/Südamerika, Afrika, Südasien	Proglottiden/Eier im Stuhl Zystizerkose: bildgebende Verfahren/Serologie
Diphyllobothrium latum (Fischbandwurm)	Zwischenwirt: Fisch Endwirt: **Mensch**	nördliche Hemisphäre	Proglottiden/Eier im Stuhl
Echinococcus granulosus **E. cysticus** (Hundebandwurm)	Zwischenwirt: Schaf, Maus, **Mensch** (Fehlzwischenwirt) Endwirt: Hund, Fuchs, Katze	weltweit	bildgebende Verfahren/Serologie
Echinococcus multilocularis **E. alveolaris** (Fuchsbandwurm)	Zwischenwirt: Schaf, Maus, **Mensch** (Fehlzwischenwirt) Endwirt: Hund, Fuchs, Katze	nördliche Hemisphäre	bildgebende Verfahren/Serologie

Die Infektion mit **Hunde-** oder **Fuchsbandwurm** erfolgt durch die **orale Aufnahme von Eiern** nach Ausscheidung durch den Endwirt (Hund, Katze/Fuchs) durch direkten Kontakt (Tierfell), als Schmierinfektion oder über kontaminierte Nahrungsmittel (diskutiert werden bodennahe Wildbeeren, Fallobst, Gemüse). Die Larven dringen durch die Darmwand in den Organismus ein. Bei **Echinococcus granulosus** bildet sich mit vorwiegender Lokalisation in Leber und Lunge eine flüssigkeitsgefüllte Zyste (Hydatide). Diese enthält Tochterzysten, die eigentlichen Bandwurmanlagen. Sie wächst sehr langsam und eher verdrängend. Mit einer Inkubationszeit von über 10 Jahren wuchern die vielkammrigen bläschenartigen Läsionen von **Echinococcus multilocularis** infiltrierend in der Leber. Es kann zu oft typischen nekrotischen Zerfallshöhlen und zu lymphogener oder hämatogener Aussaat in verschiedene Organsysteme (z. B. Lunge, ZNS) kommen.

Klinik: Folgende Krankheitsbilder werden unterschieden:
- **Bandwurmbefall** (Rinder-, Schweine- oder Fischbandwurm): Nach Infektion mit Adultwürmern werden lange Zeit keine Symptome verspürt. Nur gelegentlich treten völlig **uncharakteristische abdominale Beschwerden** oder ein perianaler Pruritus auf. Meist wird ein intestinaler Bandwurmbefall nur zufällig entdeckt, wenn Proglottiden makroskopisch im Stuhlgang auffallen.
- **Zystizerkose:** Die Larven des Schweinebandwurms, die sich als Zystizerken im Muskel abkapseln und später verkalken, machen oft keine Beschwerden und werden meist zufällig bei Röntgenaufnahmen entdeckt. Bei ZNS-Infektion (**Neurozystizerkose**) können unterschiedliche Herdsymptome, bei Befall des Ventrikelsystems auch ein Hydrocephalus internus auftreten.
- **Echinokokkosen:** Besonders häufig kommt es zu einem Befall der **Leber**. Die Zysten (Abb. **J-7.7a**) werden meist zufällig entdeckt (Röntgenaufnahme, Ultraschall). Neben uncharakteristischen Beschwerden können Symptome entsprechend dem Organbefall (z. B. **Druckgefühl im Abdomen** bei E. granulosus) auftreten. Bei ausgedehnter Infiltration mit E. multilocularis kann das Bild einer konsumierenden Erkrankung mit Cholestase bestehen.

7.3.1 Zestoden-Infektionen

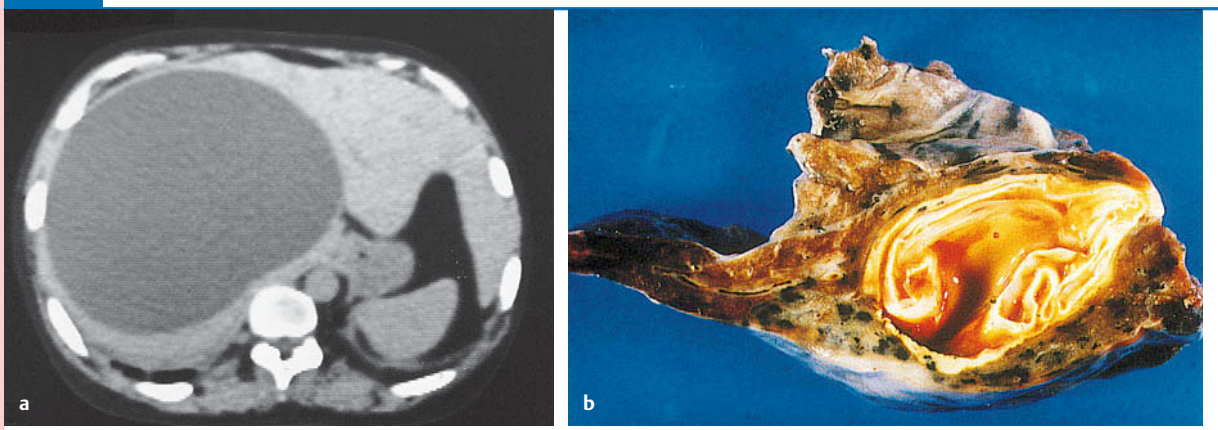
Epidemiologie und Pathogenese: Schweine-, **Rinder-** oder **Fischbandwurminfektionen** durch Aufnahme von **Larven** (rohes Fleisch). Im Darm entwickeln sich geschlechtsreife Würmer, deren Proglottiden oder Eier mit dem Stuhl ausgeschieden werden (Tab. **J-7.9**).
Zystizerkose: **orale Aufnahme von Eiern** des Schweinebandwurms. Nach Freisetzung der Larven im Darm gelangen sie in Subkutis, Muskulatur und Gehirn.

Die Infektion mit **Hunde-** oder **Fuchsbandwurm** erfolgt durch die **orale Aufnahme von Eiern** (direkter oder indirekter Kontakt mit Haustieren bzw. Füchsen, diskutiert werden auch bodennahe Wildbeeren, Fallobst, Gemüse). Im Darm schlüpfen die Larven und dringen durch die Darmwand in den Organismus ein. Die Zyste von **Echinococcus granulosus** wächst sehr langsam und eher verdrängend, **Echinococcus multilocularis** wuchert dagegen krebsartig infiltrierend in der Leber.

Klinik: Man unterscheidet:
- Bandwurmbefall: Gelegentlich treten uncharakteristische abdominale Beschwerden auf.
- **Zystizerkose:** Abkapselung und Verkalkung im Muskel, selten im ZNS (**Neurozystizerkose**).
- **Echinokokkosen:** oft uncharakteristische Beschwerden oder Symptome je nach Organbefall (Abb. **J-7.7a**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

J-7.7 Echinokokkose



a Ausgedehnte Echinokokkus-Zyste im rechten Leberlappen (Abdomen-CT).
b Schnitt durch ein Operationspräparat der Lunge.

▶ Merke.

Diagnostik: Bei Bandwurmbefall ist die **Stuhluntersuchung**, bei invasiven Larven sind **bildgebende Verfahren** wegweisend. Eine Bestätigung durch die **Serologie** ist erforderlich.

▶ Merke.

Therapie: Praziquantel bei Bandwürmern im Darm. **Albendazol** bei Zystizerkose. Bei Echinokokkose Operation (Abb. **J-7.7b**) oder Punktionsverfahren (PAIR) sowie medikamentös Therapie mit **Albendazol**. Behandlung und Überwachung in Kompetenzzentrum empfohlen.

Prophylaxe: Verzehr von ungenügend erhitztem Fleisch und Fisch vermeiden. Hygienische Vorsichtsmaßnahmen bei bodennahen Wildbeeren, Gemüse und Fallobst sowie Händewaschen nach Kontakt mit Haustieren und Füchsen.

▶ Klinischer Fall.

▶ Merke. Platzt spontan oder intraoperativ eine Zyste, kommt es zur metastatischen Absiedlung im kontaminierten Gebiet.

Diagnostik: Bei V. a. Bandwurminfektion sollte eine mikroskopische Untersuchung von **Stuhlproben** erfolgen. Bei invasiven Larven (Schweinebandwurm, Echinokokken) sind **bildgebende Verfahren** (Sonografie, Computertomografie) wegweisend, selten findet sich eine **Eosinophilie** als Zeichen eines Helminthenbefalls. Eine Bestätigung der Diagnose durch die **Serologie** ist erforderlich.

▶ Merke. Eine Punktion zystischer Läsionen darf nur unter strikt kontrollierten Bedingungen erfolgen, da Verschleppung infektiösen Materials droht.

Therapie: Mittel der Wahl bei Bandwürmern im Darm ist **Praziquantel**. Alternativ wird Niclosamid verordnet. Bei symptomatischer Zystizerkose wird **Albendazol** angewandt, bei Neurozystizerkose in Kombination mit Prednisolon. Bei Echinokokkose kommt je nach Lokalisation und Organbefall die operative Entfernung der Läsionen (Abb. **J-7.7b**), bei E. granulosus das Verfahren der Punktion-Aspiration-Injektion-Reaspiration (PAIR) infrage. Medikamentös wird **Albendazol** eingesetzt, bei Inoperabilität auch als Dauertherapie. Die Behandlung und Überwachung in einem Kompetenzzentrum wird empfohlen.

Prophylaxe: Der Verzehr von nicht oder ungenügend erhitztem Fleisch (Schwein, Rind) oder Fisch ist zu vermeiden. Bodennahe Wildbeeren; möglicherweise kontaminiertes Gemüse und Fallobst sollten gründlich gewaschen, gekocht oder getrocknet werden. Bei Kontakt mit Hunden, Katzen oder Füchsen sind hygienische Vorsichtsmaßnahmen (Händewaschen) zu beachten.

Meldepflicht: Nur bei Echinokokkose: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

▶ Klinischer Fall. Eine 42-jährige türkische Patientin hatte über bronchitische Symptome geklagt. In dem daraufhin durchgeführten Röntgen-Thorax fiel parakardial ein 3 cm großer Rundherd auf, der 3 Jahre zuvor noch nicht vorhanden gewesen war. Die Einweisung erfolgte zur weiteren Abklärung.
Die körperliche Untersuchung war völlig unauffällig. Die BSG war normal, es bestand keine Eosinophilie. Ein intrakutaner Tuberkulintest (GT 1) war deutlich positiv. Ebenso fanden sich Antikörper gegen Echinokokkenantigen (IIFT). Im thorakalen CT ließ sich eine Läsion der Lingula lokalisieren. Nach einer Minithorakotomie mit Entfernung der Lingulaspitze wurde die Diagnose einer Echinokokkuszyste histologisch gesichert.
Die Infektion war wohl 3 Jahre zuvor während des letzten Heimaturlaubs in ländlicher anatolischer Gegend erworben worden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

7.3.2 Nematoden-Infektionen

7.3.2 Nematoden-Infektionen

J-7.10 Nematoden (Rundwürmer)

Wurmart	Vorkommen	Lebensort	Lebensdauer
Darmnematoden	**Mensch**		
▪ Ascaris lumbricoides (Spulwurm)	weltweit	Dünndarm	bis 1 Jahr
▪ Enterobius vermicularis (Oxyuris/Madenwurm)	weltweit	Dickdarm	Wochen
▪ Trichuris trichiura (Peitschenwurm)	weltweit	Dickdarm	Jahre
▪ Ancylostoma duodenale/Necator americanus (Hakenwürmer)	Südasien, Zentral-/Nordafrika, Tropen	Dünndarm	bis 3 Jahre
▪ Strongyloides stercoralis (Zwergfadenwurm)	Tropen, Subtropen	Dünn-/Dickdarm	Jahre
Trichinella spiralis	**Schwein (weltweit)**	Dünndarm	Monate
Filarien	**Mensch**		
▪ Wuchereria bancrofti	Südasien, Mittel-/Südamerika, Afrika	adulter Wurm: Lymphgefäße	Jahre
▪ Brugia malayi	Süd-/Südostasien	adulter Wurm: Lymphgefäße	Jahre
▪ Loa loa	West-/Zentralafrika	adulter Wurm: subkutan	Jahre
▪ Onchocerca volvulus	Afrika südlich der Sahara, Mittel-/Südamerika, Jemen	Larven: Haut, Blutbahn adulter Wurm: subkutan	bis 20 Jahre

Darmnematoden-Infektionen

Darmnematoden-Infektionen

▶ **Definition.** Darmnematoden (Tab. **J-7.10**) werden entweder über die Aufnahme von Eiern oder durch direkten Hautkontakt mit Larven übertragen. Im menschlichen Darm werden sie geschlechtsreif und parasitieren.

▶ Definition.

Epidemiologie und Pathogenese: Die fäkal-orale Infektion mit **Spul-, Maden-** oder **Peitschenwurm** erfolgt über die Aufnahme von deren **Eiern** in kontaminierten Nahrungsmitteln, meist in Gebieten, in denen schlechte hygienische Bedingungen herrschen (in Deutschland sehr selten). Im menschlichen Darm schlüpfen die Larven und reifen zu adulten Würmern heran. Die Infektionslarven von **Zwergfaden-** oder **Hakenwürmern** leben im feuchtwarmen Milieu von Erdböden und dringen bei **Kontakt** durch die Haut ein. Sie wandern auf dem Blutweg in die Lunge, penetrieren in das Bronchialsystem, werden verschluckt und entwickeln sich im Darm zu geschlechtsreifen Würmern. Bei Befall mit Zwergfadenwürmern kann es zu Autoinfektionen kommen. Hierbei entwickeln sich Infektionslarven bereits im Darm, die durch die Mukosa penetrierend über Lymph- und Blutgefäße in die Lunge und dann erneut in den Intestinaltrakt gelangen.

Epidemiologie und Pathogenese: Die fäkal-orale Infektion mit **Spul-, Maden-** oder **Peitschenwurm** erfolgt über die Aufnahme von deren **Eiern** in kontaminierten Nahrungsmitteln. **Zwergfaden-** und **Hakenwurmlarven** dringen bei **Kontakt** durch die Haut ein. Bei Infektionen mit Zwergfadenwürmern kommt es zu Autoinfektionen.

Klinik: Die Zahl der vorhandenen Würmer bestimmt die klinische Symptomatik. Bei geringem Befall sind keine typischen Krankheitszeichen vorhanden, allenfalls uncharakteristische Bauchbeschwerden.

- **Spulwürmer:** Sie führen während der initialen Wanderungsphase (Darm → Pfortader/Leber → Lunge → Trachea → Ösophagus → Darm) gelegentlich zu allergisch/hyperergischen Symptomen wie einem flüchtigen kleinfleckigen **Exanthem**, **Eosinophilie** im Blutbild, Hustenreiz und passageren kleinfleckigen **Lungeninfiltraten** (Röntgen-Thorax). Erst 6 Wochen später ist die Entwicklung zur Erwachsenenform abgeschlossen, nur bei massivem Befall sind dann Symptome zu erwarten, z. B. intestinale Obstruktion und Cholestase bei Einwandern in den Ductus choledochus.
- **Madenwürmer:** Es besteht oft ein meist nächlicher Juckreiz am After.
- **Peitschenwürmer:** Sie werden meist zufällig bei Stuhluntersuchungen entdeckt, nur bei massivem Befall kann es zur Ausbildung einer **Blutungsanämie** kommen.
- **Hakenwürmer:** Sie führen nur bei massivem Befall zur **Blutungsanämie**, bei Lungenpassage können obstruktive pulmonale Symptome mit Husten auftreten.
- **Zwergfadenwürmer:** Symptome fehlen meist oder bestehen in uncharakteristischen **abdominalen Beschwerden**. Bei Lungenpassage kann Husten mit Bronchospastik auftreten. Bei Immunsuppression (Steroideinnahme, HIV-Infektion) kann es zu einer massiven Autoinfektion (sog. Hyperinfektionssyndrom) mit letalem septischem Bild kommen.

Klinik: Die Wurmzahl bestimmt die klinische Symptomatik. Meist treten keine typischen Beschwerden auf.

- **Spulwürmer:** gelegentliche initiale allergisch/hyperergische Symptome (**Exanthem**, **Eosinophilie**, Hustenreiz, **Lungeninfiltrat**). Bei massivem Befall Krankheitszeichen nach ca. 6 Wochen.
- **Madenwürmer:** Juckreiz am After.
- **Peitschenwürmer:** zufällige Diagnose, **Blutungsanämie** bei massivem Befall.
- **Hakenwürmer: Blutungsanämie** bei massivem Befall. Husten während Lungenpassage.
- **Zwergfadenwürmer:** uncharakteristische **abdominale Beschwerden**. Husten bei Lungenpassage. Bei Immunsuppression kann es zu massiver **Autoinfektion (Hyperinfektionssyndrom)** mit letalem septischem Bild kommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Eine **Eosinophilie** findet sich vermehrt im initialen Wanderungsstadium. Erst Wochen später ist der mikroskopische Nachweis von Wurmeiern oder Zwergfadenwurm-Larven in **Stuhlproben** erfolgreich. Eine **Serologie** kann die Diagnose erhärten.

Therapie: Mebendazol als Kurzzeittherapie. Für Zwergfadenwürmer sollte **Ivermectin** oder **Albendazol** eingesetzt werden.

Händewaschen, Nahrungsmittelhygiene. Tragen von Schuhwerk in Endemiezonen (Hakenwürmer- und Zwergfadenwürmer).

Diagnostik: Eine **Eosinophilie** findet sich vor allem als Zeichen des Wurmbefalls. Erst nach der Entwicklung adulter **Fadenwürmer** (z. B. 6 Wochen beim Spulwurm) ist der mikroskopische Nachweis von Wurmeiern in **Stuhlproben** erfolgreich. Bei Zwergfadenwurm-Infektion erfolgt der Nachweis von Larven im Stuhl mittels Anreicherungsverfahren. Die Diagnose kann durch **serologische** Methoden erhärtet werden.

Therapie: Für die Therapie der Darmnematoden hat sich **Mebendazol** als Kurzzeittherapie bewährt. Für Zwergfadenwürmer sollte **Ivermectin** oder **Albendazol** eingesetzt werden.

Prävention: Gründliches Händewaschen, insbesondere nach jedem Toilettengang und vor dem Essen. Infektionen mit Hakenwürmern und Zwergfadenwürmern können durch Tragen von Schuhwerk vermieden werden.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

Trichinellose

Trichinellose

▶ Definition.

▶ Definition. Die Trichinellose tritt nach Verzehr von rohem Fleisch auf, das Larven des Erregers enthält. Die Symptome werden durch die Zahl der aufgenommenen Parasiten bestimmt.

Epidemiologie und Pathogenese: In weiten Teilen der Welt ist bei Verzehr von rohem Schweinefleisch (selten Bärenfleisch) eine Infektion möglich.

Nach Verzehr von Fleisch, das Trichinenlarven enthält, entwickeln sich diese zu geschlechtsreifen Würmern. Die Würmer produzieren Larven, die sich in der **quergestreiften Muskulatur** abkapseln.
Klinik: Bei geringer Parasitenaufnahme bestehen keine Symptome. Bei schwerer Infektion treten in der ersten Woche **Bauchschmerzen** mit **Durchfällen**, dann **Fieber**, **Periorbitalödem**, **Muskelschmerzen** und **Eosinophilie** auf. Komplikationen sind Meningoenzephalitis, Myokarditis und Sekundärinfektionen.

Epidemiologie und Pathogenese: In weiten Teilen der Welt, einschließlich Mittel- und Osteuropa, ist bei Verzehr von rohen Schweinefleischprodukten (selten Bären- oder Wildschweinfleisch) eine Infektion möglich. Durch sorgfältige Fleischbeschau sind in Deutschland Infektionen selten geworden, jedoch kommen Gruppeninfektionen, z. B. bei Hausschlachtungen, immer wieder vor.
Nach Verzehr von Fleisch, das Trichinenlarven enthält, werden diese im Dünndarm freigesetzt und entwickeln sich zu geschlechtsreifen Würmern, die erneut Larven produzieren. Diese gelangen in die Blutbahn und in die **quergestreifte Muskulatur**, wo sie sich einkapseln.

Klinik: Bei geringer Parasitenaufnahme treten meist keine Symptome auf. Abhängig von der Schwere des Befalls sind **enteritische Beschwerden** zu beobachten, wenn sich 3–7 Tage später im Darm aus den Larven erwachsene Formen entwickelt haben. Bei hoher Larvenzahl kommt es in der ersten Woche zu **Bauchschmerzen** mit **Durchfällen** und **Fieber**. Daran schließt sich eine allergisch-entzündliche Phase mit **Eosinophilie** und **Periorbitalödem** sowie **Muskelschmerzen** an. Meningoenzephalitis, Myokarditis und Sekundärinfektionen stellen Komplikationen mit ernster Prognose dar.

Diagnostik: Charakteristisch ist eine **Eosinophilie**. Im Frühstadium ist der Larvennachweis im Blut, später in der **Muskelbiopsie** beweisend. Die **Serologie** lässt erst ab der 3. Woche spezifische Antikörper erkennen.

Therapie: Eine wirksame Behandlung ist im **Frühstadium** mit **Albendazol** oder **Mebendazol** möglich. Bei ausgeprägten allergischen Reaktionen führen **Kortikoide** zur symptomatischen Besserung.
Prognose: Mit Ausnahme schwerer Krankheitverläufe mit kardialen oder zerebralen Komplikationen besteht eine günstige Prognose.

Diagnostik: Das klinische Bild (Muskelschmerzen, Periorbitalödem und Fieber) kann mit gleichzeitiger **Eosinophilie** bereits in der Akutphase die Vermutung stützen. Im frühen Stadium kann mittels Membranfiltration der Nachweis von Larven im Blut, später in **Muskelbiopsien** gelingen. **Serologische** Nachweismethoden lassen erst ab der 3. Woche spezifische Antikörper erkennen.

Therapie: Eine wirksame Behandlung der Trichinellose ist im Frühstadium vor Freisetzen der Larven im Darm möglich. Sie kann mit **Albendazol** oder **Mebendazol** erfolgen. Bei ausgeprägten allergischen Reaktionen führen **Kortikoide** zur symptomatischen Besserung.

Prognose: In den meisten Fällen kommt es zur folgenlosen Abheilung. Ein schwerer Befall mit kardialen und zerebralen Krankheitszeichen kann jedoch zum Tode führen.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht durch das Labor nach § 7 bei Erregernachweis.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

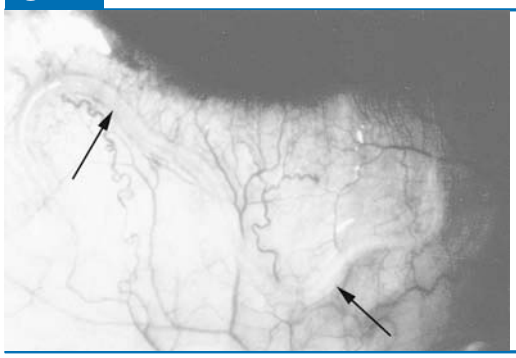
Filariosen

Definition. Filariosen sind Wurminfektionen, die in den tropischen Endemiegebieten durch den Stich bestimmter Insekten übertragen werden und zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen.

Epidemiologie und Pathogenese: Infektion und Erkrankung bei Kurzreisenden treten relativ selten auf. Nach Übertragung der Larven durch den Insektenstich leben die adulten Würmer entweder im **Lymphsystem** (Wuchereria bancrofti und Brugia malayi) oder im **Subkutangewebe**, wo sie sich in Wanderungsbewegung (Loa loa) oder in Knoten ineinander geknäuelt (Onchocerca) befinden. Ihre Lebensdauer beträgt viele Jahre. Die von den adulten Filarien produzierten Larven (Mikrofilarien) gelangen in die Haut (Onchocerca) oder bei den übrigen Filariosen ins Blut, wo sie vor allem während der Stechzeit des übertragenden Insekts nachzuweisen sind. Symptome werden entweder durch **Entzündungen** am Lebensort der adulten Filarien oder durch **allergische Reaktionen** (bei Onchocerca durch Mikrofilarien) ausgelöst.

Klinik: Bei den **lymphatischen Filariosen** treten durch die Würmer ausgelöste entzündliche Reaktionen (Fieber, Lymphangitis, -adenitis und Lymphödem) frühestens nach 3 Monaten auf, meist mit rezidivierenden schmerzhaften Schwellungen an den Extremitäten. Chronische Fälle mit Lymphstau der Extremitäten (**Elephantiasis**) sind bei Europäern selten.
Die **Loaiasis** ist vergleichsweise harmlos; die wandernden Loa-loa-Würmer führen zu subkutanen und subkonjunktivalen Wanderungen mit flüchtigen (sog. Calabar-) **Schwellungen**, die gelegentlich jucken oder schmerzhaft sind (Abb. **J-7.8**).

J-7.8 Loaiasis



Mit dem bloßen Auge sichtbare Loa-loa-Filarie unter der Bindehaut.

(aus: Sachsenweger M.: Duale Reihe Augenheilkunde, Thieme; 2003)

Bei der **Onchozerkiasis (Flussblindheit)** sind die adulten Würmer in subkutanen Knoten (Onchozerkome) eingekapselt. Die Weibchen setzen Mikrofilarien frei, die in den oberen Hautschichten wandern und zu ausgeprägtem **Juckreiz** und im weiteren Verlauf zu einer häufig papulösen Dermatitis mit Depigmentierungen führen. Sie können auch in das Auge eindringen und dort eine Konjunktivitis und Iridozyklitis verursachen, die langfristig zur **Erblindung** führen können.

Diagnostik: Aufenthalte meist längerer Dauer in endemischen Gebieten, Juckreiz, Eosinophilie und/oder Schwellungen und Hautveränderungen geben Hinweis auf eine Infektion. **Serologische Parameter** machen die Diagnose wahrscheinlich (keine Speziesdifferenzierung!). Erst der **Nachweis** von **Mikrofilarien** im Blut (Loa loa mittags, B. malayi und W. bancrofti nachts) bzw. aus Hautbiopsien (Onchocerca volvulus) sowie der Nachweis von **adultem Würmer** (bei Onchozerkose: Entnahme aus subkutanen Knoten, bei Loa loa während einer subkonjunktivalen Migration) sichern die Diagnose.

Therapie: Doxycyclin eliminiert bei lymphatischen Filariosen und Onchzerkose endosymbiotische Bakterien der Gattung Wolbachia, was zu einer Sterilisierung der adulten Würmer führt. Bei Onchozerkiasis wird zusätzlich **Ivermectin** eingesetzt. Zur Behandlung der Mikrofilarien bei Loaiasis ist **Diethylcarbamazin** über 3 Wochen indiziert.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Filariosen

Definition.

Epidemiologie und Pathogenese: Filarien leben im **Lymphsystem** oder im **Subkutangewebe**, wo sie Larven (Mikrofilarien) freisetzen. Symptome werden entweder durch **lokale Entzündungen** oder durch **allergische Reaktionen** ausgelöst.

Klinik: Bei den **lymphatischen Filariosen** treten rezidivierend Fieber, Lymphangitis, -adenitis und schmerzhafte Schwellungen an Extremitäten auf. Chronische Verläufe mit Elephantiasis sind bei Europäern selten.

Die **Loaiasis** führt zu subkutanen und subkonjunktivalen Wanderungen der Würmer mit flüchtigen **Schwellungen** und ist in der Regel harmlos (Abb. **J-7.8**).

J-7.8

Bei der **Onchozerkiasis** kommt es zu ausgeprägtem **Juckreiz** und bei zunehmender Infektionsdauer zu einer Dermatitis und subkutanen Knoten. Ein Befall des Auges kann zur **Erblindung** führen.

Diagnostik: Aufenthalte längerer Dauer in endemischen Gebieten, Juckreiz, Eosinophilie sowie Schwellungen und Hautveränderungen sind wegweisend. **Serologische Parameter** machen die Diagnose wahrscheinlich. Erst der **Nachweis** von **Mikrofilarien** (Blut, Hautbiopsien) bzw. von **adulten Würmern** (aus subkutanen Knoten, Konjunktiva) sichert die Diagnose.

Therapie: Doxycyclin führt bei lymphatischen Filariosen und Onchozerkosezu einer Sterilisierung der Würmer. Bei Onchozerkose zusätzlich **Ivermectin**. **Diethylcarbamazin** bei Loa loa.

7.3.3 Trematoden-Infektionen

Bilharziose (Schistosomiasis)

▶ Definition.

▶ Definition. Die Bilharziose ist eine Wurminfektion durch Schistosoma spp., die nach Penetration von Larven durch die Haut zur **Blasen** - oder **Darmbilharziose** führt (Tab. **J-7.11**).

J-7.11 Bilharziose

Erreger	Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Schistosoma haematobium	Afrika, Naher Osten	Hautkontakt mit Süßwasser	Zerkariendermatitis Hämaturie	Hydronephrose, Blasenkarzinom, Lungenfibrose spinale Läsionen	Ei-Nachweis im (Sammel-) Urin Serologie Biopsien (Blase)	Praziquantel	kein Kontakt mit Süßwasser
Schistosoma mansoni	Afrika Südamerika, Arabien		Zerkariendermatitis Blut im Stuhl	Lungen-, Leberfibrose Ösophagusvarizen ZNS-Befall	Ei-Nachweis im Stuhl Serologie Biopsien (Darm)		
Schistosoma japonicum	Ostasien	Zerkariendermatitis Blut im Stuhl					

Epidemiologie und Pathogenese: In den Tropen/Subtropen weit verbreitet. Larven (Zerkarien) die v. a. in stehenden Gewässern von Schneckenwirten freigesetzt wurden, dringen durch die **Haut** ein. Über das Gefäßsystem gelangen sie in **Lunge** und **Leber**. Nach Ausreifung wandern die Würmer in mesenteriale oder vesikale Venen, wo sie als Pärchenegel Eier produzieren. Diese werden mit dem Stuhl bzw. Urin ausgeschieden und können in Blase und Darm granulomatöse Entzündungen auslösen. Ei-**Granulome** in Leber und Lunge können bei chronischem Verlauf zu einer portalen bzw. pulmonalen **Fibrose** führen.

Klinik: Nach Süßwasserkontakt kommt es oft zur sog. **Zerkariendermatitis**. Nach 4–6 Wochen kann sich bei Erstinfektion über 1–2 Wochen eine akute fieberhafte Allgemeinerkrankung (**Katayama-Syndrom**) entwickeln. Nach Monaten treten **Hämaturie** oder **Blut im Stuhl** auf. Nach Jahren können sich (meist bei Menschen in Endemiegebieten) eine portale Hypertension oder pulmonale Hypertonie entwickeln, auch ZNS-Befall möglich.

Diagnostik: Zu Beginn deutliche **Eosinophilie**. Nach 1–3 Monaten Nachweis spezifischer Antikörper. Der mikroskopische Nachweis von Schistosomeneiern erfolgt mittels Anreicherungsverfahren in **Stuhl** oder Sammelurin.

Therapie: Praziquantel über 3 Tage. Kortikosteroide bei Neuroschistosomiasis und bei evtl. Katayama-Syndrom.

Prophylaxe: Vermeiden einer Exposition in Binnengewässern.

Epidemiologie und Pathogenese: Schistosomiasis (Bilharziose) kommt in zahlreichen tropischen und subtropischen Regionen Afrikas, Asiens und Lateinamerikas vor und wird vorwiegend in stehenden oder langsam fließenden Gewässern übertragen. Süßwasserschnecken sind Zwischenwirt und geben Larven (Zerkarien) in das Wasser ab. Bei Kontakt (z. B. beim Baden) dringen die Zerkarien durch die **Haut** des Menschen ein und gelangen über das Gefäßsystem in **Lunge** und **Leber**, wo sie sich zu geschlechtsreifen Würmern entwickeln, die wiederum in die mesenterialen und vesikalen Venen wandern. Dort produzieren die Weibchen 6 Wochen nach Infektion täglich massenhaft Eier, die mit dem Stuhl bzw. Urin ausgeschieden werden. Die meisten Eier verbleiben in Gewebeschichten des Darms, der Blase und der Ureteren, werden aber auch über den Blutkreislauf in Leber und Lunge verschleppt. Die Ei-Ablage kann in den verschiedenen Organsystemen **granulomatöse** Entzündungen und bei chronischem Verlauf **fibrotische** Veränderungen hervorrufen.

Klinik: Am exponierten Hautareal (Eintrittsstelle der Zerkarien) kommt es zu einer lokalen allergischen Reaktion mit flüchtigem juckendem makulösem oder papulösem Exanthem (**Zerkariendermatitis**). Bei Erstinfektion kann sich nach 4–6 Wochen eine akute fieberhafte Symptomatik mit Kopf- und Gliederschmerzen sowie evtl. Husten und Urtikaria (**Katayama-Syndrom**) entwickeln, die nach 1–2 Wochen wieder abklingt. Abhängig von der Lokalisation der erwachsenen Würmer (mesenteriale oder vesikale Venen) treten nach Monaten **Hämaturie** oder **Blut im Stuhl** auf. Spätfolgen, wie portale Hypertension mit Ösophagusvarizenblutung (bei Leberfibrose) oder pulmonale Hypertonie (bei Lungenfibrose), werden in der Regel nur bei Menschen beobachtet, die in Endemiegebieten kontinuierlich exponiert waren. Manifestationen eines ZNS-Befalls (Neuroschistosomiasis) sind fokale motorische und sensible Ausfälle sowie Zeichen einer transversen Myelitis.

Diagnostik: In den ersten Wochen nach Infektion zeigt sich eine **deutliche Eosinophilie**. Spezifische Antikörper können nach 1–3 Monaten nachgewiesen werden. Der Nachweis der Eier erfolgt mittels Anreicherungsverfahren im **Stuhl** oder einem vorzugsweise zwischen 10–14 Uhr gesammelten **Urin**. Eier können auch in **Biopsien** von Blasen- oder Darmschleimhaut nachgewiesen werden.

Therapie: Praziquantel über 3 Tage führt in > 90 % der Fälle zur Elimination der Würmer. Kortikosteroidgabe bei Neuroschistosomiasis und bei schwerem Katayama-Syndrom ist indiziert.

Prophylaxe: Wichtig ist das Vermeiden einer Exposition in stehendem oder langsam fließendem Süßwasser.

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Fasziolose

Fasziolose

► Definition. Die Fasziolose ist eine weltweit verbreitete Infektion mit den Egeln Fasciola hepatica und Fasciola gigantica, die durch einen Befall der Leber charakterisiert ist (Tab. **J-7.12**).

► Definition.

J-7.12 Fasziolose

Erreger	Vorkommen	Übertragungsweg	Leitsymptome	Komplikationen	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Fasciola hepatica	weltweit	Verzehr von Wasser-/Uferpflanzen (z. B. Brunnenkresse)	Fieber Eosinophilie Oberbauchschmerzen Cholangitis	Gallengangsstrikturen Leberabszesse	Serologie Stuhl	Triclabendazol	Vermeiden des Verzehrs von z. B. wild wachsender Kresse
Fasciola gigantica	Afrika, Asien, Südeuropa, Russland						

Epidemiologie und Pathogenese: Weltweit findet sich der geschlechtsreife Egel Fasciola hepatica sowie, geografisch vergleichsweise begrenzt, Fasciola gigantica in den Gallengängen pflanzenfressender Tiere, die Wurmeier mit dem Stuhl ausscheiden. Nach der Passage durch Schnecken als Zwischenwirt setzen sich die Larven an Gräsern oder Gemüse fest. Nach Verzehr dieser Pflanzen schlüpfen die Larven im menschlichen Darm, durchdringen die Darmwand und wandern in die Leber ein, um dann in den Gallengängen zu reifen Würmern heranzuwachsen. **Entzündliche Prozesse in Gallengängen** oder **Leber** sind die Folge.

Epidemiologie und Pathogenese: Nach Genuss kontaminierter Pflanzen gelangen die Wurmlarven in die Gallengänge des Menschen, wo sie ausreifen. **Entzündliche Prozesse in Gallengängen** oder **Leber** sind die Folge.

Klinik: In der **Frühphase** (nach einigen Wochen) kommt es bei massiver Infektion zu **Fieber**, **Schmerzen** im rechten Oberbauch und **allergischen Reaktionen** wie Urtikaria, Exanthem, Eosinophilie. Meist treten jedoch keine merklichen Symptome auf.
Im **chronischen Stadium** (nach Monaten bis Jahren) sind Zeichen einer cholestatisch verlaufenden **Cholangitis** bis zur **Abszess**bildung zu finden. Häufig kommt es zu Spontanheilungen nach Absterben der Würmer.

Klinik: In der Frühphase kommt es bei massiver Infektion zu **Fieber**, **Schmerzen** im rechten Oberbauch und **allergischen Reaktionen**.
Im **chronischen Stadium** ist eine **Cholangitis** bis zur **Abszess**bildung zu finden. Häufig sind Spontanheilungen.

Diagnostik: Bei **Eosinophilie** und positiver Anamnese sollte der mikroskopische **Ei-Nachweis im Stuhl** mittels Anreicherungsverfahren versucht werden (Abb. **J-7.9**). Geeignet ist auch die Untersuchung von Gallenflüssigkeit. Spezifische Antikörper sind oft schon in der Frühphase nachzuweisen.

Diagnostik: Bei Eosinophilie und positiver Anamnese mikroskopischer **Ei-Nachweis im Stuhl** mittels Anreicherungsverfahren (Abb. **J-7.9**) oder Untersuchung von **Gallenflüssigkeit**. Spezifische Antikörper oft schon in Frühphase nachweisbar.

J-7.9 Ei von Fasciola hepatica



(aus: Löscher, T., Burchard, G.-D.: Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Thieme; 2010)

J-7.9

Therapie: Sie erfolgt mit **Triclabendazol**.

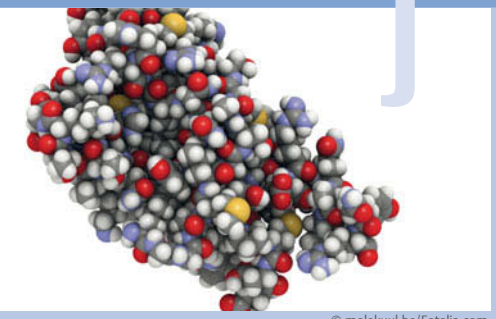
Therapie: Sie erfolgt mit **Triclabendazol**.

Prophylaxe: Wild wachsende Pflanzen (insbesondere Brunnenkresse) sollten nicht für Salate verwendet werden.

Prophylaxe: Kein Verzehr wild wachsender Wasser-/Uferpflanzen (z. B. Brunnenkresse).

Meldepflicht: Es besteht keine Meldepflicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© molekuul.be/Fotolia.com

8 Creutzfeld-Jakob-Krankheit und Prionenerkrankungen

*J. Schäfer, H. Scherbaum, R. Fleck, J. H. Hengstmann**

Prionen (Proteinaceous infectious Particles) bestehen aus **Proteinen** und enthalten keine Nukleinsäure. Sie verursachen **neurodegenerative Erkrankungen** bei Menschen (Tab. **J-8.1**) und Tieren (z. B. BSE bei Rindern oder Scrapie bei Schafen).

Bei den Prionenerkrankungen (Tab. **J-8.1**) handelt es sich um eine Gruppe von **neurodegenerativen Erkrankungen,** die sowohl beim Menschen als auch bei Tieren vorkommen, z. B. als bovine spongioforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern oder Scrapie bei Schafen. Die Erkrankungen sind charakterisiert durch die Anreicherung einer pathologischen Isoform des normalen **Prionenproteins** (PrP^C), vor allem im ZNS. Diese Isoform (PrP^{SC}) entsteht durch eine posttranslationale Konformitätsänderung aus PrP^C, welche genetisch determiniert oder durch oral aufgenommenes PrP^{SC} induziert sein kann. Damit verhält sich PrP^{SC} entsprechend den Henle-Koch-Postulaten wie ein Infektionserreger, obwohl es sich lediglich um ein Eiweiß handelt.

J-8.1

J-8.1 Prionenerkrankungen beim Menschen

Erkrankung	Pathomechanismus/Infektionsweg
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)	
▪ sporadische CJK	somatische Mutation oder spontane Konversion von PrP^C zu PrP^{Sc}
▪ familiäre CJK	Keimbahnmutation im PrP-Gen, autosomal-dominant vererbt
▪ neue Variante CJK	bovine Prionen (BSE)
▪ iatrogene CJK	Dura-mater- und Kornea-Transplantate, Gabe von prionenkontaminiertem humanem Wachstumshormon
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom	Keimbahnmutation im PrP-Gen
letale familiäre Insomnie (engl.: fatal familiar insomnia, FFI)	Keimbahnmutation im PrP-Gen
Kuru	ritueller Kannibalismus/Verzehr von menschlichem Gehirn

Die **Creutzfeld-Jakob-Krankheit** (CJK) ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung. Leitsymptome sind **Ataxie** und **Demenz**.

Die **Creutzfeld-Jakob-Krankheit** (CJK) ist eine seltene, tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung des Menschen mit den Leitsymptomen **Ataxie** und **Demenz**. Bei 85 % der CJD-Erkrankungen in Deutschland handelt es sich um sporadische Erkrankungen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung liegt bei 65 Jahren.

1996 wurde in Großbritannien eine bis dahin unbekannte Variante der Erkrankung (vCJK) bei jungen Erwachsenen beschreiben. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der in den Jahren zuvor gehäuft aufgetretenen BSE bei Rindern ist wahrscheinlich. In Deutschland ist noch kein Fall von vCJK aufgetreten.

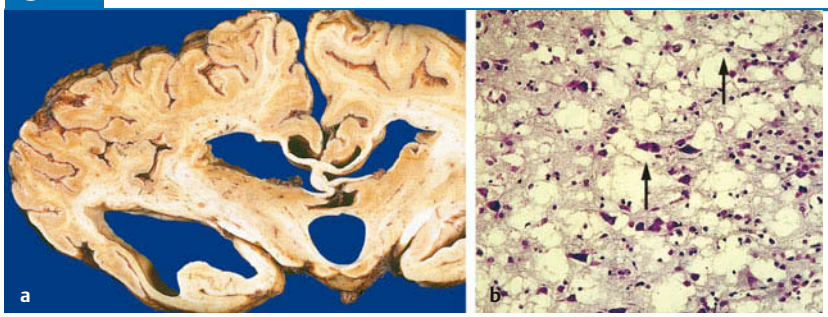
Sowohl eine orale wie auch eine iatrogene Übertragung sind möglich.

Während des BSE-Ausbruchs bei Rindern in Großbritannien erfolgte die Übertragung durch die Verwendung von unzureichend erhitztem Tiermehl als Futtermittel. Bei einem Stamm in Papua-Neuguinea wurde in der Mitte des letzten Jahrhunderts das epidemische Auftreten von Kuru, einer tödlich verlaufenden Krankheit mit neurologischen Störungen, beschrieben. Epidemiologische Beobachtungen legten einen Zusammenhang mit dem rituellen Verzehr von Leichenteilen von Stammesangehörigen nahe. Auch eine iatrogene Übertragung ist möglich, z. B. durch Dura-mater-Transplantate.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

J-8.1 Spongiforme Dystrophie



a Ventrikelatrophie.
b Vakuolenbildung im Neuropil (→), bei noch erhaltenen Nervenzellen.

(aus: Riede U. N., Werner M., Schäfer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme; 2004)

J-8.1

Die klinische **Diagnose** der CJD beruht auf dem klinischen Bild sowie dem Nachweis von Markerproteinen im Liquor (z. B. 14–3-3-Protein bei vCJD). Typische histologische Kennzeichen sind **spongiformer Umbau** (Bildung von Vakuolen in der grauen Substanz) (Abb. **J-8.1**) und die Akkumulation pathologisch gefalteter Prionproteine, z. T. mit Bildung von **Amyloid-Plaques**.

Meldepflicht: Namentliche Meldepflicht nach § 6 bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod (nicht bei hereditären Formen).

Diagnose: klinisch, Nachweis von Markerproteinen im Liquor. Histologisch **spongiformer Umbau, Amyloid-Plaques**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hämatologie

*A. Matzdorff, M. Duckert, D. Fritze**

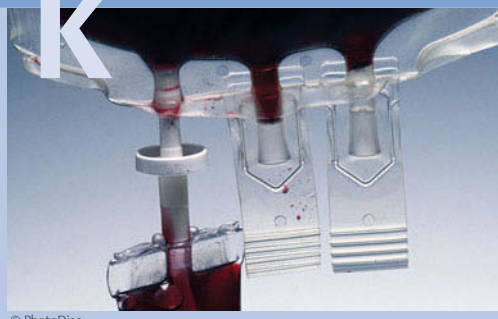
K



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Hämatologisch relevantes Grundlagenwissen

1.1 Die Blutzellen 1151
1.2 Der Eisenstoffwechsel 1155
1.3 Der Stoffwechsel von Folsäure und Cobalamin (Vitamin B_{12}) 1158



© PhotoDisc

1.1 Die Blutzellen

Blut besteht zu ca. 45 % aus **Blutzellen** (s. u.) und zu ca. 55 % aus **Blutplasma**. Blutplasma wiederum besteht zu 90 % aus Wasser, in dem eine Vielzahl von Molekülen, z. B. Nährstoffe, Stoffwechselprodukte, Elektrolyte, Spurenelemente, Hormone, Enzyme und auch die Gerinnungsfaktoren gelöst sind. Lässt man Blutplasma gerinnen und entfernt das Gerinnsel, dann nennt man den flüssigen Überstand **Blutserum**.

1.1.1 Überblick

Einteilung

Man unterscheidet **Erythrozyten**, **Leukozyten** und **Thrombozyten**.
Leukozyten lassen sich weiter unterteilen in

- **Granulozyten** (45–75 % aller Leukozyten), die nach der Färbbarkeit ihrer Granula in **neutrophile, eosinophile** und **basophile Granulozyten** untergliedert werden,
- **Monozyten** (3–8 % aller Leukozyten) und
- **Lymphozyten** (25–40 % der Leukozyten). Sie werden nochmals untergliedert in **T-Lymphozyten** (ca. 80 % der Lymphozyten im peripheren Blut), **B-Lymphozyten** (ca. 10 %) und **Natural-Killer-(NK)Zellen** (ca. 10 %).

Bildung (Hämatopoese)

Bis zum 5. Embryonalmonat werden Blutzellen in Leber und Milz gebildet, danach unter physiologischen Bedingungen ausschließlich im Knochenmark.
Alle Blutzellen leiten sich aus einer **pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle** im Knochenmark her. Pluripotente Stammzellen entwickeln sich zu myeloischen oder lymphatischen Stammzellen.
Aus **myeloischen Stammzellen** gehen die **Vorläuferzellen der Erythro-, Granulo-/Mono- und Thrombopoese** hervor. Diese entwickeln sich unter dem Einfluss spezifischer Zytokine zu reifen Zellen (Abb. **K-1.1**).
Aus den **lymphatischen Stammzellen** entwickeln sich die **Lymphozyten** (S. 1153).

1.1.2 Erythrozyten

Funktion und Eigenschaften

Die wesentliche **Funktion** der Erythrozyten ist der **Transport**

- **von Sauerstoff** (O_2) von der Lunge in die übrigen Organe,
- **von Kohlendioxid** (CO_2) aus den peripheren Organen in die Lunge.

Das Transportprotein für O_2 bzw. CO_2 in den Erythrozyten ist Hämoglobin. Der Proteinanteil (Globin) besteht aus 4 Aminosäureketten (Globinketten), von denen je 2 identisch sind. Nach der Kombination der Globinketten unterscheidet man 3 Hämoglobine (Tab. **K-1.1**). Jede Globinkette umgibt eine Hämgruppe (= Porphyrinring mit zentralem Fe^{2+}-Atom).

K-1.1 Die Hämoglobine des Erwachsenen

Bezeichnung	Struktur des Globins	Anteil am Gesamthämoglobin
Hämoglobin A_1	$\alpha_2\beta_2$	96–98 %
Hämoglobin A_2	$\alpha_2\delta_2$	2–3 %
Hämoglobin F	$\alpha_2\gamma_2$	0,3–1 %

K-1.1

1.1 Die Blutzellen

Blut besteht zu ca. 45 % aus **Blutzellen** (s. u.) und zu ca. 55 % aus **Plasma**. In Letzterem sind zahlreiche Moleküle in Wasser gelöst, u. a. Fibrinogen. Entfernt man Fibrinogen bzw. Fibrin, erhält man **Blutserum**.

1.1.1 Überblick

Einteilung

Man unterscheidet
- **Erythrozyten**
- **Leukozyten:**
  - Granulozyten (Neutro-, Eosino-, Basophile)
  - Monozyten
  - Lymphozyten (T-, B-Lymphozyten, NK-Zellen)
- **Thrombozyten**.

Bildung (Hämatopoese)

Sie findet ab dem 5. Embryonalmonat normalerweise nur im Knochenmark statt.

Pluripotente hämatopoetische Stammzellen entwickeln sich zu myeloischen oder lymphatischen Stammzellen.

Myeloische Stammzellen sind Ausgangspunkt der **Erythro-, Granulo-/Mono- und Thrombozytopoese** (Abb. **K-1.1**).

Aus **lymphatischen Stammzellen** entwickeln sich Lymphozyten (S. 1153).

1.1.2 Erythrozyten

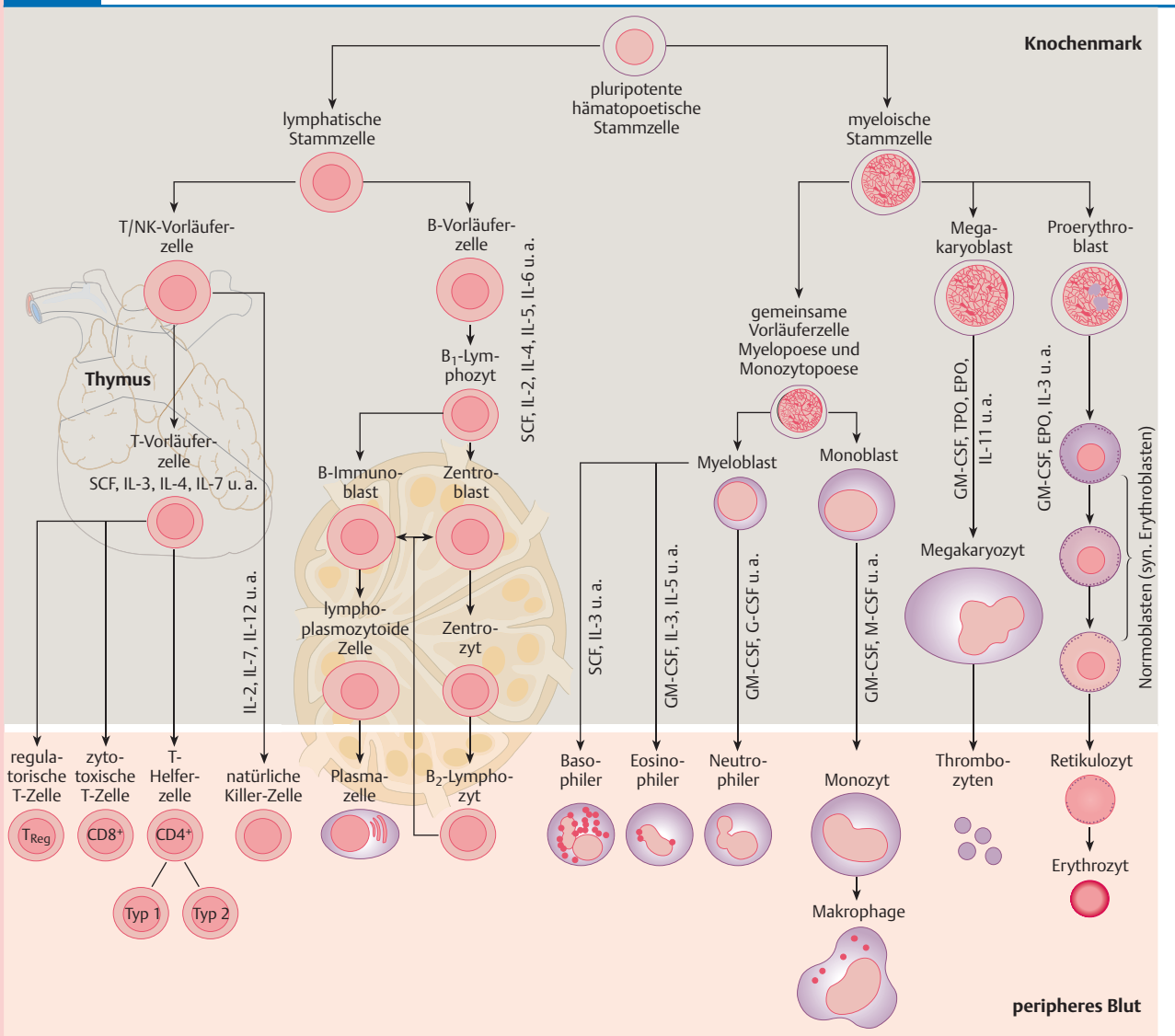
Funktion und Eigenschaften

Die wesentliche **Funktion** der Erythrozyten ist der **Transport von O_2 und CO_2** mittels Hämoglobin. Hämoglobin besteht aus 4 Aminosäure-(= Globin-)ketten, von denen je 2 identisch sind (Tab. **K-1.1**), und 4 Hämgruppen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-1.1 Schema der Hämatopoese



Erythrozyten sind **kernlos**. Ihre Lebensdauer beträgt ca. 120 Tage.

Ablauf

Die **Reifungsstadien** der Erythropoese zeigt Abb. **K-1.2**.

Regulation

Erythrozyten sind **kernlos**, haben die Form einer bikonkaven Scheibe und enthalten Hämoglobin. Ihre Lebensdauer beträgt etwa 120 Tage.

Ablauf

Die Erythrozyten werden im Mark der flachen Knochen, der Wirbelkörper und der langen Röhrenknochen gebildet. Ihre Reifung verläuft von der **Stammzelle** zum **Proerythroblasten** und **Normoblasten** (Abb. **K-1.2**). Der Normoblast ist die reifste kernhaltige Zelle der Erythropoese. Durch Verlust des Kerns entsteht aus ihm der **Retikulozyt**, der in das zirkulierende Blut ausgeschwemmt wird. Er enthält keinen Kern mehr, aber noch Reste von Mitochondrien, Ribosomen und RNA. Diese Reste werden in der Milz entfernt. Dadurch ist aus dem Retikulozyten ein **reifer Erythrozyt** geworden. Bei gesteigerter Erythropoese kann der Anteil der Retikulozyten im peripheren Blut stark zunehmen.

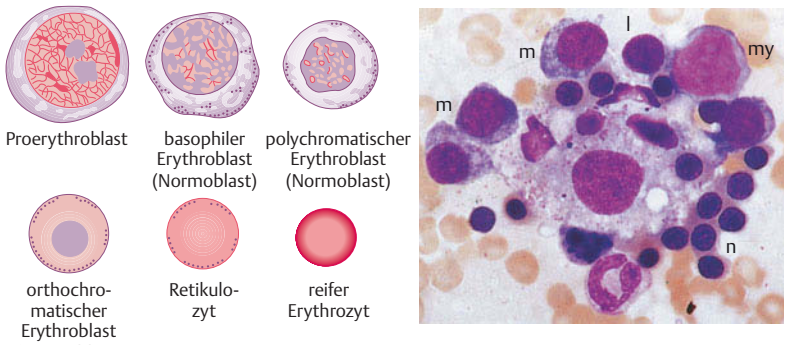
Regulation

Die Erythropoese wird durch **Erythropoetin** (EPO) reguliert, ein Glykoprotein, das vor allem in der Niere (zu ca. 10 % auch in der Leber) synthetisiert und sezerniert wird. EPO bindet an Rezeptoren der erythropoetischen Vorläuferzellen und stimuliert die Bildung neuer Erythrozyten, sodass die Sauerstofftransportkapazität des Blutes steigt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-1.2 Erythropoese



a Grafische Darstellung der **erythropoetischen Reifungsstadien**.

b **Erythropoese im Knochenmark:** die verschiedenen Reifungsstadien im lichtmikroskopischen Bild: Um einen Makrophagen mit weitem vakuoligem Zytoplasma lagern Makroblasten (m) und Normoblasten (n), ein Myeloblast (my) und ein Lymphozyt (l). (aus: Theml H., Diem H., Haferlach T.: Taschenatlas der Hämatologie, Thieme; 1991)

Erhöhte EPO-Spiegel (> 32 U/l) finden sich

- bei **Hypoxie:** Ein Abfall des arteriellen PO_2 in der Umgebung der EPO-produzierenden Zellen ist der primäre Stimulus für die Sekretion. Ursachen sind Anämien (z. B. bei Eisen-, Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel, durch myelodysplastische Syndrome, Knochenmarkkarzinose), Blutung, Hämolyse, Hämoglobinfunktionsstörung (abnorme Hämoglobine), COPD, Herzinsuffizienz und Vitien mit Rechts-links-Shunt (systemische Hypoxie) sowie Zystennieren und Nierenarterienstenose (lokale Hypoxie).
- nach **akuten Blutungen**, **Blutspende**
- bei **erhöhtem Androgenspiegel** im Blut: androgenproduzierende Tumoren der Nebennierenrinde, exogene Androgenzufuhr
- bei **autonomer Produktion durch Tumorzellen** (paraneoplastisches Syndrom, selten): Nieren- oder Leberzellkarzinom, Uterusfibromyom, zerebelläres Hämangioblastom
- bei **kongenitaler (familiärer) Polyzythämie** (selten): erblicher Gendefekt verursacht vermehrte Produktion von EPO
- in der **Schwangerschaft**.

Niedrige EPO-Spiegel (< 6 U/l) finden sich bei

- Polycythaemia vera
- chronischer Niereninsuffizienz.

Erythropoetin wird zur Behandlung renaler Anämien, Tumoranämien und Anämien als Folge von Chemotherapien eingesetzt.

Erhöhte EPO-Spiegel finden sich bei Hypoxie (systemisch oder auf die Niere beschränkt), bei Anämien, bei erhöhten Androgenspiegeln, bestimmten Tumoren und kongenitaler Polyzythämie, physiologisch in der Schwangerschaft.

Niedrige EPO-Spiegel finden sich bei Polycythaemia vera und chronischer Niereninsuffizienz.

Abbau

Der Abbau der Erythrozyten erfolgt normalerweise durch das **monozytäre Phagozytensystem** (MPS, ältere Bezeichung: retikuloendotheliales System) **der Milz**, unter pathologischen Bedingungen (verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten) aber auch im MPS von Leber und Knochenmark. Beim Abbau des Hämoglobins entsteht Eisen, das an Transferrin gebunden und im Knochenmark zur Hämoglobinsynthese wiederverwendet wird. Häm wird zu Bilirubin abgebaut. Dieses wird in der Leber an Glukuronsäure gekoppelt und mit der Galle ausgeschieden (S. 598).

Abbau

Er erfolgt normalerweise durch das **monozytäre Phagozytensystem (MPS) der Milz**. Eisen aus dem Hämoglobinabbau wird an Transferrin zur Reutilisierung in das Knochenmark transportiert. Häm wird zu Bilirubin abgebaut.

1.1.3 Leukozyten

Funktion und Eigenschaften

Leukozyten sind ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems (S. 1327). Sie sind zu aktiver Fortbewegung fähig und können deshalb die Blutgefäße verlassen und in die Gewebe einwandern. Man unterscheidet im Wesentlichen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten:

Granulozyten sind Teil des **unspezifischen**, **angeborenen Immunsystems**. Alle Granulozyten besitzen einen gelappten oder C-förmigen Zellkern und zahlreiche Granula, die z. B. lysosomale Enzyme (Neutrophile), zytotoxische Substanzen (Eosinophile) oder Histamin (Basophile) enthalten.

1.1.3 Leukozyten

Funktion und Eigenschaften

Leukozyten sind Bestandteil des Immunsystems. Sie können sich aktiv fortbewegen.

Granulozyten sind Teil des **unspezifischen**, **angeborenen Immunsystems**. Sie besitzen einen gelappten oder C-förmigen Zellkern und zahlreiche Granula.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Lymphozyten sind Teil des **spezifischen** (B-, T-Zellen) **oder unspezifischen Immunsystems** (NK-Zellen).
B-Lymphozyten sind Träger der **humoralen Immunität:** Sie produzieren Antikörper.
T-Lymphozyten sind Träger der **zellulären Immunität:** Sie
- erkennen Antigene auf antigenpräsentierenden Zellen,
- regulieren die Antikörperproduktion (T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen),
- lysieren virusinfizierte Zellen (zytotoxische T-Zellen).

NK-Zellen lysieren virusinfizierte und Tumorzellen ohne vorherige Immunisierung.
Lymphozyten besitzen einen runden Zellkern und wenig Zytoplasma.

Lymphozyten sind die Zellen des **spezifischen adaptiven Immunsystems** (B- und T-Lymphozyten) **oder Teil des unspezifischen Immunsystems** (Natural-Killer-[NK]Zellen). Sie zirkulieren zwischen den lymphatischen Organen (Thymus, Lymphdrüsen, Milz, Tonsillen, intestinales lymphatisches Gewebe), dem Knochenmark und den übrigen Organen.
B-Lymphozyten sind die Träger der **humoralen Immunität**, d. h. der Antikörperproduktion. Ihr Anteil an der Gesamtlymphozytenpopulation im peripheren Blut beträgt ca. 10 %.
T-Lymphozyten sind die Träger der **zellulären Immunität**. Ihr Anteil an den Gesamtlymphozyten im peripheren Blut beträgt 80 %. Die wichtigsten Funktionen der T-Zellen sind:
- Erkennung von Antigenen, die von antigenpräsentierenden Zellen angeboten werden,
- Regulation der B-lymphozytären Antikörperantwort (T-Helfer- und T-Suppressor-Lymphozyten),
- Zytolyse, z. B. Lyse von virusinfizierten Zellen (zytotoxische T-Lymphozyten).

NK-Zellen (ca. 10 % der Lymphozyten im peripheren Blut) erkennen virusinfizierte Zellen und Tumorzellen, ohne dass vorher eine Immunisierung stattgefunden hat, und induzieren eine Zytolyse.
Lymphozyten sind runde Zellen mit rundlichem Zellkern und relativ schmalem Zytoplasmasaum.

Monozyten und ihre Abkömmlinge, Makrophagen, bilden das **monozytäre Phagozytensystem (MPS)**.

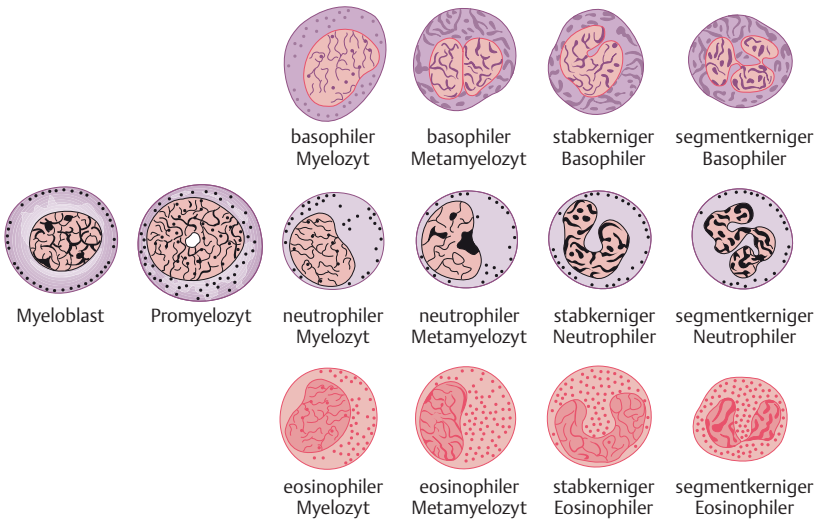
Monozyten sind die Vorläufer der Makrophagen, sie bilden mit ihnen das **monozytäre Phagozytensystem (MPS)**. Es sind große Zellen mit meist nierenförmigem Zellkern.

Reifung (Leukopoese)

Granulo- und **Monozyten** entstehen, ausgehend von **myeloischen Stammzellen**, aus **Myeloblasten** (→ Granulozyten, Abb. **K-1.3**) bzw. **Monoblasten** (→ Monozyten).

Ausgangspunkt der **Granulozyto-** und **Monozytopoese** sind **myeloische Stammzellen** (s. Abb. **K-1.1**). Aus diesen entwickeln sich über Zwischenstufen
- **Myeloblasten** als erste Vorläuferzelle der **Granulozyten** (weitere Stadien der Granulopoese s. Abb. **K-1.3**),
- **Monoblasten** als erste Vorläuferzelle der **Monozyten**.

K-1.3 **Reifungsstadien der Granulopoese**



Die Bildung der Granulozyten und Monozyten findet nur im Knochenmark statt und wird durch die Wachstumsfaktoren **Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF)** und **Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)** angeregt.

Die Bildung der Granulozyten und Monozyten findet beim gesunden Menschen ausschließlich im Knochenmark statt und wird durch die Wachstumsfaktoren **Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF)** und **Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)** angeregt. Diese Glykoproteine werden von Fibroblasten, Endothelzellen, Lymphozyten und Makrophagen gebildet. GM-CSF hat eine aktivierende Wirkung auf Vorläuferzellen der Granulopoese und Monozytopoese, während G-CSF primär nur die Vorläuferzellen der Granulopoese zur Proliferation und Differenzierung anregt. Beide Faktoren können heute in großen Mengen gentechnisch hergestellt werden. Klinisch wird fast ausschließlich G-CSF eingesetzt, und zwar zur
- Prophylaxe einer Abnahme der Neutrophilenzahl (Neutropenie) bei intensiver, aplasieinduzierender C

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- Therapie einer mit Fieber einhergehenden Neutropenie, bei der bestimmte Risikofaktoren bestehen (z. B. ausgeprägte oder länger anhaltende Neutropenie, Lebensalter > 65, Pneumonie, invasive Pilzinfektion oder Sepsis),
- Therapie einer medikamentös-allergischen oder medikamentös-toxischen Neutropenie oder einer Neutropenie bei myelodysplastischem Syndrom oder aplastischer Anämie,
- Gewinnung von Stammzellen vor Stammzelltransplantation,
- Vorbereitung einer Granulozytenspende.

Lymphozyten entstehen unter dem Einfluss von Interleukinen im Knochenmark aus **lymphatischen Stammzellen** (s. Abb. **K-1.1**). **B-Lymphozyten** reifen im **Knochenmark** über verschiedene Zwischenstufen (**Pro-B-Zelle, Prä-B-Zelle**, s. Lehrbücher der Immunologie) heran. Diese wandern in die **sekundären lymphatischen Organe** (z. B. Lymphknoten, Tonsillen, Milz). Trifft ein B-Lymphozyt auf ein Antigen, differenziert er sich zu einer antikörperproduzierenden **Plasmazelle** oder einer **B-Gedächtniszelle**). Dieser kann bei erneutem Kontakt ein Antigen rasch wiedererkennen und in die Proliferation zur Plasmazelle übergehen.
Vorläuferzellen der **T-Lymphozyten** wandern in den **Thymus**, wo sie sich zu reifen T-Lymphozyten entwickeln. Man unterscheidet später regulatorische (T_{Reg}), zytotoxische ($CD8^+$) und Helfer-($CD4^+$)T-Lymphozyten.
NK-Lymphozyten tragen einige immunologische Marker, die auch T-Lymphozyten tragen. Beide entwickeln sich wahrscheinlich aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle.

Lymphozyten entstehen im Knochenmark aus **lymphatischen Stammzellen** (s. Abb. **K-1.1**). **B-Lymphozyten** reifen im **Knochenmark** über verschiedene Zwischenstufen heran. Diese wandern in die **sekundären lymphatischen Organe** und differenzieren sich nach Antigenkontakt zu **Plasmazellen** oder **B-Gedächtniszellen**.
Vorläuferzellen der **T-Lymphozyten** wandern in den **Thymus** und reifen dort.

1.1.4 Thrombozyten

Funktion und Eigenschaften

Thrombozyten sind scheibenförmig und **kernlos**. Sie sind von zentraler Bedeutung für die **Blutstillung**. Bei einer Gefäßverletzung binden sie an Bestandteile des Subendothels (z. B. Kollagen), werden dadurch aktiviert und sezernieren zahlreiche Mediatoren, die andere Thrombozyten aktivieren. So entsteht ein Plättchenthrombus, der nach Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems (S. 1292) zum endgültigen, festen Thrombus wird. Einige dieser Mediatoren sind in Granula gespeichert (z. B. Serotonin, ADP, Von-Willebrand-Faktor), andere werden sofort nach der Synthese sezerniert (Thromboxan A_2).
Darüber hinaus spielen Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der **Wundheilung** und **Gefäßneubildung**, bei der **Immunabwehr von Infekten** und wahrscheinlich auch bei der **Metastasierung von Tumorzellen**.

1.1.4 Thrombozyten

Funktion und Eigenschaften

Thrombozyten sind für die **Blutstillung** essenziell. Bei einer Gefäßverletzung binden sie an das Subendothel und sezernieren thrombozyten- und gerinnungsaktivierende Mediatoren, sodass sich ein Plättchenthrombus bildet.
Sie sezernieren auch PDGF und sind daher für die **Wundheilung** wichtig.

Reifung (Thrombopoese) und Abbau

Aus myeloischen Stammzellen entwickeln sich im Knochenmark unter dem Einfluss von Thrombopoetin die polyploiden Megakaryozyten, aus denen durch Abschnürung Thrombozyten entstehen (s. Abb. **K-1.1**). Die mittlere Lebensdauer von Thrombozyten beträgt 8–12 Tage. Sie werden durch das monozytäre Phagozytensystem (MPS) von Milz und Leber abgebaut.

Reifung (Thrombopoese) und Abbau

Thrombozyten entstehen durch Abschnürung aus Megakaryozyten (Abb. **K-1.1**). Der Abbau erfolgt durch das MPS von Milz und Leber.

1.2 Der Eisenstoffwechsel

Funktion des Eisens: Eisen spielt eine wichtige Rolle als

- **Anlagerungsstelle für O_2** im O_2-Transportprotein Hämoglobin und im O_2-Speicherprotein Myoglobin. Eisen ist somit ein wichtiger Ausgangsstoff bei der Hämoglobinsynthese.
- **Elektronentransporter:** Eisen ist Kofaktor vieler Redoxenzyme (z. B. von Komplexen und Zytochromen der Atmungskette, Katalase).

Menge und Verteilung des Eisens im Körper: Der Gesamtbestand an Eisen beträgt beim gesunden Erwachsenen in Abhängigkeit vom Körpergewicht etwa 3–5 g (♀ 35–45 mg/kg KG, ♂ 50–60 mg/kg KG). Der größte Teil des Eisens (70 % = 2–4 g) ist in **Hämoglobin** gebunden (Hämeisen, Abb. **K-1.4a**), 100–300 mg in **Myoglobin** und weniger als 100 mg Eisen in **Enzymen** (Funktionseisen, Abb. **K-1.4a**).
1–1,5 g Eisen liegen in Form der **Speicher Ferritin** und **Hämosiderin** hauptsächlich im monozytären Phagozytensystem (MPS, ältere Bezeichnung „retikuloendotheliales System" [RES]) von Leber, Knochenmark und Milz vor (Speichereisen). Der Anteil des **Serum-(oder Plasma-) Eisens** ist mit 3 mg sehr gering. Serumeisen ist an das Transportprotein Transferrin gebunden, das in der Leber gebildet wir

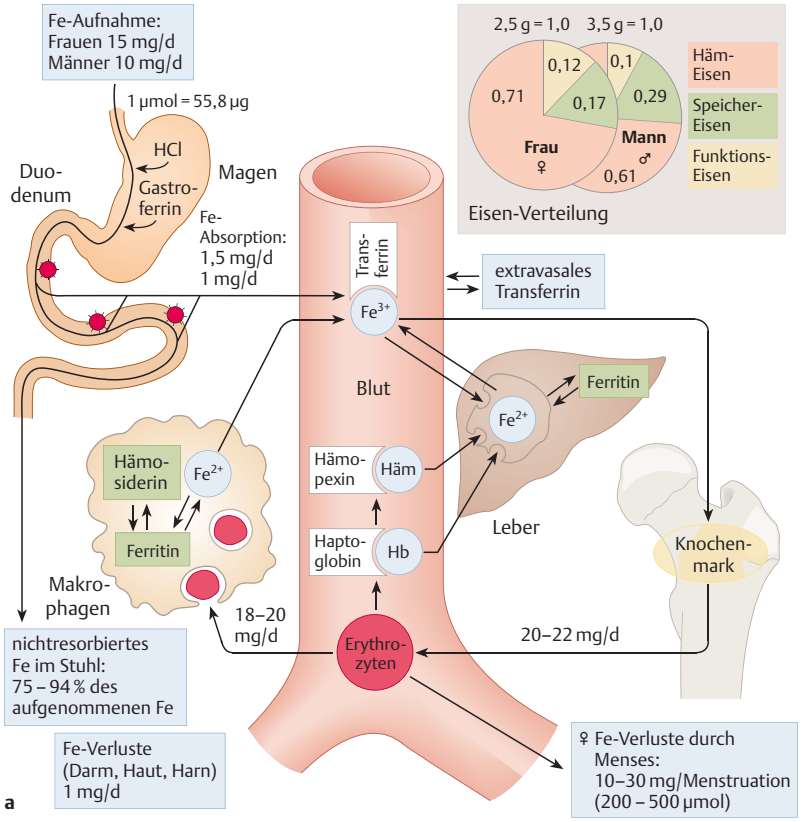
1.2 Der Eisenstoffwechsel

Funktion des Eisens:
- Anlagerungsstelle für O_2 in Hämo- bzw. Myoglobin
- Elektronentransporteur in Redoxenzymen.

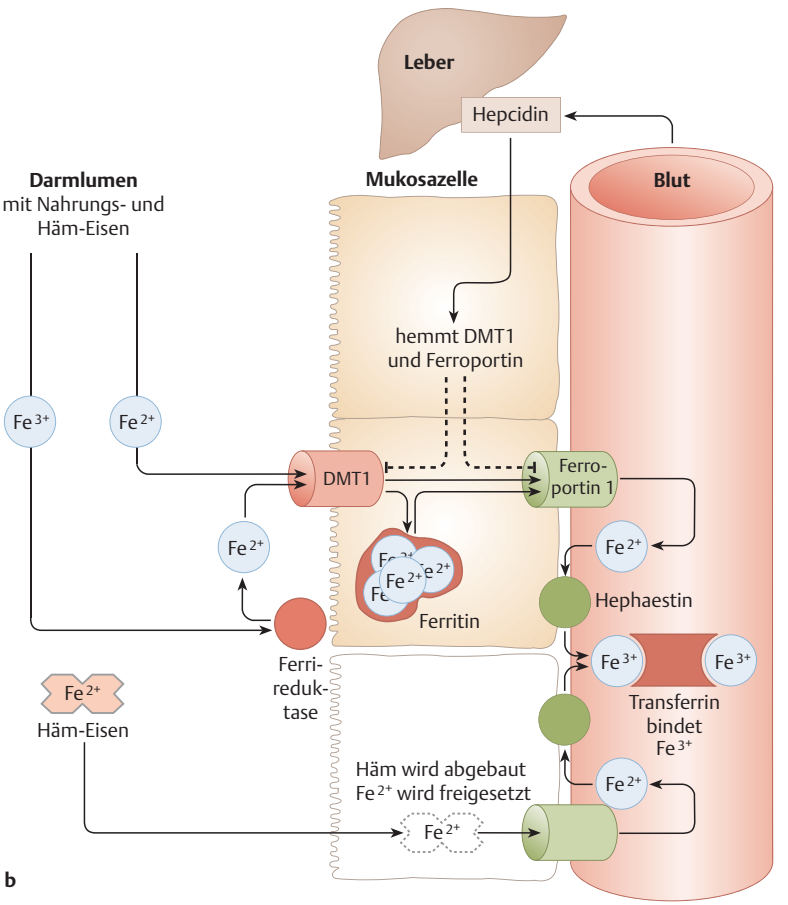
Menge und Verteilung des Eisens im Körper: Die Eisenmenge im Körper beträgt ca. 3–5 g. 70 % davon (2–4 g) sind in **Hämoglobin** gebunden (Abb. **K-1.4a**). 1–1,5 g Eisen liegen in Form der **Speicher Ferritin** und **Hämosiderin** v. a. in den Monozyten und Makrophagen in Leber, Knochenmark und Milz vor. Der Anteil des **Serum-(oder Plasma-)Eisens** (an Transferrin gebunden) ist gering.

e Medizin (ISBN 978-3-13-178164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-1.4 Stoffwechselwege und Verteilung des Eisens im Organismus



a



b

a Eisen-(Fe)Austausch und -Verteilung im Körper.
b Eisen-(Fe)Absorption.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Resorption: Der tägliche Eisenbedarf aus der Nahrung beträgt ca. 10–30 mg, wovon jedoch nur 10 %, d. h. 1–3 mg, resorbiert werden können (bei Eisenmangel kann die Resorptionsrate auf 20–30 % gesteigert werden). Eisen liegt in der Nahrung als Fe^{2+} und Fe^{3+} vor, wobei Fe^{3+} überwiegt. **Fe^{3+}** wird im sauren pH der Magensäure gelöst oder durch reduzierende Substanzen (z. B. Ascorbinsäure) in besser lösliches Fe^{2+} überführt (Abb. **K-1.4a**). Außerdem gibt es an der luminalen Oberfläche der Darmzellen ein Enzym (Ferrireduktase), das Fe^{3+} in Fe^{2+} überführt. **Nur Fe^{2+}** kann **vom Enterozyten resorbiert** werden (Abb. **K-1.4b**).

Das in der Leber gebildete Hormon Hepcidin ist zentral für die Steuerung der Eisenresorption und die anschließende Verteilung. Es reguliert die Expression und Funktion der Transportproteine **DMT 1** (divalent metal transporter 1) und **Ferroportin 1** in der Darmwand (Abb. **K-1.4b**). DMT 1 ist an der luminalen Seite des Enterozyten lokalisiert, Ferroportin an der basalen Membran. Bei hohen Hepcidin-Spiegeln (Entzündungen, hohe Interleukin-6-Spiegel, Eisenüberschuss) werden DMT 1 und Ferroportin 1 gehemmt und die Eisenresorption vermindert. Bei niedrigen Hepcidin-Spiegeln (Eisenmangel, Hypoxie) sind sie vermehrt aktiv und die Eisenresorption ist gesteigert. Im Enterozyten kann Eisen vorübergehend an Ferritin gebunden und gespeichert werden.

Neben molekularem **Fe^{2+}** kann auch hämgebundenes Eisen von der Darmzelle resorbiert werden. Fe^{3+} wird im Enterozyten aus dem Porphyrinring freigesetzt und dem weiteren Fe-Stoffwechsel zur Verfügung gestellt.

Resorption: Eisen liegt in der Nahrung als Fe^{2+} und Fe^{3+} vor. **Fe^{3+}** wird im Magen und im Darm in Fe^{2+} überführt (Abb. **K-1.4a**), da **nur Fe^{2+} vom Enterozyten resorbiert** werden kann. Bei normaler Ernährung wird nur $^1/_{10}$ des Eisens (ca. 1–3 mg/d) resorbiert (bei Eisenmangel mehr). Die Resorption durch die Darmwand wird von dem Peptidhormon **Hepcidin** gesteuert, das die Aktivität der Transportproteine **DMT 1** (divalent metal transporter 1) und **Ferroportin 1** in den Enterozyten der Darmwand herauf- und herunterregulieren kann (Abb. **K-1.4b**).

Transport: Zum Transport im Blut wird Eisen von dem Transportprotein **Transferrin** aufgenommen (Abb. **K-1.4b**). Vor der Bindung an Transferrin muss Fe^{2+} zunächst noch durch das Enzym Hephaestin an der basalen Membran des Enterozyten in Fe^{3+} oxidiert werden. Bei einer Plasma-Transferrinkonzentration von 200–400 mg/dl kann Transferrin 250–440 µg Eisen/dl binden (**totale Eisenbindungskapazität**). Normalerweise ist jedoch nur ⅓ des gesamten Transferrins mit Eisen gesättigt. Die restlichen ⅔ an ungesättigtem Transferrin (= Apotransferrin) bezeichnet man als **freie Eisenbindungskapazität**.

Transport: Eisen wird im Blut als Fe^{3+} an **Transferrin** gebunden (Abb. **K-1.4b**). Maximale Transferrinsättigung ergibt die **totale Eisenbindungskapazität.** In der Regel sind aber ⅔ der Bindungsstellen unbesetzt (**freie Eisenbindungskapazität**).

► Merke. Ein Anstieg der Plasma-Transferrinkonzentration und der freien Eisenbindungskapazität ist charakteristisch für Eisenmangel (Abb. **K-1.5**).

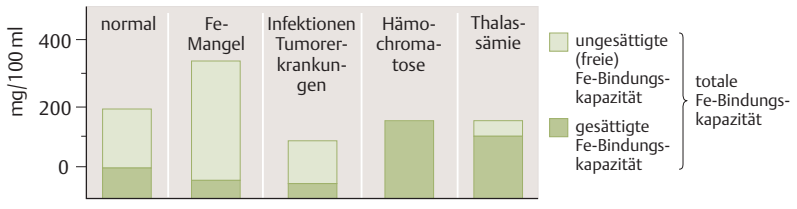
► Merke.

Eine Abnahme der Plasma-Transferrinkonzentration und der freien Eisenbindungskapazität findet sich bei

- Umverteilung von Eisen in die Speicher (z. B. Infektion, Tumorerkrankung, chronische Entzündungen)
- gesteigerter Eisenresorption (Hämochromatose)
- vermehrtem Anfall von Eisen beim Hämoglobinabbau (hämolytische Anämien [z. B. Thalassämie], myelodysplastische Syndrome)
- verminderter Syntheseleistung der Leber (Leberzirrhose)
- verzögerter Erythropoese (perniziöse Anämie)
- (Abb. **K-1.5** und Tab. **K-1.2**).

Zustände mit verminderter bzw. erhöhter Plasma-Transferrinkonzentration bzw. freier Eisenbindungskapazität zeigen Abb. **K-1.5** und Tab. **K-1.2**.

K-1.5 Beziehung zwischen Eisenbindungskapazität und Zuständen von Eisenmangel, Eisenverteilungsstörungen (Infektion, Tumorerkrankung) bzw. Eisenüberladung (Hämochromatose, Thalassämie)



K-1.2 Ursachen einer erhöhten oder verminderten Transferrinkonzentration im Plasma

Ursachen einer erhöhten Plasma-Transferrinkonzentration	▪ Eisenmangel, Schwangerschaft
Ursachen einer verminderten Plasma-Transferrinkonzentration	▪ Infektionen, Tumorerkrankungen, chronische Entzündungen, Leberzirrhose, Hämochromatose ▪ hämolytische Anämien, myelodysplastische Syndrome, perniziöse Anämie

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Aufnahme in die Zielzelle** erfolgt über **Transferrinrezeptoren**.

Ausscheidung: Der Mann scheidet 0,3–1 mg Eisen pro Tag aus, bei prämenopausalen Frauen kommen 10–30 mg pro Menstruation dazu.

Aufnahme in die Zielzelle: Auf der Oberfläche der Zielzellen (vor allem Vorläuferzellen der Erythropoese) befinden sich **Transferrinrezeptoren**, über die die Zelle Transferrin und Eisen mittels rezeptorvermittelter Endozytose aufnimmt.

Ausscheidung: Ein erwachsener Mann scheidet täglich ca. 0,3–1 mg Eisen aus, vor allem in Form abgeschilferter Epithelzellen. Bei der Frau vor der Menopause sind die zusätzlichen Eisenverluste durch die Menstruation zu berücksichtigen: abhängig von Stärke und Dauer der Blutung 10–30 mg pro Menstruation.

1.3 Der Stoffwechsel von Folsäure und Cobalamin (Vitamin B_{12})

Folsäure ist für die **Purin-** bzw.**Pyrimidinbiosynthese**, d. h. für die **DNA-Synthese**, essenziell. Sie wird im unteren Duodenum und im Jejunum resorbiert und in der Leber gespeichert (Abb. **K-1.6**).
Sie wird im unteren Duodenum und im Jejunum resorbiert und in der Leber gespeichert (Abb. **K-1.6**).
Cobalamin (Vitamin B_{12}) ist Kofaktor bei der Umsetzung von

- Methyltetrahydrofolat zu Tetrahydrofolat, das für die **Purin-** und **Thymidinsynthese**, d. h. für die **DNA-Synthese** nötig ist,
- Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA, das für die **Hämbiosynthese** nötig ist.

Cobalamin wird im Komplex mit **Intrinsic Factor** im terminalen Ileum resorbiert und in der Leber gespeichert (Abb. **K-1.6**).

1.3 Der Stoffwechsel von Folsäure und Cobalamin (Vitamin B_{12})

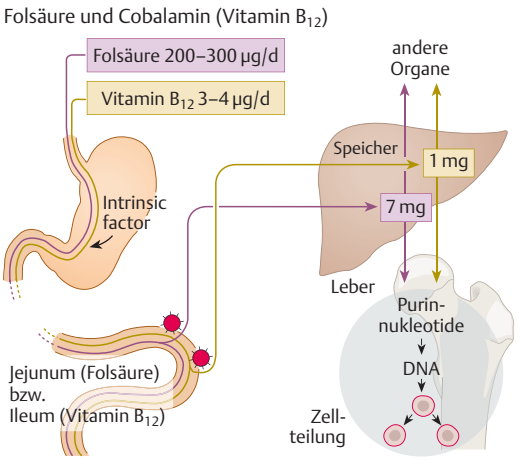
Folsäure ist in Form von Tetrahydrofolat (THF) Überträger von Formyl- und Methylengruppen, die für die **Purin-** bzw.**Pyrimidinbiosynthese** und damit für die **DNA-Synthese** essenziell sind.
Folsäure wird vorwiegend im unteren Duodenum und im Jejunum resorbiert und in der Leber gespeichert (Abb. **K-1.6**).
Cobalamin (Vitamin B_{12}) ist in Form von Methylcobalamin

- Kofaktor der Methyltetrahydrofolat-Homocystein-Methyltransferase (Methionin-Synthase), die Homocystein in Methionin umwandelt und dabei den Methylgruppendonor Methyltetrahydrofolat zu Tetrahydrofolat (THF) umsetzt. THF wird für die **Purinbiosynthese** (als Formyl-THF) und die **Thymidinsynthese** (als Methylen-THF), d. h. für die **DNA-Synthese** benötigt.
- Kofaktor der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA umwandelt. Succinyl-CoA ist eine der Ausgangsverbindungen der **Hämbiosynthese**, die auf der Stufe der Proerythroblasten einsetzt.

Cobalamin wird nur von Mikroorganismen gebildet und muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Es wird im Magenlumen an den **Intrinsic Factor**, ein Glykoprotein aus den Belegzellen des Magens, gebunden und im Komplex mit Intrinsic Factor im terminalen Ileum resorbiert. 1 mg Cobalamin wird in der Leber gespeichert (Abb. **K-1.6**).

K-1.6

K-1.6 Resorption, Verteilung und Funktion von Folsäure und Cobalamin



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2 Hämatologische Untersuchungsmethoden

2.1 Blutbild 1159
2.2 Blutausstrich 1160
2.3 Retikulozytenzählung 1163
2.4 Knochenmarkuntersuchung 1164



© PhotoDisc

2.1 Blutbild

▶ Definition. Als **kleines Blutbild** bezeichnet man die Bestimmung folgender Parameter im peripheren Blut:

- **Hämoglobinkonzentration(Hb)**
- **Anzahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten**
- **Hämatokrit (Hkt)** = prozentualer Anteil der Blutzellen am Blutvolumen.

Da die Erythrozyten ca. 96 % der Zellen im peripheren Blut ausmachen, gibt der Hämatokrit im Wesentlichen Auskunft über den Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen.

- **Erythrozytenindizes:**
  - **mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt(MCH)** = Menge des Hämoglobins in einem Erythrozyten:
    MCH (pg) = 10 × Hb (g/dl) ÷ Erythrozytenzahl (10^6/µl)
  - **mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)** = durchschnittliche Hämoglobinkonzentration in einem Erythrozyten:
    MCHC (g/dl) = [100 × Hb (g/dl)] ÷ Hkt (%)
  - **mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)** = durchschnittliches Volumen eines Erythrozyten:
    MCV (fl) = [10 × Hkt (%)] ÷ Erythrozytenzahl (10^6/µl).

Das **große Blutbild** umfasst **zusätzlich** das **Differenzialblutbild** (Tab. **K-2.1**), d. h. die Differenzierung der Leukozyten in Untergruppen und Reifungsstufen im Blutausstrich (S. 1160).

▶ Definition.

Material: Als Blutprobe dient mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) antikoaguliertes Venenblut. EDTA bindet Kalzium und verhindert so die Gerinnung des Blutes.

Material: EDTA-Venenblut.

Durchführung und Fehlerquellen: Die Quantifizierung der Blutzellen, das Errechnen von Hb, Hkt und Erythrozytenindizes sowie i. d. R. die Differenzierung der Zelltypen übernehmen automatische Zählgeräte. Nur wenn gezielt Informationen zur Zellmorphologie notwendig sind, wie z. B. bei V. a. Anämie oder bestimmte Erkrankungen der Leukozyten, erfolgt die Zellzählung bzw. -differenzierung unter dem Mikroskop.

Die modernen automatischen Zählgeräte sind sehr genau. Es kann jedoch zu Fehlzählungen kommen, wenn die Erythrozyten sehr klein sind (Mikrozyten bei Eisenmangelanämie oder Thalassämie), kernhaltige Erythrozytenvorstufen, Riesenthrombozyten oder Thrombozytenaggregate im peripheren Blut vorkommen oder die Chylomikronenkonzentration sehr hoch ist.

Durchführung und Fehlerquellen: Die Parameter werden i. d. R. durch automatische Zählgeräte bestimmt. Nur wenn die Zellmorphologie im Vordergrund steht (z. B. bei Anämie), werden die Zellen manuell gezählt bzw. differenziert.
Fehler treten bei Größenabweichungen von Zellen, Vorliegen von Erythrozytenvorstufen oder hoher Chylomikronenkonzentration auf.

Bewertung: Normwerte s. Tab. **K-2.1**.

Bewertung: Normwerte s. Tab. **K-2.1**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Hämatologische Untersuchungsmethoden

2.1 Blutbild 1159
2.2 Blutausstrich 1160
2.3 Retikulozytenzählung 1163
2.4 Knochenmarkuntersuchung 1164



© PhotoDisc

2.1 Blutbild

▶ Definition. Als **kleines Blutbild** bezeichnet man die Bestimmung folgender Parameter im peripheren Blut:

- **Hämoglobinkonzentration(Hb)**
- **Anzahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten**
- **Hämatokrit (Hkt)** = prozentualer Anteil der Blutzellen am Blutvolumen.

Da die Erythrozyten ca. 96 % der Zellen im peripheren Blut ausmachen, gibt der Hämatokrit im Wesentlichen Auskunft über den Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen.

- **Erythrozytenindizes:**
  - **mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt(MCH)** = Menge des Hämoglobins in einem Erythrozyten:
    MCH (pg) = 10 × Hb (g/dl) ÷ Erythrozytenzahl (10^6/µl)
  - **mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)** = durchschnittliche Hämoglobinkonzentration in einem Erythrozyten:
    MCHC (g/dl) = [100 × Hb (g/dl)] ÷ Hkt (%)
  - **mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)** = durchschnittliches Volumen eines Erythrozyten:
    MCV (fl) = [10 × Hkt (%)] ÷ Erythrozytenzahl (10^6/µl).

Das **große Blutbild** umfasst **zusätzlich** das **Differenzialblutbild** (Tab. **K-2.1**), d. h. die Differenzierung der Leukozyten in Untergruppen und Reifungsstufen im Blutausstrich (S. 1160).

▶ Definition.

Material: Als Blutprobe dient mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) antikoaguliertes Venenblut. EDTA bindet Kalzium und verhindert so die Gerinnung des Blutes.

Material: EDTA-Venenblut.

Durchführung und Fehlerquellen: Die Quantifizierung der Blutzellen, das Errechnen von Hb, Hkt und Erythrozytenindizes sowie i. d. R. die Differenzierung der Zelltypen übernehmen automatische Zählgeräte. Nur wenn gezielt Informationen zur Zellmorphologie notwendig sind, wie z. B. bei V. a. Anämie oder bestimmte Erkrankungen der Leukozyten, erfolgt die Zellzählung bzw. -differenzierung unter dem Mikroskop.

Die modernen automatischen Zählgeräte sind sehr genau. Es kann jedoch zu Fehlzählungen kommen, wenn die Erythrozyten sehr klein sind (Mikrozyten bei Eisenmangelanämie oder Thalassämie), kernhaltige Erythrozytenvorstufen, Riesenthrombozyten oder Thrombozytenaggregate im peripheren Blut vorkommen oder die Chylomikronenkonzentration sehr hoch ist.

Durchführung und Fehlerquellen: Die Parameter werden i. d. R. durch automatische Zählgeräte bestimmt. Nur wenn die Zellmorphologie im Vordergrund steht (z. B. bei Anämie), werden die Zellen manuell gezählt bzw. differenziert.
Fehler treten bei Größenabweichungen von Zellen, Vorliegen von Erythrozytenvorstufen oder hoher Chylomikronenkonzentration auf.

Bewertung: Normwerte s. Tab. **K-2.1**.

Bewertung: Normwerte s. Tab. **K-2.1**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-2.1

K-2.1 Normwerte des Blutbildes

Parameter	Normwert
kleines Blutbild	
Hämoglobinkonzentration	Frau: 12,0–15 g/dl, Mann: 14,0–17,5 g/dl
Erythrozytenzahl	Frau: 4,2–5,4 Mio./µl, Mann: 4,6–6,2 Mio./µl
Leukozytenzahl	4400–11 300/µl
Thrombozytenzahl	150 000–350 000/µl
Hämatokrit	Frau: 36–48 %, Mann: 40–53 %
Erythrozytenindizes	
▪ MCH	28–33 pg/Zelle
▪ MCHC	33–36 g/dl
▪ MCV	80–96 fl
Differenzialblutbild(Erwachsener)*	
▪ neutrophile Granulozyten	1800–7700/µl (im Mittel 60 %)
▪ segmentkernige neutrophile Granulozyten	1800–7000/µl (im Mittel 57 %)
▪ stabkernige neutrophile Granulozyten	0–700/µl (< 3 %)
▪ eosinophile Granulozyten	0–450/µl (< 2,5 %)
▪ basophile Granulozyten	0–200/µl (< 0,5 %)
▪ Monozyten	0–800/µl (< 4 %)
▪ Lymphozyten	1000–4800/µl (im Mittel 35 %)

* Differenzialblutbild und kleines Blutbild werden als großes Blutbild zusammengefasst.

2.2 Blutausstrich

2.2 Blutausstrich

▶ Definition.

▶ Definition. Hierunter versteht man den Ausstrich eines Bluttropfens auf einem Objektträger und die anschließende Färbung zum Zwecke der mikroskopischen Beurteilung der Zellmorphologie.

2.2.1 Indikation, Methodik und Bewertung

2.2.1 Indikation, Methodik und Bewertung

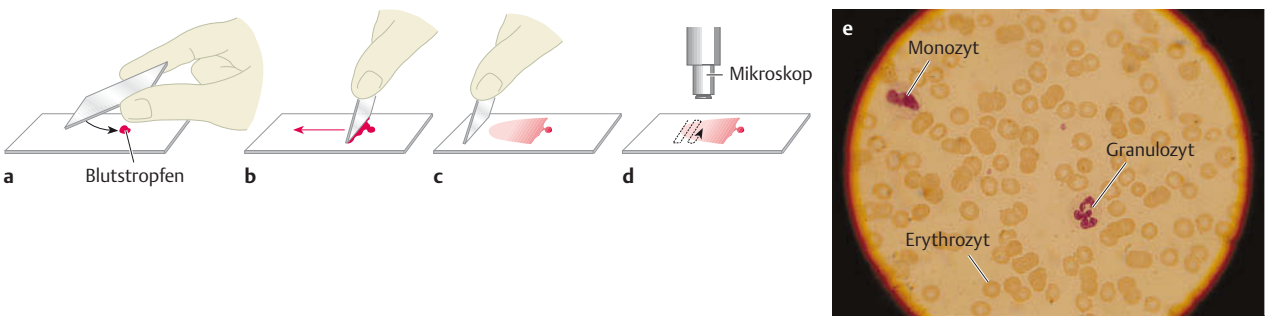
Indikation: Auffälliger Befund des automatischen Zählgerätes und V. a. hämatologische Erkrankung.

Indikation: Die mikroskopische Beurteilung eines Blutausstriches („manuelles Differentialblutbild") ist aufwändig und wird in der Regel nur angefordert, wenn das automatische Zählgerät einen auffälligen Befund zeigt und der Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung besteht.

Durchführung: Zur **Technik** s. Abb. **K-2.1a–c**.

Durchführung: Zur **Technik des Blutausstriches** s. Abb. **K-2.1a–c**.

K-2.1 Technik der Anfertigung und Beurteilung sowie Beispiel eines Blutausstriches



Ein Bluttropfen wird auf einen entfetteten Objektträger aufgebracht und mit einem im 30- bis 45°-Winkel angelegten zweiten Objektträger oder Deckglas ausgestrichen (**a**, **b**), sodass ein dünner Flüssigkeitsfilm entsteht, der bartförmig ausläuft (**c**). Nach Trocknung und Färbung des Ausstriches wird er „mäanderartig" von Rand zu Rand durchmustert, beginnend am dünn ausgestrichenen Ende (**d**). Normaler Blutausstrich (**e**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.2 Morphologische Veränderungen der Erythrozyten und Leukozyten

Siehe Tab. **K-2.2** und Tab. **K-2.3**.

2.2.2 Morphologische Veränderungen der Erythrozyten und Leukozyten

Siehe Tab. **K-2.2** und Tab. **K-2.3**.

K-2.2 Erythrozytenmorphologie und ihre differenzialdiagnostische Bedeutung

Erythrozytenbefund	Beschreibung	Ursache	Differenzialdiagnose
Anisozytose	Größenunterschiede der Erythrozyten ohne Formveränderung (s. Abb. **K-3.1**)	Regeneration nach verminderter oder ineffektiver Erythropoese	jede Form der Anämie
Anulozyten	ringförmige, hypochrome (MCH ↓) Erythrozyten	Störung der Hämoglobinsynthese	Eisenmangel
basophile Tüpfelung	kleine, bläuliche Punkte in den nach Pappenheim gefärbten Erythrozyten	gesteigerte Erythropoese	Bleiintoxikation, Thalassämie, Vitamin-B_{12}-Mangel, myelodysplastische Syndrome
Dakryozyten	tränentropfenförmige Erythrozyten („teardrop"-Poikilozytose)	extramedulläre Erythropoese	Osteomyelofibrose
Elliptozyten	ovale Erythrozyten	autosomal-dominant erbliche Formveränderung der Erythrozyten	hereditäre Elliptozytose, hereditäre Pyropoikilozytose
Fragmentozyten = Schistozyten	stark deformierte, „zerrissen" wirkende Erythrozyten (s. Abb. **K-3.8a**)	mechanisch bedingte intravasale Hämolyse	Marschhämoglobinurie, Herzklappenfehler oder künstliche Herzklappe, HUS*, TTP*, DIC*
Heinz-Innenkörper	intraerythrozytäres, präzipitiertes Hämoglobin (s. Abb. **K-3.5**) i. d. R. nur darstellbar mit sog. Supravitalfärbungen mit Nilblausulfat oder mit Kristallviolett	NADPH-Mangel → fehlende Glutathionregeneration nach Einwirkung oxidierender Substanzen → Präzipitation von Hämoglobin	Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Methämoglobinämie
Howell-Jolly-Körper	große, dunkelblau-braune Kernreste	Dysfunktion der Milz, die Kernreste normalerweise aus Retikulozyten entfernt	Z. n. Splenektomie, aber auch bei myelodysplastischen Syndromen und Vitamin-B_{12}-Mangel
Makrozyten	vergrößerter Erythrozyt (MCV ↑), mit noch erhaltener zentraler Aufhellung	verzögerte Zellteilung aufgrund einer Störung der DNA-Synthese bei weitgehend unbeeinträchtigter Hämoglobinsynthese	Folsäuremangel, Vitamin-B_{12}-Mangel, myelodysplastische Syndrome
Megalozyten	stark vergrößerte (Durchmesser > 8,5 µm), ovale und immer hyperchrome (MCH ↑) Erythrozyten (s. Abb. **K-3.2b**), keine zentrale Aufhellung mehr	verzögerte Zellteilung aufgrund einer Störung der DNA-Synthese bei weitgehend unbeeinträchtigter Hämoglobinsynthese	Folsäuremangel, Vitamin-B_{12}-Mangel (bei B_{12}-Mangel MCV meist > 115 fl)
Mikrozyten	Erythrozyten normaler Form und normalen Aussehens, aber verminderter Größe (Durchmesser < 7 µm)	gestörtes Zellwachstum bei Eisenmangel oder gestörter Hämoglobinsynthese	Eisenmangel, Eisenverwertungsstörung, Thalassämie, Hämoglobin-C-Krankheit
Normozyten	Erythrozyten einer Größe von 7–8 µm und normaler Form	–	Normalbefund
Pappenheim-Körperchen	Aggregate aus Ferritin und Ribosomen in mit nach Pappenheim gefärbten Erythrozyten	Störung der Eisenverwertung in der Hämoglobinsynthese	myelodysplastische Syndrome, Sichelzellkrankheit u. a. hämolytische Anämien
Poikilozytose	Vorliegen von Erythrozyten mit unterschiedlichen Formabweichungen (s. Abb. **K-3.1**)	Regeneration nach verminderter oder ineffektiver Erythropoese	hämolytische Anämie, myelodysplastische Syndrome
Polychromasie	diffuse bläuliche Tingierung der nach Pappenheim gefärbten Erythrozyten, bedingt durch Anfärbung von Nukleinsäureresten. Es handelt sich also um Retikulozyten.	Regeneration nach verminderter oder ineffektiver Erythropoese	hämolytische Anämie, Thalassämie
Sichelzellen	sichelförmige Erythrozyten (s. Abb. **K-3.6**)	erbliche Strukturanomalie der β-Kette des Hämoglobins → bei homozygoten Merkmalsträgern Polymerisation des deoxygenierten Hämoglobins → Sichelzellform der Erythrozyten	Sichelzellkrankheit
Siderozyten	Erythrozyten, die nach Anfärbung des Eisens mit Berliner-Blau-Lösung (Eisen-)Granula zeigen.	Störung der Eisenverwertung in der Hämoglobinsynthese	sideroblastische Anämie, Hämochromatose

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-2.2 Erythrozytenmorphologie und ihre differenzialdiagnostische Bedeutung (Fortsetzung)

Erythrozytenbefund	Beschreibung	Ursache	Differenzialdiagnose
Sphärozyten	kugelförmige Erythrozyten ohne zentrale Aufhellung (s. Abb. **K-3.4**)	erblicher Membrandefekt → verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten	hereditäre Sphärozytose
Target-zellen = Schießscheibenzellen	hypochrome (MCH ↓) Erythrozyten mit vorwiegend zentraler Färbung (s. Abb. **K-3.8a**)	geringer Hämoglobingehalt bei großer Zelloberfläche	sideroblastische Anämie, Thalassämie

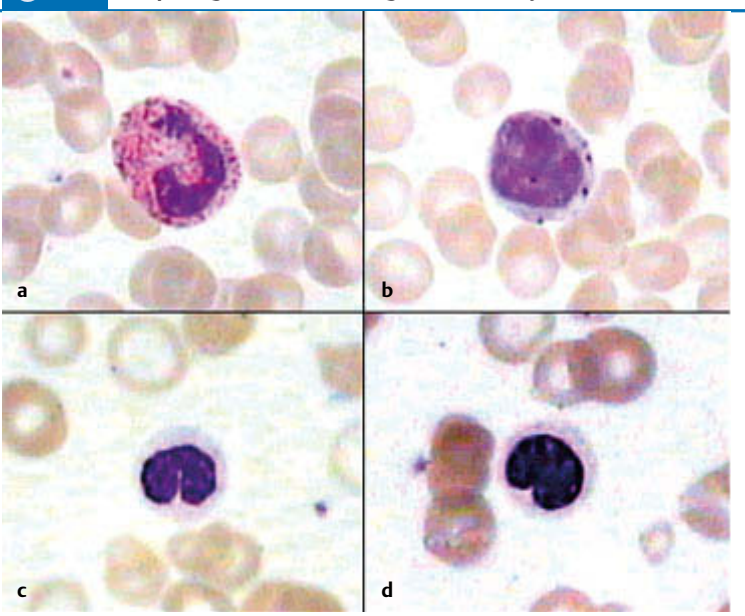
* HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom, TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, DIC = disseminierte intravasale Gerinnung

K-2.3 Leukozytenmorphologie und ihre differenzialdiagnostische Bedeutung

Leukozytenbefund	Beschreibung	Ursache	differenzialdiagnostische Bedeutung
toxische Granulation	mittelgrobe, dunkelviolett angefärbte Granula in neutrophilen Granulozyten (Abb. **K-2.2a**)	erhöhter Zellumsatz neutrophiler Granulozyten	schwere Infektion, toxische Reaktion
Döhle-Einschlusskörper	kleine basophile Schlieren in neutrophilen Granulozyten	erhöhter Zellumsatz neutrophiler Granulozyten	Scharlach u. a. Infektionen, Verbrennungen, Z. n. Zytostatikatherapie
Pelger-Huët-Anomalie	bilobuläre, „brillenartige" Form des Zellkerns neutrophiler Granulozyten (Abb. **K-2.2c**)	erbliche Kernsegmentierungsstörung	Befund ohne Krankheitswert, der abzugrenzen ist von einer Linksverschiebung (s. Tab. **K-2.4**) und sog. Pseudo-Pelger-Formen bei myelodysplastischen Syndromen (Zeichen der Reifungsstörung, Abb. **K-2.2d**).
Alder-Reilly-Granulationsanomalie	dunkle, azurophile Granula in neutrophilen Granulozyten, seltener in Lympho- und Monozyten (Abb. **K-2.2b**)	Ablagerungen von Glykosaminoglykanen	Mukopolysaccharidosen

K-2.2

K-2.2 Morphologische Veränderungen der Leukozyten



a Neutrophiler Granulozyt mit toxischen Granulationen bei Sepsis.
b Alder-Reilly-Granulationsanomalien.
c Neutrophiler Granulozyt mit brillenartig verformtem Kern („Ray-Ban"-Kern) bei Pelger-Huët-Anomalie.
d „Pseudo-Pelger"-Kern bei Myelodysplasie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.2.3 Quantitative Veränderungen der granulozytären Reifungsstufen

Siehe Tab. **K-2.4**.

2.2.3 Quantitative Veränderungen der granulozytären Reifungsstufen

Siehe Tab. **K-2.4**.

K-2.4 Quantitative Veränderungen der granulozytären Reifungsstufen im Blutausstrich und ihre differenzialdiagnostische Bedeutung

Befund	Beschreibung	Ursache	differenzialdiagnostische Bedeutung	Bemerkung
Linksverschiebung*	vermehrtes Auftreten unreifer neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut			stets mit einer Leukozytose (Leukozytenzahl > 11 000/µl) verbunden
▪ **reaktive** Linksverschiebung	vermehrtes Auftreten v. a. stabkerniger neutrophiler Granulozyten, gelegentlich auch von Metamyelozyten und Myelozyten, nicht aber von Myeloblasten	gesteigerte Granulopoese und/oder gesteigerte Mobilisation der Granulozyten aus dem Knochenmark → mangelnde Ausreifung	Infektion, nicht infektiöse Entzündung, Verbrennungen, Infarkt, Schock, Stoffwechselentgleisung, Schwangerschaft, Therapie mit Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF)	
▪ **pathologische** Linksverschiebung	vermehrtes Auftreten sämtlicher Granulozyten-Reifungsstadien, also auch von Promyelozyten und Myeloblasten (s. Abb. **K-4.3**)	massive Ausschwemmung von granulopoetischen Zellen aller Reifungsgrade aus dem Knochenmark	akute und chronische myeloische Leukämie u. a. myeloproliferative Syndrome	
leukämoide Reaktion	massiver Anstieg der Leukozytenzahl im peripheren Blut (auf bis zu 100 000/µl), oft kombiniert mit einer reaktiven Linksverschiebung	s. reaktive Linksverschiebung	schwere Infektion, Vaskulitis, Karzinom	
Rechtsverschiebung*	vermehrtes Auftreten vielfach segmentierter = übersegmentierter, d. h. alter neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut (s. Abb. **K-3.2**)	Störung der Granulopoese → mangelnder Nachschub	Vitamin-B_{12}-Mangel	

* Diese Bezeichnungen haben ihren Ursprung darin, dass bei den traditionellen mechanischen Zählgeräten die Tasten für Granulozyten-Vorstufen links liegen, die Tasten für reife Granulozyten rechts.

2.3 Retikulozytenzählung

2.3 Retikulozytenzählung

▶ Definition. Hierunter versteht man die Bestimmung des Verhältnisses von Retikulozyten – jungen, kernlosen, aber noch RNA- und zellorganellenhaltigen Erythrozyten – zu reifen, d. h. RNA- und zellorganellenfreien Erythrozyten im Blutausstrich. Die Retikulozytenzahl wird in Prozent oder als absolute Zahl/µl angeben. Sie gibt Aufschluss über die Aktivität der Erythropoese.

▶ Definition.

Indikation:
- Verdacht auf verminderte oder gesteigerte Erythropoese, z. B. bei renaler Anämie (Retikulozyten ↓)
- Verdacht auf Hämolyse mit gesteigerter Erythropoese (Retikulozyten ↑).

Material: EDTA-Venen- oder -Kapillarblut.

Durchführung: Um Retikulozyten darstellen zu können, muss man den Blutausstrich mit Brillantkresylblau färben. Die RNA der Retikulozyten zeigt sich dann als netzförmige (lat.: rete = Netz) blaue Struktur oder als blaue Granula (Abb. **K-2.3**).

Bewertung: Der Normbereich der Retikulozytenzahl liegt bei 0,5–1,5 % bzw. 25 000–75 000/µl.
Der sog. **Retikulozytenproduktionsindex** (RPI) berücksichtigt,
1. dass bei niedrigem Hämatokritwert die gemessene Retikulozytenzahl auf eine normalen Hkt korrigiert werden sollte und
2. dass bei niedrigem Hkt die Retikulozyten schneller ausreifen, eher in das Blut übertreten (sog. Retikulozytenshift) und dadurch auch länger als Retikulozyten im Blut zirkulieren. Der Shift-Korrekturfaktor beträgt 1,5 bei Hkt 35 % und 2 bei Hkt 25 %.

Indikation:
- V. a. gestörte Erythropoese
- V. a. Hämolyse.

Material: EDTA-Venen- oder -Kapillarblut.

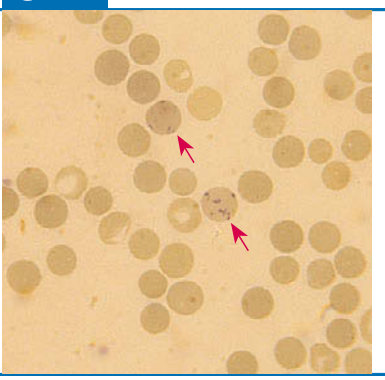
Durchführung: Färbung des Blutausstriches mit Brillantkresylblau stellt die RNA der Retikulozyten dar (Abb. **K-2.3**).

Bewertung: Normbereich: 0,5–1,5 % bzw. 25 000–75 000/µl.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-2.3

K-2.3 Retikulozyten (Pfeile)



$$\text{RPI} = \frac{\text{Retikulozytenzahl (\%)} \times \text{tatsächlicher Hkt (l/l)}}{\text{shift (d)} \times 0,45 \text{ idealer Hkt (l/l)}}$$

Im Falle einer Anämie bedeutet ein RPI > 2 eine normale Retikulozytenreaktion, eine ungestörte Erythropoese. Ein Wert < 2 bedeutet eine unzureichende Retikulozytenreaktion, eine gestörte Erythropoese.
Beispiel: Retikulozytenzahl 2 % (eigentlich erhöht), Hkt 25 % → RPI = 0,55, trotz formal erhöhter Retikulozytenzahl ist dieser Wert für diesen Grad der Anämie zu niedrig, die Erythropoese ist gestört.

2.4 Knochenmarkuntersuchung

2.4 Knochenmarkuntersuchung

Man unterscheidet die **Knochenmarkaspiration** und die **Knochenmarkbiopsie** (= Knochenmarkstanze).

2.4.1 Knochenmarkaspiration

2.4.1 Knochenmarkaspiration

▶ Definition.

▶ Definition. Hierunter versteht man die Gewinnung von Zellen durch Knochenmarkpunktion und deren Ausstrich auf einem Objektträger mit anschließender Färbung.

Indikation: Die Knochenmarkuntersuchung weist qualitative wie quantitative Veränderungen der Hämatopoese nach. Sie ist daher bei den meisten hämatologischen Erkrankungen eine zentrale (differenzial-) diagnostische Maßnahme. Zur **Diagnosestellung** sollten **Aspiration und Biopsie** immer gemeinsam durchgeführt werden, bei Verlaufskontrollen reicht oft die Aspiration.

Indikation: Die Untersuchung des Knochenmarks zeigt qualitative und quantitative Veränderungen der blutbildenden Zellen (z. B. Reifungsstörungen bei Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel, Verdrängung durch Lymphom- oder Leukämiezellen). Sie ist bei den meisten hämatologischen Erkrankungen eine zentrale diagnostische und/oder differenzialdiagnostische Maßnahme. Da das Knochenmarkaspirat innerhalb von 1–2 Stunden befundet werden kann, bei der Knochenmarkbiopsie dagegen Entkalken und Färben etwa fünf Tage in Anspruch nehmen, ist in der **Erst- und Notfalldiagnostik** (besonders bei V. a. Leukämie) die **Aspiration** der Biopsie überlegen. Dennoch sollten zur **Diagnosestellung Aspiration und Biopsie** immer gemeinsam durchgeführt werden, bei Verlaufskontrollen ist später häufig (außer bei Lymphom oder Myelofibrose) die Aspiration ausreichend. Häufig wird man, bei entsprechendem klinischem Verdacht, auch Knochenmarkblut für Immuntypisierung und zyto-/molekulargenetische Untersuchungen entnehmen, um dem Patienten eine zweite Punktion zu ersparen.

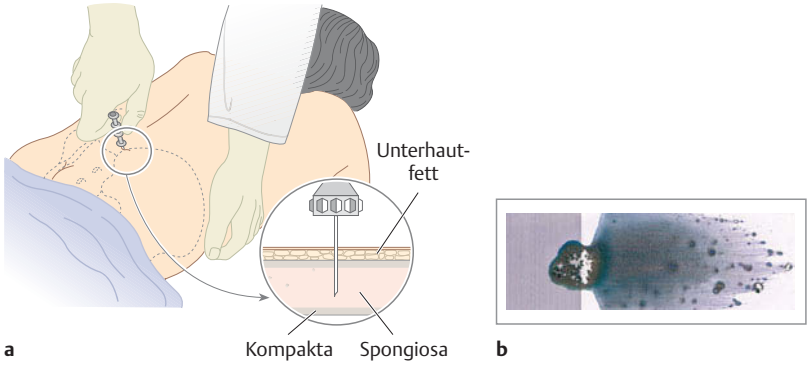
Durchführung und Fehlerquellen: Die Knochenmarkaspiration erfolgt meist an der **Spina iliaca posterior superior** (Abb. **K-2.4**). Nach ausreichender Anästhesie wird eine kleine Menge Knochenmark aspiriert und wie Blut auf einem Objektträger ausgestrichen und gefärbt.

Durchführung und Fehlerquellen: Der üblichste Punktionsort ist der Bereich der **Spina iliaca posterior superior**. Die Knochenmarkaspiration aus dem Sternum ist heute weitgehend verlassen und sollte nur dem erfahrenen Untersucher und speziellen Situationen (z. B. nach Bestrahlung des Beckens oder bei beatmeten Patienten auf Intensivstation, die nicht auf den Bauch gedreht werden können) vorbehalten bleiben, denn es kann zur Penetration des Sternums und Verletzung darunter liegender Strukturen (Herz, Lunge) kommen. Die Haut über der Punktionsstelle wird desinfiziert und mit einem Lokalanästhetikum infiltriert. Auch das Unterhautgewebe und besonders das Periost müssen anästhesiert werden. 10 Minuten später wird die Punktionsnadel eingeführt. Um dies zu erleichtern, empfiehlt es sich, die Haut mit einem Skalpell zu inzidieren. Man führt die Nadel durch das Periost ca. 2–3 cm tief

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-2.4 Knochenmarkaspiration aus dem Beckenkamm



a **b**

a Technik: Nach ausreichender Lokalanästhesie (10 min!) Punktion der Spina iliaca posterior superior und Vorführen der Nadel in die Spongiosa. Dann wird eine kleine Menge Knochenmarkblut (max. ½ ml) mit einem kurzen Zug aspiriert und sofort ausgestrichen.
b Gefärbter Knochenmarkausstrich mit Markbröckchen.

in den Knochen (Abb. **K-2.4**). Dann aspiriert man mit einem kurzen (!) Zug eine kleine Menge (¼–½ ml) Knochenmark und streicht das Aspirat wie einen Blutausstrich auf einem Objektträger aus. Die Färbung erfolgt nach den gleichen Prinzipien wie beim Blutausstrich.

2.4.2 Knochenmarkbiopsie

▶ Definition. Hierunter versteht man die Gewinnung einer Knochenmarkgewebeprobe, deren Entkalkung, Färbung und anschließende mikroskopische Untersuchung.

Indikation: s. Knochenmarkuntersuchung (S. 1164).

Durchführung: Häufigster Biopsieort ist wie bei der Aspiration die **Spina iliaca posterior superior.** Desinfektion und Lokalanästhesie erfolgen wie bei der Knochenmarkaspiration. Anschließend wird eine Jamshidi-Hohlnadel wie bei der Aspiration durch Periost und Kortikalis geführt. Dann wird der Mandrin herausgezogen und die Hohlnadel 2–3 cm im Markraum weitergeführt. Hat man genug Material in der Nadel, wird diese hin- und herbewegt, um den Markzylinder in der Nadel vom umgebenden Gewebe abzuscheren. Dann wird die Nadel herausgezogen und der gewonnene Zylinder in die Fixierlösung eingebracht. Die Weiterverarbeitung des Präparats obliegt dem Pathologen und dauert oft mehrere Tage, da das Präparat entkalkt werden muss.

Bewertung: Die Knochenmarkbiopsie zeigt wie die Aspiration den Zellreichtum und das Verhältnis der verschiedenen Zellreihen im Knochenmark (z. B. das Fehlen ganzer Zellreihen bei aplastischer Anämie). Der quantitative Befund ist meist genauer als bei einer Aspiration. Über die Befunde der Aspiration hinausgehend zeigt nur die Biopsie das spezifische Knochenmark-Infiltrationsmuster bei Lymphomen, das Knochenmarkstroma bei Myelofibrose oder Verteilungsstörungen als Dysplasiezeichen beim myelodysplastischen Syndrom. Bei einer durch solide Tumoren hervorgerufenen Knochenmarkkarzinose ist eine Differenzierung der verschiedenen Tumorformen (z. B. zwischen Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom) i. d. R. nur mittels Biopsat, nicht mittels Aspirat möglich.

K-2.4

2.4.2 Knochenmarkbiopsie

▶ Definition.

Indikation: s. Knochenmarkuntersuchung (S. 1164).
Durchführung: Häufigster Biopsieort ist die **Spina iliaca posterior superior**. Unter Lokalanästhesie wird eine Jamshidi-Hohlnadel in den Knochen geführt. Der gewonnene Knochenzylinder wird durch Hin- und Herbewegen der Nadel vom umgebenden Gewebe gelöst und nach Herausziehen der Nadel fixiert.

Bewertung: Die Biopsie deckt Veränderungen der Blutzellreihen und des Knochenmarkstromas auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Yakobchuk / Fotolia.com

3 Erkrankungen der Erythrozyten

3.1 Leitbefunde 1166
3.2 Häufige Anämieformen 1170

3.1 Leitbefunde

3.1.1 Anämie

3.1 Leitbefunde

3.1.1 Anämie

▶ Definition.

▶ Definition. Eine Anämie (Blutarmut) liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration (Hb) oder der Hämatokrit (Hkt) vermindert ist, d. h.
- Hb < 12,3 g/dl (< 7,6 mmol/l) (♀) bzw. < 14,0 g/dl (< 8,7 mmol/l) (♂) oder
- Hkt < 37 % (♀) bzw. < 42 % (♂).

Epidemiologie: häufigste Blutbildveränderung.

Epidemiologie: Die Anämie ist die häufigste Blutbildveränderung.

Einteilung: nach
- Laborparametern (MCH und MCV, Tab. **K-3.1**),
- ätiologisch-pathogenetischen Gesichtspunkten.

Einteilung: Anämien lassen sich einteilen nach
- den laborchemischen Parametern **MCH** (mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten) und **MCV** (mittleres Volumen der Erythrozyten) = Erythrozytenindizes (Tab. **K-3.1**) oder
- ätiologisch-pathogenetischen Gesichtspunkten.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Einteilung der Anämien nach **MCH und MCV** (Tab. **K-3.1**) ist von großer praktischer Relevanz, weil sich bestimmte Anämieformen mit ihrer Hilfe allein anhand des kleinen Blutbildes ausschließen lassen.

K-3.1

K-3.1 Einteilung der Anämien anhand der Erythrozytenindizes MCH und MCV

Erythrozytenindex	Anämieform
MCH	
MCH < 28 pg	hypochrom
MCH = 28–33 pg	normochrom
MCH > 33 pg	hyperchrom
MCV	
MCV < 80 fl	mikrozytär
MCV = 80–96 fl	normozytär
MCV > 96 fl	makrozytär

Zur **ätiologisch-pathogenetischen Einteilung** s. Tab. **K-3.2**.

Die Einteilung der Anämien nach **ätiologisch-pathogenetischen Gesichtspunkten** zeigt Tab. **K-3.2**.

Klinik: Das verminderte O_2-Angebot führt zu Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Belastungsdyspnoe, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Konzentrationsschwäche und Herzklopfen.

Klinik: Aufgrund der Anämie ist die Sauerstoffversorgung der Gewebe eingeschränkt. Haut und Schleimhäute sind blass, die Patienten klagen über allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Belastungsdyspnoe, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel und Konzentrationsschwäche. Die Herzfrequenz ist kompensatorisch erhöht, es besteht eine Tachykardie, die sich als Herzklopfen bemerkbar macht.

Diagnostik: Tab. **K-3.3**.

Diagnostik:

▶ Merke.

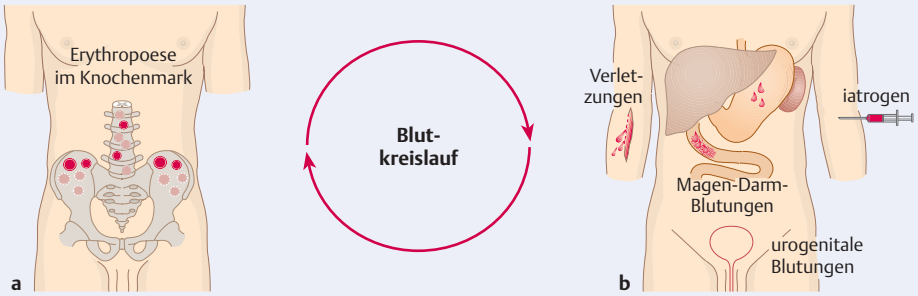
▶ Merke. „Anämie" ist keine Diagnose, sondern ein Befund. Eine Anämie sollte deshalb immer Anlass zu der in Tab. **K-3.3** gezeigten Diagnostik sein. Dies gilt auch für Ältere, denn der gesunde alte Mensch ist nicht anämisch!

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-3.2 Einteilung der Anämien nach Ätiologie

Anämie durch gestörte Erythropoese	Anämie durch gesteigerten Erythrozytenverlust bzw. -abbau



klonale Störung der erythropoetischen Stammzelle	gesteigerter Erythrozytenverlust durch Blutungen
▪ aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome	▪ Blutungsanämie (akut, chronisch)
Verdrängung der Erythropoese im Knochenmark	**erhöhter Erythrozytenabbau durch Hämolyse**
▪ myeloproliferative Syndrome, akute Leukämie, maligne Lymphome, multiples Myelom, Knochenmetastasen solider Tumoren	▪ korpuskuläre hämolytische Anämie(i. d. R. angeboren) – Membrandefekte (angeboren: hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie), Elliptozytose; einzige erworbene: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellanämie), enzymopenische Anämien (z. B. Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel)
DNS-Synthesestörung	
▪ Vitamin-B_{12}-, Folsäuremangelanämie, erworbene sideroblastische Anämien (meist makrozytär) ▪ Vitamin-B_6-Mangel, Bleiintoxikation (häufig mikrozytär)	
Hämoglobinsynthesestörung	▪ extrakorpuskuläre hämolytische Anämie – immunhämolytische Anämie durch Auto- (Wärme- und Kälteantikörper) und Alloantikörper (bei Rh-Inkompatibilität des Neugeborenen), – toxisch und mechanisch bedingte hämolytische Anämie
▪ Eisenmangelanämie, Thalassämie, medikamentös-toxisch	
Erythropoetinmangel	
▪ Entzündungs- oder Tumoranämie, renale Anämie	

K-3.3 Diagnostisches Vorgehen bei Anämien

Basisdiagnostik	**Anamnese**	▪ rektale Blutungen? ▪ Häufigkeit, Stärke und Dauer der Menstruation? ▪ andere, auf die Ursache der Anämie hinweisende Symptome: Skelettschmerzen (Knochenmetastase, multiples Myelom), Gewichtsabnahme, Nachtschweiß (Tumor, chronische Infektion), verstärkte Blutungsneigung (hämatologische Systemerkrankung)? ▪ Farbe des Stuhls und Urins (Ikterus, Teerstuhl bei gastrointestinaler Blutung), rezidivierende Rot- oder Braunfärbung des Urins (Hämoglobinurie bei Hämolyse)? ▪ Vorerkrankungen: Gallensteine (Hämolyse), Magenresektion (Vitamin-B_{12}-Mangel), Durchfall, Blähungen u. a. Darmbeschwerden (Sprue, Tumor), frühere Tumorbehandlung mit Bestrahlung, Chemotherapie? ▪ Ernährungsgewohnheiten (strenge Vegetarier → Eisenmangel, Vitamin-B_{12}-Mangel)? ▪ Medikamenteneinnahme (z. B. Sulfonamide, β-Laktam-Antibiotika, Zytostatika)? ▪ Auslandsreisen (z. B. Aufenthalt in Ländern mit Malaria)? ▪ Familienanamnese (Störungen der Hämoglobinsynthese, Erythrozytendefekte)?
	Inspektion	▪ Lippen, Nagelbett, Mund- und Konjunktivalschleimhaut (Blässe?) ▪ Skleren, Gesichtshaut (Ikterus?) ▪ Mundwinkel: Rhagaden (Eisenmangel?) ▪ Nägel: Längsrillen (Eisenmangel?)
	Palpation	▪ Lymphknotenschwellungen (hämatologische Systemerkrankung)? ▪ Splenomegalie (hämatologische Systemerkrankung)? ▪ Blut am Fingerling nach rektaler Untersuchung?
	Auskultation	▪ funktionelles Systolikum (erhöhtes Schlagvolumen)?
	Labor	▪ großes Blutbild (komplette Blutzellzählung) ▪ Retikulozytenzahl (Hinweis auf die Aktivität der Erythropoese, s. Tab. **K-3.4**) ▪ Blutausstrich (S. 1160): morphologische Veränderungen der Erythrozyten und Leukozyten? ▪ BSG oder CRP (Entzündung?) ▪ LDH (erhöht bei Hämolyse) ▪ GOT, GPT (Lebererkrankung?), Harnstoff, Kreatinin, ggf. Kreatinin-Clearance (Nierenerkrankung?) ▪ Blutgruppe (falls Transfusion notwendig wird) und Coombs-Test (autoimmunhämolytische Anämie, Transfusionszwischenfall?) wird aus praktischen Erwägungen i. d. R. vom Labor parallel zur Blutgruppenbestimmung bereits mitgemacht

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.3 Diagnostisches Vorgehen bei Anämien (Fortsetzung)

weiterführende Diagnostik	**Labor**	▪ Serumeisen, Serumferritin, Transferrin, löslicher Transferrinrezeptor ▪ Vitamin B_{12} (Holotranscobalamin), Folsäure ▪ Haptoglobin (vermindert bei Hämolyse) ▪ Hb-Elektrophorese (Hämoglobinopathie?) ▪ falls noch nicht gemacht: jetzt Coombs-Test (autoimmunhämolytische Anämie, Transfusionszwischenfall?) ▪ Immuntypisierung (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie?)
	Knochenmarkuntersuchung	▪ bei V. a. myelodysplastisches Syndrom, Leukämie, Lymphom, Plasmozytom, Knochenmarkkarzinose, Aplasie

Differenzialdiagnose: s. Tab. **K-3.4**.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **K-3.4**.

K-3.4 Differenzialdiagnose der Anämien

hypochrome, mikrozytäre Anämie	normochrome, normozytäre Anämie	hyperchrome, makrozytäre Anämie
Serumferritin vermindert: Eisenmangelanämie (einschließlich chronische Blutungsanämie)	**Retikulozyten vermindert:** aplastische Anämie, renale Anämie, Anämie bei Knochenmarkinfiltration (z. B. Leukämie)	**Retikulozytenzahl normal:** Vitamin-B_{12}- und/oder Folsäuremangelanämie (nach Substitution jedoch starker Anstieg der Retikulozyten: „Retikulozytenkrise“)
Serumferritin normal oder erhöht: Thalassämie, Bleiintoxikation, Vitamin-B_6-Mangel	**Retikulozyten vermindert oder normal:** Entzündungs- oder Tumoranämie*	**Retikulozytenzahl erhöht:** Blutungsanämie, hämolytische Anämie
Serumferritin erhöht: Entzündungs- oder Tumoranämie	**Retikulozyten erhöht:** Blutungsanämie**, hämolytische Anämie	**Retikulozytenzahl vermindert:** Myelodysplasie

* Bei chronischen Erkrankungen initial häufig normozytäre, normochrome Anämie, die sich erst im weiteren Verlauf zu einer mikrozytären, hypochromen Anämie entwickelt.

** Bei akuter Blutungsanämie können die Retikulozyten in den ersten Stunden noch normal sein.

Therapie: je nach Grundleiden.

Therapie: Sie richtet sich nach der Grunderkrankung.

Anmerkung: Viele Patienten sind der Meinung, dass bereits eine leichte Anämie ihre Erschöpfungssymptome oder Leistungsschwäche erklären könne, und fragen nach einer Bluttransfusion oder anderen den Hämoglobinwert anhebenden Maßnahmen (Eiseninfusion, Vitamingabe). Allgemein gilt, dass Anämien erst bei Werten < 10 g/dl (< 6,21 mmol/l) leichte und erst bei < 7 g/dl (< 4,35 mmol/l) deutlichere Symptome zeigen. Bei Werten > 10 g/dl sollte man eine Leistungsschwäche nicht durch die Anämie erklären, sondern andere Ursachen suchen. Unabhängig davon sollte natürlich weiterhin nach der Ursache der Anämie geforscht werden.

Internet-Links: www.dgho.de (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; unter „Onkopedia“), www.nlm.nih.gov/medlineplus/anemia.html.

3.1.2 Polyglobulie (Polyzythämie)

3.1.2 Polyglobulie (Polyzythämie)

► Definition.

► Definition. Unter Polygobulie (Polyzythämie) versteht man eine Vermehrung der Erythrozyten im peripheren Blut auf > 5,4 Mio./µl (♀) bzw. 6,2 Mio./µl (♂). Die erhöhte Erythrozytenzahl geht einher mit einer Zunahme

- des Hämatokrits auf > 48 % (♀) bzw. 53 % (♂),
- der Hämoglobinkonzentration auf > 15,0 g/dl (♀) bzw. 17,5 g/dl (♂) (≙ > 9,32 bzw. 10,87 mmol/l).

Einteilung: nach der Ätiologie (Tab. **K-3.5**).

Einteilung: Nach der Ätiologie unterscheidet man zwischen **primärer**, **sekundärer, familiärer** und **relativer Polyglobulie** (Tab. **K-3.5**).

Klinik: Die erhöhte Blutviskosität führt zu **Durchblutungsstörungen**, **Belastungsdyspnoe** und **Hypertonie**. Zudem finden sich **Symptome der Grunderkrankung**.

Klinik: Mit dem Hämatokrit steigt die Blutviskosität. Dies führt zu

- **Durchblutungsstörungen** z. B. des ZNS (Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Sehstörungen) oder des Herzens (Angina pectoris),
- **Belastungsdyspnoe,**
- **hohem Blutdruck**.

Außerdem finden sich die **Symptome der Grunderkrankung** (z. B. Zyanose bei Lungenerkrankungen oder Rechts-links-Shunt; hochrote Gesichtsfarbe, venöse Thrombosen bzw. Embolien und Blutungsneigung [gestörte Thrombozytenfunktion] bei Polycythaemia vera).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.5 Ätiopathogenese der Polyglobulieformen

Polyglobulieform	Pathomechanismus	Ursachen
primäre Polyglobulie (Polycythaemia vera)	autonome Proliferation von Stammzellen der Erythropoese (evtl. auch der Granulo- und Thrombopoese)	Mutation von JAK2 u. a. s. Details (S. 1210)
familiäre (kongenitale) Polyglobulie	verminderte Reaktivität von Rezeptoren, die die O_2-Sättigung messen und dadurch erhöhte EPO-Sekretion (Chuvash-Polyzythämie), z. T. aber auch pathologisch erhöhte Reaktivität des EPO-Rezeptors	erbliche Mutationen, sehr selten
sekundäre Polyglobulie	gesteigerte EPO-Sekretion durch	
	▪ systemischen O_2-Mangel	Aufenthalt in großer Höhe, Rauchen, chronische Lungenerkrankung (v. a. COPD), Herzvitium mit Rechts-links-Shunt, Herzinsuffizienz, Funktionsstörung des Hämoglobins
	▪ lokalen O_2-Mangel	Nierenerkrankungen, z. B. Zystennieren, Nierenarterienstenose
	▪ Androgene	androgenproduzierende Tumoren der Nebennierenrinde, exogene Androgenzufuhr (Doping)
	▪ Tumoren (paraneoplastisches Syndrom)	Nierenzell-, Leberzellkarzinom, Uterusfibromyom, zerebelläres Hämangioblastom
relative Polyglobulie	Verminderung des Blutplasmavolumens bei normaler Erythrozytenzahl (Hämokonzentration)	Dehydratation (durch mangelnde Flüssigkeitsaufnahme, Erbrechen, Durchfall, Polyurie bei Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus), Verbrennungen

Diagnostik: s. Tab. **K-3.6**.

Diagnostik: s. Tab. **K-3.6**.

K-3.6 Diagnostisches Vorgehen bei Polyglobulie

Basisdiagnostik	**Anamnese**	▪ Aufenthalt in großer Höhe, Rauchen, Erbrechen, Durchfall, Polyurie? ▪ Androgenzufuhr oder Einnahme von Erythropoetin (Doping)? ▪ Vorerkrankungen?
	Inspektion	▪ Akren, Lippen, Zunge: Zyanose (systemische Hypoxie)? ▪ Gesichtshaut: Plethora (Polycythaemia vera)? ▪ Hämatome (Polycythaemia vera)?
	Palpation	▪ Hepato- und Splenomegalie (Polycythaemia vera)?
	Labor	▪ großes Blutbild (komplette Blutzellzählung): Hkt ↑ (meist > 60 %), diagnostische Bedeutung von etwaiger Leuko- oder Thrombozytose (s. Tab. **K-3.7**) ▪ BSG: aufgrund der erhöhten Blutviskosität ↓ ↓: 1–2 mm/h ▪ Elektrolyte: Hypernatriämie (Dehydratation)? ▪ Blutgasanalyse: Hypoxie?
	Röntgen- oder CT-Thorax	▪ Anhalt für Lungenerkrankungen oder Herzfehler?
	Lungenfunktion	▪ Anhalt für Lungenerkrankungen?
weiterführende Diagnostik	**Labor**	▪ Erythropoetin i. S. (sekundäre Polyzythämie, s. Tab. **K-3.7**) ▪ Androgene und Kortisol i. S. (androgen- bzw. kortisolproduzierender Tumor der Nebennierenrinde?)
	Knochenmarkuntersuchung	▪ betonte Erythropoese und vermindertes Serumeisen (bei Polycythaemia vera)
	Molekulargenetik	▪ Nachweis der JAK-2-V617F-, JAK2-Exon-12- oder CALR-Mutation (in > 97 % d. F. bei Polycythaemia vera)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **K-3.7**.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **K-3.7**.

K-3.7 Differenzialdiagnose der Polyglobulie

diagnostischer Parameter	Polyglobulieform	
	primäre Polyglobulie (= Polycythaemia vera)	**sekundäre Polyglobulie**
Splenomegalie	ja	nein
absolute Erythrozytenzahl	erhöht	erhöht
Leukozytose	häufig	in der Regel nicht, Ausnahme: Raucherleukozytose
Thrombozytose	häufig	nein
Serumferritin	niedrig	normal
arterielle O_2-Sättigung	normal	vermindert oder normal
Erythropoetin i. S.	meist vermindert	erhöht
Molekulargenetik	JAK2-, V617F-, JAK2-Exon-12-Mutation positiv	negativ

Therapie: Zu primärer Polyglobulie, syn. Polycythaemia vera (S. 1210). Bei relativer Polyglobulie wird das Volumendefizit beseitigt. Bei Beschwerden und Hkt > 55 % bei sekundärer Polyglobulie sind wiederholte Aderlässe indiziert (Senkung des Hkt auf ca. 45 %). Das Rauchen ist einzustellen.

Therapie: Zur Therapie der primären Polyglobulie, syn. Polycythaemia vera (S. 1210). Bei sekundärer Polyglobulie steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Bei weiterhin bestehenden Beschwerden und einem Hämatokrit > 55 % sind wiederholte Aderlässe als Dauertherapie indiziert (Ziel: Hämatokritsenkung auf ca. 45 % zur Reduktion des Thromboembolierisikos). Das Rauchen muss eingestellt werden. Bei relativer Polyglobulie muss der Flüssigkeitshaushalt ausgeglichen werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Es gibt keinen „Erfordernis"-Hämatokrit, d. h., auch bei verminderter Sauerstoffsättigung kann der Hämatokrit in den Normbereich gesenkt werden.

3.2 Häufige Anämieformen

3.2 Häufige Anämieformen

Zum Leitbefund Anämie (S. 1166).

3.2.1 Blutungsanämie

3.2.1 Blutungsanämie

Ätiopathogenese: Eine Blutungsanämie entsteht, wenn der Erythrozytenverlust nicht mehr durch gesteigerte Erythropoese kompensiert werden kann (in der Inneren Medizin v. a. durch **Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt** bedingt).

Ätiopathogenese: Eine Blutungsanämie entsteht, wenn der blutungsbedingte Erythrozytenverlust durch gesteigerte Erythropoese nicht mehr kompensiert werden kann. In der Inneren Medizin spielen massive akute **Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt** eine Hauptrolle (Magen- oder Duodenalulzera, Ösophagusvarizen). Chronische und dann oft nicht erkannte (okkulte) Blutungen kommen z. B. bei Ösophagitis, Hiatushernie, Magenulkus, Meckel-Divertikel, Angiodysplasien, Magen- und kolorektalen Karzinomen oder Hämorrhoiden vor. Sie gehen oft mit Eisenmangel einher.

Klinik: Akute Blutungen verursachen **Kreislaufsymptome** (Kollaps, Tachykardie, Tachypnoe), **chronische** Blutungen verursachen einen allmählichen **Leistungsabfall** und **ZNS-Symptome**.

Klinik: Klinische Zeichen der **akuten Blutung** sind **Kreislaufschwäche** bis zum Kollaps, Schweißausbruch, Tachykardie und Tachypnoe. Der Blutdruck fällt auf Werte unter 80 mmHg systolisch. Es kann zum akuten Nierenversagen kommen (klinisches Zeichen: Urinproduktion < 30 ml/h).
Chronische Blutungen verursachen allmähliche Schwäche, **Leistungsknick** sowie **Symptome** vonseiten **des ZNS** wie Ohrensausen, Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Konzentrationsschwäche.

Diagnostik: Akute Blutungen erkennt man anhand von **Anamnese** und **klinischem Befund**, bei **chronischen** Blutungen muss meist **endoskopiert** werden (Ausschluss gastrointestinaler Tumoren). Selten ist eine Szintigrafie (Meckel-Divertikel) oder Kapselendoskopie (Angiodysplasien) nötig.

Diagnostik: Die Diagnose der **akuten Blutung** ergibt sich aus der **Anamnese** (z. B. Leberzirrhose → Blutung aus Ösophagusvarizen) und dem **klinischen Untersuchungsbefund** (rektaler Blutabgang, Bluterbrechen, Hämoptysen). Die Diagnose der **chronischen Blutungsanämie** ist schwieriger und erfordert eine umfangreiche Diagnostik mit **Stuhluntersuchungen auf Blut** und **Endoskopie** (Ösophagogastroskopie, Koloskopie; Ausschluss gastrointestinaler Tumoren). Bei Verdacht auf ein Meckel-Divertikel muss die Szintigrafie eingesetzt werden, bei Angiodysplasien die Kapselendoskopie, Angiografie oder Szintigrafie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Ein **normaler Hb-Wert schließt** eine **akute Blutung nicht aus**. Selbst bei schwerem akutem Blutverlust ist ein Abfall von Hb und Hkt oft erst nach mehreren Stunden nachweisbar. Dann erst beginnt zur Kompensation des intravasalen Volumenverlusts Flüssigkeit aus dem Extravasalraum in die Gefäße zu strömen. Erstes Zeichen der akuten Blutung ist deshalb nicht der Hämoglobinabfall, sondern eine Tachykardie mit Hypotonie.

► Merke.

Bei **akuten Blutungen** findet man häufig eine reaktive Leukozytose bis 30 000/µl und eine Thrombozytose. Bei **chronischen Blutungen** sind die Erythrozyten hypochrom und mikrozytär, Serumeisen und **Serumferritin** sind **niedrig**. Bei der Anämie infolge chronischer Erkrankung ist das Serumeisen niedrig, das Serumferritin dagegen erhöht (S. 1155).

Bei **akuter Blutung** findet sich eine Leuko- und Thrombozytose, bei **chronischer Blutung** mikrozytäre, hypochrome Erythrozyten und ein **niedriges Serumferritin**.

Differenzialdiagnose: Eine akute Hypotonie, Tachykardie und Dyspnoe findet man bei Herzerkrankungen, Lungenembolie, Infektionen und zahlreichen anderen Krankheitsbildern.

Differenzialdiagnose: z. B. Herzerkrankungen, Lungenembolie.

Therapie: Die Therapie der **akuten Blutung** ergibt sich aus dem Grundleiden. Zwecks **Blutstillung** muss der Chirurg oder der Endoskopiedienst frühzeitig konsiliarisch hinzugezogen werden.
Gleichzeitig müssen Maßnahmen zur **Schockbekämpfung** ergriffen werden: Bei leichten Blutungen mit Blutverlust bis zu 1 l reichen zum **Volumenersatz** oft Elektrolytlösungen und Plasmaexpander, bei Blutverlusten > 1 l sollten zusätzlich Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden. Die Nierenfunktion muss überwacht werden (Ein- und Ausfuhrbilanz).
Grenzwerte für die Notwendigkeit zur sofortigen Erythrozytentransfusion bei akutem Blutverlust (sog. „Transfusionstrigger") s. Tab. **K-3.8**.

Therapie: Bei **akuten Blutungen** erfolgt chirurgische oder endoskopische **Blutstillung**, außerdem **Volumenersatz**, ggf. Transfusion (Tab. **K-3.8**).

K-3.8 Indikationen zur Erythrozytentransfusion bei akutem Blutverlust

bei Abfall des Hb-Wertes unter 6 g/dl (< 3,7 mmol/l)	organgesunde, belastbare Patienten	starke Empfehlung*, „soll"
bei Abfall des Hb-Wertes unter 8 g/dl (< 5,0 mmol/l)	asymptomatische Patienten, aber mit kardiopulmonalen oder zerebrovaskulären Vorerkrankungen und/oder Hypotonie, Tachykardie, EKG-Ischämiezeichen, Laktatazidose etc.	starke Empfehlung*, „soll"
bei Abfall des Hb-Wertes unter 10 g/dl (< 6,2 mmol/l)	symptomatische Patienten (Hypotonie, Tachykardie, EKG-Ischämiezeichen, Laktatazidose etc.)	schwache Empfehlung*, „könnte"
Hb-Wert über 10 g/dl (> 6,2 mmol/l)	keine Transfusionsindikation	starke Empfehlung*, „soll nicht"

* Empfehlungsgrade gemäß Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Aufl. 2014
Allgemeine Schwäche oder Leistungsabfall sollten kein Grund für eine Transfusion sein, Erythrozytenkonzentrate sind keine „Aufbauspritze".

Die Therapie der **chronischen Blutung** besteht in der **Auffindung und Ausschaltung der Blutungsquelle**. Bei einer chronischen Blutungsanämie sollten Erythrozytenkonzentrate nur verabreicht werden, wenn Symptome bestehen. In vielen Fällen kann nach Behandlung der Blutungsquelle die körpereigene Erythrozytenneubildung den Blutverlust in wenigen Wochen kompensieren. Bezüglich der Eisensubstitution (S. 1174).
Bei chronisch anämischen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ist erst bei Hb-Werten unter 8,0–7,0 g/dl (< 4,3–5 mmol/l) eine Transfusion indiziert, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten.

Bei **chronischen Blutungen** gilt es, die **Blutungsquelle** zu **finden** und **auszuschalten**. Transfusionen werden nur verabreicht, wenn Symptome bestehen.

Prognose: Für die Prognose der akuten Blutung ist die Schwere und Dauer des Schocks entscheidend. Die Prognose der chronischen Blutung hängt vom Grundleiden ab.

Prognose: bei akuter Blutung von Schockdauer und -schwere abhängig, bei chronischer Blutung vom Grundleiden.

► Klinischer Fall. Ein 75-jähriger Mann bekommt für sein neu diagnostiziertes Vorhofflimmern eine Antikoagulation. 8 Wochen später fällt dem Hausarzt eine Anämie mit Hb-Werten von 9,6 g/dl auf. Der Patient hat keine Blutungen bemerkt. Die Haemoccult-Untersuchung ist jedoch positiv. Eine daraufhin durchgeführte Koloskopie findet ein kleines Karzinom im rechten Kolon, aus dem der Patient schon bei leichter Berührung blutet. In der folgenden Operation kann das Karzinom vollständig entfernt werden.
So hat die Antikoagulation für das Vorhofflimmern zu einer frühzeitigen Entdeckung des Karzinoms geführt und wahrscheinlich dem Patienten das Leben gerettet.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.2.2 Eisenmangelanämie

Grundlagen: Eisen ist insbesondere für Erythro- und Normoblasten (Hb-Synthese!) essenziell. Eisenstoffwechsel (S. 1155).

Epidemiologie: Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Anämieform.

Ätiologie: s. Tab. **K-3.9**.

3.2.2 Eisenmangelanämie

Grundlagen: Als Bestandteil des Hämoglobins wird Eisen vor allem von den Erythro- und Normoblasten zur Hämoglobinsynthese benötigt, als Bestandteil von Enzymen aber auch von vielen anderen Zellen. Zum Eisenstoffwechsel (S. 1155).

Epidemiologie: Die Eisenmangelanämie ist mit ca. 80 % die häufigste Anämieform überhaupt. Sie betrifft 10 % der Frauen im gebärfähigen Alter.

Ätiologie: s. Tab. **K-3.9**.

K-3.9 Ursachen des Eisenmangels

Ursachen*	Beispiele
Eisenverlust durch Blutung	▪ genitale Blutung: häufig Hypermenorrhö (z. B. bedingt durch Myom, Intrauterinpessar, Karzinom), seltener Schwangerschaft ▪ gastrointestinale Blutung: – häufig: Hiatushernie, Ösophagus- oder Magenvarizen, Magen-Darm-Ulzera, medikamentös bedingte hämorrhagische Gastritis (Salizylate, nichtsteroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide), Magen- oder Kolonkarzinom, Kolondivertikulose, Hämorrhoiden – seltener: Koagulopathien, Morbus Osler (hereditäre Teleangiektasie), Angiodysplasien, Meckel-Divertikel, aberrierendes Pankreas, Morbus Ménétrier (Riesenfaltengastritis), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Wurminfektionen (z. B. Hakenwürmer), Leiomyome, Dünndarmkarzinom, Darmpolypen ▪ urethrale Blutung: häufig Hämaturie durch Nieren- oder Blasensteine oder Tumoren der ableitenden Harnwege, seltener Hämoglobinurie (z. B. PNH) ▪ häufige Venenblutentnahmen (Hämodialyse, exzessive Labordiagnostik, häufige Blutspenden), selten Münchhausen-Syndrom (selbstinduzierte Blutverluste)
physiologischer Mehrbedarf	▪ Schwangerschaft, Wachstumsperiode (Kleinkinder, Jugendliche), chronische Hämolyse
ungenügende Resorption	▪ chronisch atrophische Gastritis, Magen-(-teil-)resektion → Achlorhydrie → verminderte Umwandlung des Fe^{3+} in der Nahrung in das gut resorbierbare Fe^{2+} ▪ Tetrazyklin (z. B. Langzeittherapie der Akne) → Bildung von Fe-Tetrazyklin-Komplexen ▪ Phytate (z. B. in Hülsenfrüchten, Getreide) und Tannine (z. B. in Tee) binden Fe, klinisch relevant nur bei einseitiger Ernährung ▪ chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, idiopathische Sprue, Morbus Whipple, Dünndarmteilresektion → Mangel an Resorptionsfläche
ungenügende Zufuhr	▪ streng vegetarische Kost bei Kleinkindern, Jugendlichen oder menstruierenden Frauen (Kombination von geringer Zufuhr und Mehrbedarf/Verlust)

* angeordnet nach Häufigkeit

▶ Merke.

▶ Merke. Bei menstruierenden Frauen ist Eisenmangel meist durch eine Hypermenorrhö oder Schwangerschaft bedingt, bei postmenopausalen Frauen und bei Männern meist durch eine gastrointestinale Blutung.

Pathogenese und Klinik: Ein Missverhältnis zwischen Eisenaufnahme und Eisenverlust/-bedarf führt über die Entleerung der Eisenspeicher zur Drosselung der Hb-Synthese → Hb ↓, MCV ↓.

Bereits ein **latenter Eisenmangel** (Tab. **K-3.10**) kann **unspezifische Symptome** hervorrufen. Bei **manifestem Eisenmangel** treten Symptome der **Anämie** (S. 1166), bei **protrahiertem Eisenmangel** auch Zeichen der **gestörten Zellproliferation** auf (Tab. **K-3.10**). Selten sind abnorme Verzehrgelüste (**Pica**).

Diagnostik: Blutbild und **Blutausstrich** ergeben eine **mikrozytäre, hypochrome Anämie** (Abb. **K-3.1**).

Pathogenese und Klinik: Eisenmangel entsteht, wenn die aufgenommene Eisenmenge den Eisenverlust nicht ausgleicht bzw. den Mehrbedarf nicht deckt. Die Entleerung der Eisenspeicher führt zu einer Drosselung der Hämoglobinsynthese und schließlich zum Absinken der Hämoglobinkonzentration im Blut und des Erythrozytenvolumens unter die Normgrenze.
Im Frühstadium ist Eisenmangel lediglich laborchemisch festzustellen (Tab. **K-3.10**). Bereits ein **latenter Eisenmangel** kann jedoch – meist **unspezifische** – **Symptome** hervorrufen (z. B. rasche Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche). Bei **manifestem** chronischem **Eisenmangel** finden sich eine **Anämie** (S. 1166) mit entsprechenden Symptomen, bei **protrahiertem Eisenmangel** zusätzlich Zeichen der **gestörten Zellproliferation** (Tab. **K-3.10**). Selten sind abnorme Verzehrgelüste (z. B. auf Kalk, Erde, Stoff), **Pica** genannt.

Diagnostik: Die Diagnose der Anämie ergibt sich aus dem **Blutbild:** niedrige Hämoglobinkonzentration, niedriger Hämatokrit (Tab. **K-3.10**). **MCV und MCH** sind **vermindert** (mikrozytäre, hypochrome Anämie). Zum **Blutausstrich** s. Abb. **K-3.1**. Die Retikulozytenzahl ist niedrig bis normal (Bestimmung zur Verlaufsdiagnostik bei Eisensubstitution; s. u.). Die BSG ist wie bei jeder Anämie etwas erhöht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

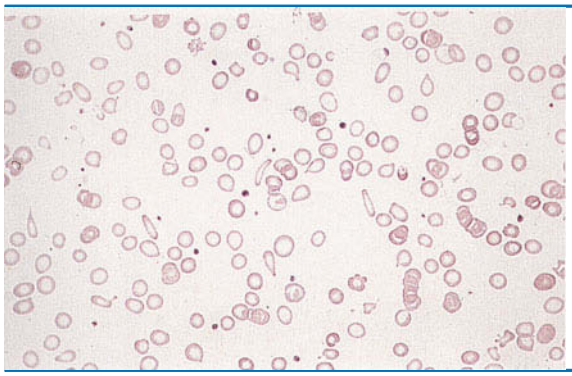
K-3.10 Schweregrade des Eisenmangels

laborchemischer bzw. klinischer Parameter	Schweregrad des Eisenmangels			
	prälatent (lediglich Speichereisenmangel)	**latent** (defizitäre Erythropoese, noch keine Anämie)	**manifest** (Anämie)	**protrahiert** (Störung nicht nur der Erythropoese, sondern auch anderer Gewebe)
freie Eisenbindungskapazität	normal	↑	↑	↑
Serumferritin	↓	↓	↓	↓
Serumeisen	normal	↓	↓	↓
löslicher Transferrinrezeptor	normal	↑	↑	↑
Zinkprotoporphyrin	normal	↑	↑	↑
Hb	normal (keine Anämie)	normal (keine Anämie)	↓ = Anämie	↓ = Anämie
Zeichen der gestörten Zellproliferation	nein	nein	nein	ja*

* klinisch: brüchige Nägel mit Längsrillen, spröde Haut, Haarausfall, Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Mund-, Zungen- und Ösophagusschleimhaut → Glossitis mit Dysphagie (**Plummer-Vinson-Syndrom**)

K-3.1 Ausgeprägte Poikilozytose, Anisozytose und Hypochromie der Erythrozyten im Blutausstrich bei schwerer Eisenmangelanämie (Hb 6,4 g/dl)

K-3.1



Die weitere Diagnostik soll klären, ob ein **Eisenmangel vorliegt** und was seine **Ursache** ist.

Merke. Beweisend für einen Eisenmangel (S. 1155) ist die Konstellation **Serumferritin** ↓, **Serumeisen** ↓, **Serumtransferrin** ↑. Dabei ist Serumferritin ein empfindlicherer Indikator des Speichereisens als Serumeisen. Bei Entzündungen ist die Konzentration des Akute-Phase-Proteins Apoferritin erhöht, sodass das Serumferritin trotz Eisenmangels im Normbereich liegen kann. Bei Hämolysen und Lebererkrankungen wird Ferritin aus den Leberzellen freigesetzt. Dann kann ein Eisenmangel trotz normaler oder sogar erhöhter Ferritinwerte nicht ausgeschlossen werden. In diesen Situationen empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration des **löslichen Transferrinrezeptors** zu bestimmen: Sie ist bei Eisenmangel erhöht und wird von Entzündungen oder Leberschäden nicht beeinflusst. Bei Erkrankungen mit verstärkter Hämatopoese (Hämolyse, Thalassämie, Sichelzellanämie) ist der lösliche Transferrinrezeptor auch erhöht. Wenn für die Hämsynthese nicht mehr genügend Eisen zur Verfügung steht, wird Zink statt Eisen in Protoporphyrin eingebaut und es entsteht Zinkprotoporphyrin statt Häm. Die Bestimmung von **Zinkprotoporphyrin** ist wie der lösliche Transferrinrezeptor von Entzündungen oder Leberschäden nicht beeinflusst.

Merke.

In den seltenen Fällen, in denen die Blutwerte einen Eisenmangel nicht belegen, ist bei ausreichendem klinischem Verdacht eine Knochenmarkuntersuchung mit Berliner-Blau-(sog. „Eisen-")Färbung indiziert. Sie gilt als „Goldstandard" und zeigt eine Verminderung der Sideroblasten (Erythroblasten mit Hämosideringranula).

Nur selten ist zum Nachweis des Eisenmangels eine Knochenmarkuntersuchung mit Berliner-Blau-Färbung notwendig.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Das wichtigste Ziel der Diagnostik ist, die **Ursache des Eisenmangels festzustellen**. Die wesentlichen Schritte zum Nachweis bzw. Ausschluss chronischer Blutungen – der häufigsten Ursache – sind:

- Anamnese: Frage nach Blutungsstärke und -unregelmäßigkeiten (bei menstruierenden Frauen), nach Teerstuhl, streng vegetarischer Ernährung und Einnahme schmerz- oder entzündungshemmender Medikamente (Tab. **K-3.9**)
- körperliche Untersuchung einschließlich rektaler Untersuchung: Blutungszeichen?
- Haemoccult-Test, Urinuntersuchung, Gastro- und Koloskopie, ggf. Kapselendoskopie
- gynäkologische und urologische Untersuchung.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **K-3.11**.

Differenzialdiagnose: Andere Anämien mit vermindertem Serumeisen (Entzündungs- oder Tumoranämie) oder einer Hypochromie (sideroblastische Anämie, Thalassämie) müssen ausgeschlossen werden (Tab. **K-3.11**).

K-3.11 Abgrenzung der Eisenmangelanämie von Anämien mit vermindertem Serumeisen oder Hypochromie

laborchemischer Parameter	Eisenmangelanämie	Entzündungs- oder Tumoranämie	sideroblastische Anämie	Thalassämie
Hb	↓	↓	↓	↓
MCH	n bis ↓	n bis ↓	n bis ↓	↓
Serumeisen	↓	↓	↑	↑
Transferrin	↑	↓	n bis ↓	↓
Serumferritin	↓	↑	↑	↑
löslicher Transferrinrezeptor	↑	n	n	↑
Zinkprotoprophyrin	↑	n	n	n bis leicht ↑

↑ = erhöht, ↓ = vermindert, n = normal

► Merke.

► Merke. Eine Eisenmangelanämie kann erstes Symptom eines Magen- oder Darmtumors sein. Bei jedem (!) Patienten (Ausnahme junge Frauen mit verstärkten Monatsblutungen und unauffälliger Darmpolypen/Krebsanamnese und ohne abdominelle Beschwerden) mit unklarem Eisenmangel sind Gastro- und Koloskopie zum Ausschluss einer gastrointestinalen Tumorerkrankung zwingend indiziert. Alles andere wäre ein Kunstfehler. Ein unauffälliger Haemoccult-Test reicht hier nicht aus.

Therapie: Die Eisenmangelanämie ist ein Befund. Primär muss die **zugrunde liegende Erkrankung erkannt und behandelt** werden. Gleichzeitig wird der Eisenmangel durch **Eisensubstitution** – i. d. R. oral – behoben.

Therapie: Die Eisenmangelanämie ist ein Befund. Primär muss die **zugrunde liegende Erkrankung erkannt und behandelt** werden. Gleichzeitig wird der Eisenmangel durch **Eisensubstitution** (i. d. R. oral) behoben. Eisensubstitution steigert die Erythropoese (Anstieg der Retikulozyten im peripheren Venenblut!), weshalb ein Mehrbedarf an anderen Spurenelementen besteht. Zusätzlich zum Eisen sollten deshalb, zumindest in den ersten 3–4 Wochen, auch Folsäure und Vitamin B_{12} gegeben werden.

► Merke.

► Merke. Ein erniedrigter Serumeisenspiegel per se ist kein Grund für eine Eisensubstitutionstherapie, da er Folge einer Eisenverwertungsstörung (z. B. bei defekter Hb-Synthese, Entzündung oder Tumor) sein kann. Dann sind die Eisenspeicher ausreichend gefüllt, sodass eine Eisensubstitution zur Eisenablagerung im Gewebe (Siderose) führen würde. Ein niedriger Ferritinspiegel ist viel aussagekräftiger.

Die **orale Substitution** mit Fe^{2+} (z. B. Eisen-II-Sulfat) erfolgt am besten vor den Mahlzeiten. Die Therapie muss **so lange** (oft 2–3 Monate) durchgeführt werden, **bis** sich das **Serumferritin normalisiert** hat.

Zur **oralen Eisensubstitution** werden Eisen-II-Sulfat oder Ascorbinsäurepräparate eingesetzt (z. B. 80 mg 3 × tgl.). Da während oder nach einer Mahlzeit die Eisenresorption behindert ist, sollte das Eisenpräparat 1–2 Stunden vor den Mahlzeiten eingenommen werden (bei Nebenwirkungen wie Übelkeit Einnahme mit oder nach der Mahlzeit oder Umstellung auf ein Retardpräparat). Die Therapie muss **so lange** (häufig 2–3 Monate) durchgeführt werden, **bis** die Eisenspeicher gefüllt sind, d. h. das **Serumferritin im Normbereich** liegt.

► Merke.

► Merke. Orales Eisen färbt den Stuhl dunkel. Die neueren Haemoccult-Tests werden durch Eisen aber nicht falsch positiv.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die **i. v. Eisensubstitution** mit Fe^{3+} sollte nur erfolgen, wenn die orale Gabe nicht möglich ist (z. B. bei Unverträglichkeit, Schluckstörungen oder Malabsorptionssyndrom).
Wichtige Nebenwirkungen der i. v. Therapie sind Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle. 0,1–0,5 % der Patienten entwickelten früher einen anaphylaktischen Schock. Bei Überdosierung kommt es zu Schmerzen, Fieber, Blutdruckabfall und Erbrechen. Mit den neuen Eisenverbindungen (Glukonat-Komplex, Eisencarboxymaltose, Eisenhydroxysaccharose) sind solche Unverträglichkeitsreaktionen selbst bei Dosierungen bis 1000 mg selten geworden. Dennoch entbindet dies nicht von der Pflicht, vor der Gabe von i. v. Eisen das Eisendefizit und die maximal benötigte Dosis genau zu berechnen. Patienten mit Allergien, Immunerkrankungen (Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis u. a.), Asthma, Ekzemen und atopischen Allergien in der Vorgeschichte haben jedoch weiterhin ein erhöhtes Risiko und sollten bei der i. v. Eisengabe engmaschig überwacht werden. Außerdem wird i. v. Eisen besser vertragen, wenn man es langsam injiziert oder über z. B. 30 min infundiert.

Internet-Links: www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie, www.nlm.nih.gov/medlineplus/anemia.html

Die **i. v. Substitution** mit Fe^{3+} sollte nur erfolgen, wenn die orale Gabe nicht möglich ist.

Nebenwirkungen sind Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle und anaphylaktischer Schock (selten), bei Überdosierung Fieber und Hypotonie.

► Klinischer Fall. Eine 42-jährige Frau leidet seit 6 Monaten zunehmend unter Nervosität, Schlafstörungen, Leistungsknick, fehlender Ausdauer beim Sport und erhöhter Reizbarkeit. Die Nägel würden brechen, die Mundwinkel seien immer wieder entzündet. Zudem sei sie auf ihre Blässe angesprochen worden. Die Regelblutungen seien unregelmäßiger und dauerten länger als früher. Die BSG beträgt 25/45 mm. Der Hb ist auf 10,3 g/dl (6,4 mmol/l) erniedrigt, MCV 68 fl, Leukozyten, Thrombozyten und Differenzialblutbild sind normal. Das Serumeisen beträgt 30 µg/dl, das Serumferritin 12 ng/ml. Die gynäkologische Abklärung ergibt einen Uterus myomatosus als Ursache der verstärkten und unregelmäßigen Blutungen. Unter einer oralen Eisensubstitution steigt der Hb nach 8 Wochen auf 12,3 g/dl (7,6 mmol/l).

► Klinischer Fall.

3.2.3 Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäuremangelanämie

Grundlagen: Vitamin B_{12} (Cobalamin) ist Kofaktor bei der Bereitstellung der für die DNA-Synthese essenziellen Tetrahydro**folsäure** (Tetrahydrofolat) und des für die Hämsynthese essenziellen Succinyl-CoA. Zum Stoffwechsel von Vitamin B12 bzw. Folsäure (S. 1158).

Epidemiologie: Ein klinisch unauffälliger Vitamin-B_{12}-Mangel ist in der Allgemeinbevölkerung häufig. Die Prävalenz liegt bei jüngeren Personen bei 5–7 %, bei über 65-Jährigen sogar bei 10–30 %. Nur ein kleiner Teil der Personen hat jedoch eine symptomatische Anämie. Folsäuremangel ist in Deutschland, nachdem Lebensmittel mit Folsäure angereichert werden, selten geworden.

Ätiologie: Zu den Ursachen des Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäuremangels s. Tab. **K-3.12**.

Pathogenese und Klinik: Die Hemmung der DNA-Synthese bei **Vitamin-B_{12}-** oder **Folsäuremangel beeinträchtigt** die Kernreifung und die **Zellteilung der erythropoetischen Zellen**, nicht so sehr die Hämoglobinsynthese.
Aufgrund der Proliferationsstörung gehen vermehrt Erythroblasten zugrunde (ineffektive Erythropoese). Deshalb ist die Zahl der Erythrozyten im peripheren Blut vermindert, ihr Durchmesser und ihr Hämoglobingehalt sind erhöht (Makrozytose, Hyperchromie). Zu **Symptomen der Anämie** (S. 1166).
Viele der unreifen Erythroblasten gehen im Knochenmark gleich wieder zugrunde und setzen Bilirubin frei. Unkonjugiertes Bilirubin kann im Blut erhöht sein. Durch die Kombination von anämischer Blässe und Bilirubineinlagerung in die Haut erscheint das **Hautkolorit strohgelb**. Die Skleren sind gelblich. Leber und Milz können etwas vergrößert sein.
Die **Proliferationsstörungen** betreffen **bei Vitamin-B_{12}- wie bei Folsäuremangel auch** die **Granulo- und Thrombozytenvorläufer** sowie die Zellen anderer, sich relativ schnell teilender Gewebe, z. B. der **Mund- und Darmschleimhaut**. So treten, u. U. lange vor den Blutbildveränderungen, Zungenbrennen infolge einer **Glossitis** – bei Vitamin-B_{12}-Mangel als Hunter-Glossitis bezeichnet (Abb. **K-3.2a**) – sowie **gastrointestinale Symptome** (z. B. Appetitlosigkeit, Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, Diarrhö) auf.

3.2.3 Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäuremangelanämie

Grundlagen: Vitamin B_{12} (Cobalamin) ist Kofaktor bei der Synthese von DNA (Bereitstellung von Tetrahydro**folsäure**) und Häm (S. 1158).

Epidemiologie: Ein klinisch unauffälliger Vitamin-B_{12}-Mangel ist nicht selten. Folsäuremangel ist durch die Anreicherung in Lebensmitteln selten.

Ätiologie: s. Tab. **K-3.12**.

Pathogenese und Klinik: Mangel an Vitamin B_{12} oder **Folsäure** führt v. a. zu einer **Störung der Erythroblastenreifung**, weniger der Hb-Synthese, und somit zu einer **makrozytären**, **hyperchromen Anämie**, s. Anämiesymptome (S. 1166). Die Erythropoese ist insbesondere bei Vitamin-B_{12}-Mangel ineffektiv, das **Hautkolorit** daher **strohgelb**. Leber und Milz können leicht vergrößert sein.

Die Reifungsstörung betrifft auch **Granulo-** und **Thrombopoese** und die Epithelien des **Verdauungstrakts**. Noch vor den Blutbildveränderungen können **Glossitis** (Abb. **K-3.2a**) und **gastrointestinale Symptome** auftreten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.12 Ursachen des Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäuremangels

Vitamin-B_{12}-Mangel	Folsäuremangel
ungenügende Zufuhr	
▪ streng vegetarische Kost (selten, da die Vit.-B_{12}-Speicherkapazität der Leber sehr groß ist), Alkoholabusus	▪ einseitige Ernährung, z. B. bei alten Menschen oder chronischem Alkoholabusus (außer Bier, denn Bier enthält Folsäure)
	physiologischer Mehrbedarf
	▪ Schwangerschaft, Wachstumsperiode (Kleinkinder, Jugendliche)
ungenügende Resorption	
▪ chronisch atrophische Gastritis (Autoimmungastritis, häufigste Ursache*) oder Magenresektion → Mangel an Intrinsic Factor → Vit.-B_{12}-Resorption unterbleibt	▪ Therapie mit Pyrimethamin, Phenytoin, Primidon, Einnahme oraler Kontrazeptiva → Hemmung der Folsäureresorption
▪ Blind-Loop-Syndrom (Darminhalt in Divertikeln u. a. Blindsäcken wird von Bakterien überwuchert), Fischbandwurmbefall → Konkurrenz um Vit. B_{12} bei der Resorption	
▪ Morbus Crohn, Morbus Whipple, Sprue, Dünndarmfisteln, -lymphome, Dünndarmresektion → Mangel an Resorptionsfläche	
▪ fehlende ileale Vit.-B_{12}-Rezeptoren (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom; selten)	
Stoffwechselstörung	
▪ Transcobalamin-II-Mangel oder -Defekt	▪ Therapie mit kompetitiven Inhibitoren der Dihydrofolat-Reduktase (Methotrexat, Trimethoprim) → Bereitstellung von Tetrahydrofolat beeinträchtigt
verminderte Speicherung	
▪ Leberzirrhose, Hepatom	

* Die Anämie infolge chronisch atrophischer Gastritis wird auch als **perniziöse Anämie**, **Perniziosa** (perniciosus, lat. = destruktiv, tödlich; die Anämie führte früher aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten meist zum Tode) oder **Morbus Biermer** bezeichnet. Häufig werden diese Begriffe aber auch ursachenunabhängig für die Vitamin-B_{12}-Mangelanämie verwendet.

Bei **Vitamin-B_{12}-Mangel** treten **Schäden der Myelinscheiden** v. a. der Hinter- und Seitenstränge, aber auch des Gehirns und peripherer Nerven auf (funikuläre Myelose, funikuläre Spinalerkrankung, unspezifische neurologische Veränderungen).

Bei **Vitamin-B_{12}-Mangel**, nicht aber bei Folsäuremangel, treten zudem **Schäden an den Myelinscheiden** v. a. der Hinter- und Seitenstränge, aber auch des Gehirns und peripherer Nerven auf (funikuläre Myelose funikuläre Spinalerkrankung, unspezifische neurologische Veränderungen). Sie können zu axonaler Degeneration führen. Eine mögliche Ursache ist die durch den B_{12}-Mangel bedingte Störung der Oxidation ungeradzahliger Fettsäuren in myelinproduzierenden Zellen.

▶ Merke.

▶ Merke. **Neurologische oder psychische Symptome** finden sich (u. U. lange vor Blutbildveränderungen) **nur bei Vitamin-B_{12}-, nicht bei Folsäuremangel**.

Sie äußern sich in symmetrischen, distal betonten **Sensibilitätsstörungen** oder Schmerzen, **besonders der Beine** mit **Ataxie**. Früh ist das **Vibrationsempfinden** an den Beinen **gestört**, später sind die Reflexe dort abgeschwächt. Evtl. besteht eine Paraspastik. Visusstörungen und psychische Symptome sind selten. Bei älteren Patienten leicht als Demenz verkannt.

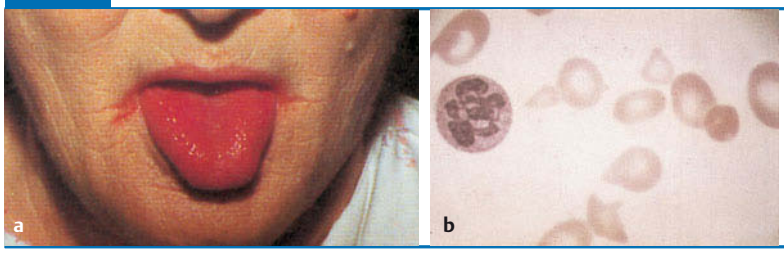
Neurologische Symptome sind symmetrische, distal betonte **Sensibilitätsstörungen** oder Schmerzen, **besonders der Beine,** mit rascher Ermüdbarkeit beim Gehen und **Gangunsicherheit**. Der Stimmgabeltest zeigt früh ein **gestörtes Vibrationsempfinden** (Hinterstrangdegeneration!) an den Beinen (Stimmgabeltest!). In ausgeprägten Fällen sind die Reflexe an den Beinen aufgehoben und es finden sich Zeichen der Seitenstrangdegeneration, d. h. der Pyramidenbahnschädigung (spastische Paraparese, positiver Babinski).
Depressive Symptome, Konzentrationsschwäche, selbst Psychosen sind beschrieben. **Bei älteren Patienten** kann ein Vitamin-B_{12}-(nicht jedoch der Folsäure-)Mangel, der sich mit allgemeiner Schwäche, Antriebslosigkeit und neurologischen Symptomen manifestiert, **fälschlich als Demenz** verkannt werden.
Zu **Folsäuremangel bei Schwangeren und Neuralrohrdefekten** bei Neugeborenen siehe Lehrbücher der Geburtshilfe.

Diagnostik: Das **Blutbild** zeigt bei beiden Mangelzuständen eine **makrozytäre hyperchrome Anämie**, der **Blutausstrich Megalozyten** und **hypersegmentierte Granulozyten** wie in Abb. **K-3.2b**.

Diagnostik: Die Diagnose der Anämie ergibt sich aus dem **Blutbild:** Die Hämoglobinkonzentration ist vermindert, **MCV und MCH** sind **erhöht** (MCV häufig 115–125 fl). Bei einem gleichzeitigen Eisenmangel kann die Makrozytose allerdings fehlen. Beim Vollbild der Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangelanämie besteht eine Granulo- und Thrombozytopenie.

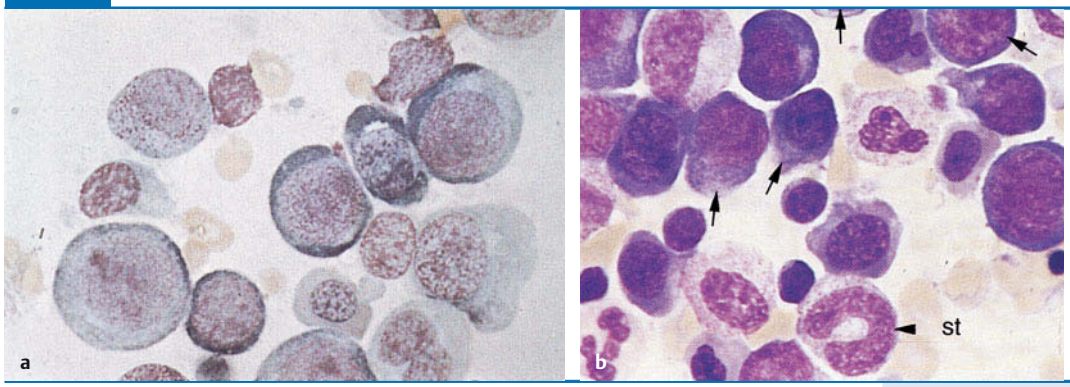
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.2 Zeichen des Vitamin-B_{12}-Mangels



a Hunter-Glossitis. Die glatte rote Zunge (Lackzunge) ist typisch für das Vollbild der Vitamin-B_{12}-Mangelanämie. (aus: Masuhr K. F., Neumann M.: Duale Reihe Neurologie, Thieme; 2013)
b Megalozyten und ein hypersegmentierter Granulozyt im Blutausstrich.

K-3.3 Knochenmarkbefund bei Folsäuremangel



a Megaloblasten.
b Zahlreiche Zellen erythropoetischer Vorstufen (charakteristisch sind Auflockerungen der Kernstruktur; →) und Riesenstabkernige mit Kernabschnürungen (►). (aus: Theml H., Diem H., Haferlach T.: Taschenatlas der Hämatologie, Thieme; 1991)

Der **Blutausstrich** zeigt bei beiden Anämieformen große, hyperchrome Erythrozyten (**Megalozyten**) und **hypersegmentierte Granulozyten** wie in Abb. **K-3.2b**. Die Retikulozytenzahl ist niedrig bis normal.

Die **Knochenmarkpunktion** ist immer zum Ausschluss eines MDS notwendig (Ausnahme: deutlich erniedrigte Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäurespiegel). Das **Knochenmark** zeigt bei Vitamin-B_{12}- wie bei Folsäuremangel große Erythroblasten, deren Zytoplasma reif erscheint, deren Kern jedoch dem unreifer Vorstufen gleicht (**Kern-Plasma-Reifungsdissoziation**).

Sie werden als **Megaloblasten** (Abb. **K-3.3a**) bezeichnet, und Anämien mit diesem Knochenmarkbefund werden als megaloblastäre Anämien zusammengefasst. Die Zellen der Granulo- und Thrombopoese zeigen ebenfalls Reifungsstörungen: Charakteristisch sind **Riesenstabkernige** (Abb. **K-3.3b**) und Riesenmetamyelozyten.

Die Knochenmarkpunktion ist immer zum Ausschluss eines MDS notwendig (Ausnahme: deutlich erniedrigte Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäurespiegel). Im **Knochenmark** finden sich große Erythroblasten mit **Kern-Plasma-Reifungsdissoziation** – sog. **Megaloblasten** – sowie **Riesenstabkernige** (Abb. **K-3.3a**).

► **Merke.** Durch Vitamin-B_{12}-Mangel bedingte megaloblastäre Veränderungen sind schon wenige Stunden nach parenteraler Vitamin-B_{12}-Gabe nicht mehr nachweisbar. Eine Knochenmarkuntersuchung ist deshalb nur vor Beginn der Substitutionstherapie sinnvoll!

► **Merke.**

Hinweise auf den zugrunde liegenden **Mangelzustand** geben

- die **Anamnese** (Tab. **K-3.12**) und der **körperliche Befund** (s. „Pathogenese und Klinik“).
- Bei **Vitamin-B_{12}-Mangel** ist wegen der ausgeprägten ineffektiven Erythropoese die Lactatdehydrogenase (**LDH**) regelmäßig **erhöht**, das unkonjugierte Bilirubin meist leicht, die BSG stark erhöht.

Klarheit bringt die Bestimmung des **Serum-Vitamin-B_{12}-Spiegels und des Folsäurespiegels im Serum oder** (besser) **in den Erythrozyten** (niedrige intraerythrozytäre Folsäurespiegel bestätigen, dass die Anämie durch den Folsäuremangel bedingt ist). Allerdings können die Serum-Vitamin-B_{12}-Spiegel schwanken und ein normaler Vitamin-B_{12}-Spiegel schließt einen Mangel **nie** aus. Bei klinisch starkem Verdacht auf Vitamin-B_{12}-Mangel, aber normalem B_{12}-Spiegel sollten zur Sicherheit immer Holotranscobalamin oder Methylmalonsäure bestimmt werden. Bei Vitamin-B_{12}-Mangel ist Holotranscobalamin im Serum vermindert, Methylmalonsäure erhöht. Bei Folsäuremangel ist nur Methylmalonsäure erhöht.

Hinweise auf den zugrunde liegenden **Mangelzustand** geben **Anamnese** (Tab. **K-3.12**) und **körperlicher Befund** (s. o.) sowie eine **erhöhte LDH** (Vit.-B_{12}-Mangel!).
Zum **Nachweis** bestimmt man **Vitamin B_{12} und Folsäure im Serum oder in den Erythrozyten**.
Sensitiver als die Vitamin-B_{12}-Bestimmung sind eine Verminderung von Holotranscobalamin und die Erhöhung von Methylmalonsäure. Bei Folsäuremangel ist nur Methylmalonsäure erhöht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Besteht ein Mangelzustand, muss die Ursache geklärt werden. Bei **niedrigem Vitamin-B_{12}-Serumspiegel** ist deshalb eine **Gastroskopie** zum Nachweis bzw. Ausschluss der chronisch-atrophischen Gastritis indiziert. Der **Schilling-Test** (Gabe von radioaktiv markiertem Vitamin-B_{12} und Messung der Radioaktivitätsausscheidung im Urin) ist heute verlassen.

Differenzialdiagnostisch sollte ggf. ein Blind-Loop-Syndrom, ein Fischbandwurmbefall oder eine Erkrankung des distalen Ileums erwogen werden (Tab. **K-3.12**).

Differenzialdiagnose: Sie umfasst myelodysplastische Syndrome (Knochenmarkuntersuchung!), die Einnahme von Zytostatika oder Virustatika und hämolytische Anämien.

Differenzialdiagnose: Andere, seltenere Ursachen einer makrozytären Anämie müssen ausgeschlossen werden:

- myelodysplastisches Syndrom (S. 1217): Abgrenzung mittels Knochenmarkuntersuchung (Befund s. Tab. **K-4.13**)
- Einnahme von Zytostatika oder Virustatika (Medikamentenanamnese!)
- hämolytische Anämien (durch die größeren Retikulozyten ist das MCV erhöht, aber meist nur leicht, Retikulozytenzahlbestimmung!).

Therapie: Wenn möglich, **muss** die **Ursache des Mangelzustands behoben** werden. Gleichzeitig wird das fehlende **Vitamin substituiert**.

Therapie: Wenn möglich, **muss** die **Ursache des Mangelzustands behoben** werden (z. B. intermittierende Antibiotikatherapie bei Vitamin-B_{12}-Mangel infolge Blind-Loop-Syndrom, Alkoholkarenz bei Folsäuremangel aufgrund von chronischem Alkoholabusus). Gleichzeitig wird der Mangelzustand durch **Vitaminsubstitution** beseitigt.

Bei **Vitamin-B_{12}-Mangel** wird **initial parenteral** (i. m.) **substituiert**, bis sich das Blutbild normalisiert (Auffüllung der Speicher).

Bei**Vitamin-B_{12}-Mangel** wird Vitamin B_{12}**initia**l immer **parenteral** (am besten i. m., aber auch i. v. möglich) **substituiert**, um die Speicher rasch aufzufüllen. Da der größte Teil der verabreichten Dosis wieder ausgeschieden wird, sind bis zur Normalisierung des Blutbildes bis zu 20 Injektionen notwendig (z. B. 100–1000 µg/d 1 Woche lang, dann 1 × wöchentlich).

► Merke.

► Merke. Die Initialbehandlung mit Multivitamintabletten ist ein Kunstfehler: Die Vitamin-B_{12}-Dosis in Multivitamintabletten ist zu gering, um den Mangelzustand zu beseitigen. Vitamin B_{12} in dieser Dosis beseitigt ggf. nur die Blutbildveränderungen. Die neurologischen Defekte aber bleiben bestehen und sind, da sich das Blutbild normalisiert hat, viel schwieriger abzuklären.

Nach Magenresektion oder bei chronischer Resorptionsstörung schließt sich eine **lebenslange Erhaltungstherapie** (i. m. oder im Einzelfall p. o.) an. Bei oraler Substitution sind Kontrollen des Serumspiegels indiziert.

Bei chronischer Resorptionsstörung (z. B. bei chronisch atrophischer Gastritis, nach Magenresektion) schließt sich eine **lebenslange Erhaltungstherapie** an. Vitamin B_{12} wird dabei in der Regel **i. m.** (z. B. 500 µg alle 1–3 Monate) appliziert (i. v. auch möglich). Die orale Substitution ist im Rahmen der Erhaltungstherapie (aber nicht bei der Initialbehandlung s. o.!) im Einzelfall möglich. Man gibt dann deutlich höhere Dosen (1000–2000 µg/d), denn Vitamin B_{12} wird auch bei Intrinsic-Factor-Mangel in geringen Mengen resorbiert. Bei oraler Substitution sollte gelegentlich der Vitamin-B_{12}-Serumspiegel kontrolliert werden.

Die **Wirksamkeit der Substitutionstherapie** belegt ein **Anstieg der Retikulozyten** nach 2–3 Tagen. Wegen der gesteigerten Erythropoese besteht ein Mehrbedarf an Eisen und Kalium.

Die **Wirksamkeit der parenteralen Substitutionstherapie** lässt sich bereits nach 2–3 Tagen am **Anstieg der Retikulozyten** ablesen, der nach etwa 1 Woche sein Maximum erreicht (sog. Retikulozytenkrise). Aufgrund der gesteigerten Erythropoese besteht ein Mehrbedarf an Eisen und Kalium. Zeichen eines sekundären Eisenmangels ist die Abnahme der Retikulozytenzahl 2–3 Wochen nach Beginn der Substitution. Dann muss Eisen, bei niedrigen Kaliumspiegeln Kalium, substituiert werden. Die komplette hämatologische Remission wird nach 1–2 Monaten parenteraler Substitution erreicht.

Die neurologischen Defizite bilden sich nur langsam und evtl. unvollständig zurück.

Im Gegensatz zu den hämatologischen Veränderungen bilden sich die neurologischen Defizite unter der Substitutionstherapie nur sehr langsam und evtl. unvollständig zurück.

Bei ausgeprägter B_{12}-Mangelanämie rasche Transfusionen vermeiden (Cave: kardiale Dekompensation)!

In der Regel sind die Patienten an den niedrigen Hb-Wert gut adaptiert und es reicht, wenn der Anstieg der Werte unter Vitamin-B_{12}-Substitution abgewartet wird. Erythrozytentransfusionen sollten vermieden oder nur ganz langsam gegeben werden. Aus ungeklärten Gründen sind Patienten mit ausgeprägter Vitamin-B_{12}-Mangelanämie sehr empfindlich gegenüber intravasalen Volumenveränderungen und können bei einer raschen Transfusion kardial dekompensieren, d. h. ein Lungenödem entwickeln.

Folsäuremangel wird durch **orale Substitution** beseitigt.

Folsäuremangel kann im Gegensatz zum B_{12}-Mangel durch **orale Folsäuresubstitution** (5–15 mg/d) binnen weniger Wochen beseitigt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Vor Beginn der Substitution muss ein begleitender Vitamin-B_{12}-Mangel ausgeschlossen werden, da Folsäure die Blutbildveränderungen beseitigt, aber keinen Einfluss auf die neurologische Symptomatik bei Vitamin-B_{12}-Mangel hat (s. o.).

▶ Merke.

▶ Klinischer Fall. Eine 85-jährige Patientin wird mit der Verdachtsdiagnose Leukämie vom Hausarzt eingewiesen. Die Patientin berichtet, sie fühle sich seit 3 Monaten zunehmend schwach. Der körperliche Befund ist, abgesehen von ausgeprägter Blässe und einer tastbaren Milz, unauffällig. Die Patientin ist untergewichtig, gibt jedoch an, ihr Gewicht sei unverändert, sie halte Diät. Der Hb beträgt 4,5 g/dl, die Leukozytenzahl 2000/µl, die Thrombozytenzahl 75 000/µl. Der Haemoccult-Test ist negativ. Die LDH ist erhöht (650 U/l), das Gesamtbilirubin auch (3 mg/dl).

Während zur Anhebung des sehr niedrigen Hb eine Bluttransfusion vorbereitet wird, schaut sich der behandelnde Arzt den Blutausstrich an. Megalozyten (MCV 119 fl) und einzelne hypersegmentierte Granulozyten fallen auf, aber keine abnormen granulozytären oder lymphozytären Vorstufen.

Die Transfusion wird nicht durchgeführt. Eine Knochenmarkzytologie zeigt Megaloblasten, Proerythroblasten und Zeichen gestörter Zellreifung. Der Vitamin-B_{12}-Spiegel im Serum beträgt 50 pg/ml (normal > 150 pg/ml), Holotranscobalamin ist deutlich vermindert, die Folsäure im Normbereich.

Es wird mit der Vitamin-B_{12}-Substitution (i. m.) begonnen. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 3-monatiger Therapie durch den Hausarzt hat sich das Blutbild normalisiert. Aufgrund der Grunderkrankung (Perniziosa) ist eine lebenslange Erhaltungstherapie indiziert.

▶ Klinischer Fall.

3.2.4 Sideroblastische Anämie

3.2.4 Sideroblastische Anämie

▶ Definition. Von einer sideroblastischen Anämie spricht man, wenn das Blutbild eine Anämie und der Knochenmarkbefund vermehrt eisenhaltige Erythroblasten (= Ringsideroblasten) zeigt.

▶ Definition.

Als sideroblastische Anämien bezeichnet man eine heterogene Gruppe von Anämien. Gemeinsames Kennzeichen ist der Nachweis von sog. Ringsideroblasten im Knochenmark. Zugrunde liegt eine **Störung der Eisenverwertung in der Hämoglobinsynthese**. Häufig sind ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder Alkohol (Fehlernährung des Alkoholikers, mögl. auch Antagonismus zu Pyridoxalphosphat) die Ursache. Es kann aber auch Folge einer Blei- oder Zinkvergiftung, eines Kupfer- oder Vitamin-B_6-Mangels oder einer Therapie mit Isoniazid (INH) oder Chloramphenicol sein. Bei der seltenen angeborenen, X-chromosomalen (betrifft somit nur Männer) sideroblastischen Anämie liegt eine Mutation – meist der erythrozytären Delta-Aminolävulinsäure-(δ-ALA)Synthetase – vor. Andere, noch seltenere Mutationen sind beschrieben. Für Details s. Kap. MDS (S. 1217) oder Lehrbücher der Hämatologie.

Bei der sideroblastischen Anämie ist die **Eisenverwertung in der Hämoglobinsynthese** gestört. Ursachen können sein: MDS oder Alkohol, auch Blei- oder Zinkvergiftung, Kupfer- oder Vitamin-B_6-Mangel, Isoniazid-Therapie, selten Mutation (z. B. der δ-ALA-Synthetase).

3.2.5 Renale Anämie

3.2.5 Renale Anämie

▶ Definition. Unter renaler Anämie versteht man eine Verminderung des Hb- oder Hkt-Wertes als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz. Dabei ist weitgehend gleichgültig, welche Nierenerkrankung der Niereninsuffizienz zugrunde liegt.

▶ Definition.

Epidemiologie: Dank der Fortschritte in der Dialysebehandlung leben immer mehr Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz länger. Entsprechend ist in den letzten Jahrzehnten die Zahl der Patienten mit renaler Anämie gestiegen.

Epidemiologie: Die Überlebenszeit der Patienten hat zugenommen, und mit ihr die Häufigkeit dieser Anämieform.

Pathogenese: Ursache der renalen Anämie ist die **verminderte Erythropoetinproduktion** der erkrankten Nieren. Wahrscheinlich bremsen zusätzliche Mechanismen (Urämietoxine, Entzündungen, Infekte) die Erythropoese, denn eine Steigerung der Dialysefrequenz verbessert das Ansprechen der Erythropoese auf Erythropoetin. Die toxische Wirkung von Urämiegiften führt zu einer **verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit**. Die Dialysetherapie geht zudem häufig mit **Eisenmangel** (chronischer Blutverlust und schlechtere Eisenresorption durch die Dialyse) und mit **Folsäuremangel** (Übertreten der Folsäure aus dem Serum in das Dialysat) einher.

Pathogenese: Ursächlich ist die **verminderte Erythropoetinproduktion** der erkrankten Nieren, toxische Urämiegifte **verkürzen** die **Erythrozytenüberlebenszeit**. Zudem kommt es als Folge der Dialysetherapie häufig zu **Eisen- und Folsäuremangel**.

Klinik: Im Vordergrund stehen die Symptome der Nierenerkrankung. Hinzu kommen Schwäche und Leistungsabfall als Folge der Anämie.

Klinik: Im Vordergrund stehen die Symptome der Nierenerkrankung und Leistungsabfall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Das **Blutbild** zeigt, sofern kein Eisenmangel besteht, eine **normochrome, normozytäre Anämie**. Die **Retikulozyten** sind **vermindert**. Manchmal finden sich Hämolysezeichen.

Diagnostik: Die Anamnese ergibt eine chronische Niereninsuffizienz. Das **Blutbild** zeigt, sofern kein Eisenmangel besteht, eine **normochrome, normozytäre Anämie** (bei Eisenmangel ist die Anämie hypochrom). Die **Retikulozytenzahl** ist **vermindert**. Die Schwere der Anämie korreliert mit der Höhe des Kreatininwertes.

► Merke.

► Merke. Eisen- und Folsäuremangel müssen ausgeschlossen werden (Bestimmung von Serumferritin, Serumeisen und Serumtransferrin bzw. des Folsäurespiegels im Serum).

Differenzialdiagnose: Auszuschließen ist eine gleichzeitige Beeinträchtigung der Nieren und der Hämatopoese durch LE, HUS, Bleiintoxikation oder Medikamente.

Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind Erkrankungen und Medikamente, die gleichzeitig die Nierenfunktion und die Blutbildung beeinträchtigen, wie Lupus erythematodes (LE), hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), Bleiintoxikation, Zytostatika (z. B. Cisplatin), Antibiotika (z. B. β-Laktam-Antibiotika) und Schmerzmittel (z. B. nonsteroidale Antiphlogistika). Es kann natürlich eine von der Nierenerkrankung unabhängige hämatologische Störung vorliegen (z. B. MDS).

Therapie: Therapie der Wahl ist die Gabe von rekombinantem **Erythropoetin** (rHuEPO), **pegyliertem Erythropoetin** oder von **Darbopoetin**. Sie beseitigen die renale Anämie. Relevante Nebenwirkungen sind **Blutdruckanstieg**, **Thromboseneigung** und selten eine **Pure Red Cell Aplasia** als Folge von **Anti-Erythropoetin-Antikörpern**.

Therapie: Therapie der Wahl ist die Applikation von gentechnisch gewonnenem, rekombinantem humanem **Erythropoetin** (rHuEPO; es gibt mehrere rekombinante Varianten: Epoetin α, β bis ω), von **pegyliertem Erythropoetin** (Handelsname: Mircera) oder von **Darbopoetin** (Handelsname: Aranesp), beides Erythropoetin-Analoga mit längerer Halbwertszeit. Sie beseitigen die renale Anämie. Die häufigste Nebenwirkung ist ein **Blutdruckanstieg**. Da Hämatokrit und Blutviskosität ansteigen, nehmen das **Thromboserisiko** und die Gerinnungsneigung des Blutes in den Dialysegeräten zu. In Einzelfällen wurde nach **Applikation von rHuEPO** das Auftreten von **Anti-Erythropoetin-Antikörpern** und als Folge davon eine **Pure Red Cell Aplasia** (S. 1184) beobachtet.

Eisen- oder Folsäuremangel muss beseitigt werden.

Beim hämodialysierten Patienten, und insbesondere bei unzureichender Ansprache auf Erythropoetin oder seine Analoga, muss ein Eisen- oder Folsäuremangel ausgeschlossen werden. Alle Patienten mit renaler Anämie, die mit einem Erythropoetin behandelt werden, sollten ausreichende Eisenspeicher haben (optimaler Ferritin-Wert 200–500 µg/ml). Wenn die Werte darunter liegen, sollten sie zusätzlich eine Eisensubstitution erhalten, um ein optimales Ansprechen auf Erythropoetin zu gewährleisten. Bluttransfusionen sollten auf ein Minimum reduziert werden (Hepatitisrisiko).

3.2.6 Hepatogene Anämie

3.2.6 Hepatogene Anämie

► Definition.

► Definition. Unter hepatogener Anämie versteht man eine Verminderung des Hb- oder Hkt-Wertes als Folge einer chronischen Lebererkrankung.

Ätiopathogenese: Pathomechanismen der Anämie sind

- **Blutverlust**, z. B. aus Ösophagusvarizen bei Leberzirrhose
- **Hämolyse:** Bei schweren Lebererkrankungen und Splenomegalie führen Veränderungen der Erythrozytenmembran zu verstärktem Erythrozytenabbau in der Milz.
- **verminderte Erythropoese** (relativer Erythropoetinmangel, Hemmung der Erythropoese durch Alkohol, Kofaktormangel, Virustatika).

Ätiopathogenese: Für die Anämie sind verschiedene Mechanismen verantwortlich:

- **Blutverlust:** Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt, z. B. aus Ösophagusvarizen bei Leberzirrhose
- **Hämolyse:** Bei schweren Lebererkrankungen (z. B. alkoholtoxischem Leberschaden) verändert sich die Zusammensetzung der Erythrozytenmembran (Cholesterin ↑, Phospholipide ↓). Deshalb sind die Erythrozyten schlecht verformbar und werden in der Milz abgebaut. Hinzu kommt, dass bei vielen Lebererkrankungen die Milz ohnehin vergrößert ist, was die Hämolyse verstärkt.
- **verminderte Erythropoese:** Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist auch die Nierenfunktion eingeschränkt, s. hepatorenales Syndrom (S. 649). Der Erythropoetinspiegel ist deshalb weniger hoch, als es der Schweregrad der Anämie erwarten lässt. Dazu kommen weitere, die Erythropoese hemmende Einflüsse (Alkoholtoxizität, Folsäure-, Vitamin-B_{12}-, Eisenmangel infolge Fehlernährung, Virustatika bei chronischer Virushepatitis).

Klinik: Im Vordergrund stehen die Symptome der Lebererkrankung und Leistungsabfall. Bei Alkoholismus selten **Zieve-Syndrom** (S. 632): Ikterus, Hyperlipidämie, Hämolyse. Typisch sind Oberbauchschmerzen.

Klinik: Das klinische Bild wird von der Lebererkrankung bestimmt (z. B. Palmarerythem, Abdominalglatze, Spider naevi [Naevus araneus]). Hinzu kommt eine zunehmende Schwäche als Folge der Anämie. Eine begleitende Thrombozytopenie und Gerinnungsfaktorveränderungen können die Blutungsneigung verstärken. Das **Zieve-Syndrom** (S. 632) ist ein spezielles klinisches Bild bei chronischem Alkoholabusus und beschreibt die Kombination von **Ikterus, Hyperlipidämie** und **Hämolyse**. Charakteristisch sind Oberbauchschmerzen. Die Hämolyse bessert sich bei Alkoholabstinenz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ **Merke.** Der chronisch Leberkranke hat selten einen Hb-Wert < 8–9 g/dl. Bei einem Hb < 8 g/dl muss deshalb von einer Blutung in den Gastrointestinaltrakt (z. B. aus Ösophagusvarizen) ausgegangen und eine Endoskopie durchgeführt werden.

▶ Merke.

Therapie: Bei akuter Blutung gibt man Erythrozytenkonzentrate. Häufig liegt auch eine Gerinnungsstörung vor, dann müssen evtl. Gerinnungsfaktoren substituiert werden. Bei chronischer Lebererkrankung sind häufig die Thrombozyten erniedrigt, meist aber nur in einen Bereich von 50 000–100 000/µl, sodass man in der Regel auf eine Thrombozytengabe verzichten kann.

Therapie: Bei akuter Blutung muss transfundiert werden.

Alle anderen Formen der hepatogenen Anämie entwickeln sich langsam, sodass der Organismus Zeit zur Adaptation hat. Nur bei starken Beschwerden (z. B. Angina pectoris, Atemnot, ausgeprägte Schwäche) sollte eine Auftransfusion bis zu einem Hb-Wert von 10–11 g/dl erfolgen. Die Splenektomie ist nur bei ausgeprägter Hämolyse oder Thrombozytopenie indiziert.

Bei chronischer Blutung wird nur bei ausgeprägten Anämiesymptomen transfundiert. Splenektomie ist nur bei starker Hämolyse oder Thrombozytopenie indiziert.

3.2.7 Entzündungs- oder Tumoranämie

3.2.7 Entzündungs- oder Tumoranämie

▶ **Definition.** Als Entzündungs- oder Tumoranämie (engl. anemia of chronic disease) bezeichnet man eine Anämie, die im Zusammenhang mit einer chronischen Entzündung infektiöser oder nicht infektiöser Genese oder einem Tumor auftritt.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Entzündungs- oder Tumoranämie ist nach dem Eisenmangel die zweithäufigste Anämieform.

Epidemiologie: zweithäufigste Anämieform.

Ätiopathogenese: Im Rahmen von Entzündungen oder Tumorerkrankungen (Tab. **K-3.13**) setzen Zellen des Immunsystems **Zytokine** (z. B. IL-6) frei, die in der Leber die Produktion und Sekretion des Akut-Phase-Proteins **Hepcidin** stimulieren. Hepcidin **hemmt** die intestinale **Eisenresorption und** die **Freisetzung von Speichereisen** aus dem monozytären Phagozytensystem (MPS, älterer Ausdruck: retikuloendotheliales System – RES) (s. Abb. **K-1.4b**). Infolgedessen sinkt der Serumeisenspiegel und es steht weniger Eisen für die Erythropoese zur Verfügung. Hinzu kommt ein **vermindertes Ansprechen der Erythroblasten auf Erythropoetin**. Bei Prozessen im Gastrointestinaltrakt, die mit **Blutverlust** einhergehen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, kolorektales Karzinom), kann ein echter Eisenmangel noch dazukommen.

Ätiopathogenese: Im Rahmen der Grunderkrankung (Tab. **K-3.13**) freigesetzte **Zytokine** steigern die **Hepcidin**sekretion der Leber. Hepcidin **hemmt** die intestinale **Eisenresorption** und die **Freisetzung aus den Speichern** des RES. Zudem ist das **Ansprechen der Erythroblasten auf Erythropoetin vermindert**. Wenn die Grunderkrankung Blutungen verursacht, kann ein Eisenmangel noch hinzukommen.

K-3.13 Die häufigsten Ursachen der Entzündungs- oder Tumoranämie

K-3.13

Ursachen	Beispiele
chronische Infektion	Tuberkulose, subakute Endokarditis, Osteomyelitis, Lungenabszess, Aids
chronische nicht infektiöse Entzündung	rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Riesenzellarteriitis, Sarkoidose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Tumorerkrankung	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Morbus Hodgkin u. a.

Klinik: Führend sind die Symptome der Grunderkrankung (z. B. subfebrile Temperaturen bei Tuberkulose, undulierendes Fieber bei Morbus Hodgkin). Die Anämie verstärkt die bereits bestehende Leistungsminderung und Schwäche.

Klinik: Es finden sich die Symptome des Grundleidens und ein ausgeprägter, durch die Anämie verstärkter Leistungsabfall.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das **Blutbild** zeigt zu Beginn der chronischen Erkrankung eine normochrome, normozytäre, im weiteren Verlauf eine hypochrome, mikrozytäre Anämie. Der Hb-Wert liegt normalerweise nicht unter 9 g/dl (außer wenn zusätzlich eine Blutung besteht). Die **Retikulozytenzahl** ist nicht erhöht (verminderte Erythropoese!). Im Unterschied zur Differenzialdiagnose Eisenmangelanämie sind **Serumeisen** und **-transferrin vermindert**, das **Serumferritin** ist **erhöht**, die Serumkonzentration der **löslichen Transferrinrezeptoren** ist nicht erhöht. Ein erhöhter löslicher Transferrinrezeptor bei einer Entzündungsanämie weist auf einen zusätzlichen echten Eisenmangel hin.
Häufig wird eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Charakteristisch ist eine verminderte Erythropoese, während die Granulopoese betont ist (Entzündung!). Bei eindeutiger klinischer Situation kann jedoch auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden.

Diagnostik und Differenzialdiagnose:
Das **Blutbild** zeigt zunächst eine normochrome, später eine hypochrome Anämie. Die **Retikulozytenzahl** ist nicht erhöht. Im Unterschied zur Eisenmangelanämie ist das **Serumeisen vermindert**, das **Serumferritin erhöht**. Der **lösliche Transferrinrezeptor** ist nicht erhöht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Bei jeder normo- bis hypochromen Anämie mit niedrigem Serumeisen und hohem Serumferritin sollte eine entzündliche oder Tumorerkrankung ausgeschlossen werden.

Therapie: Entscheidend ist die Behandlung des Grundleidens. Bluttransfusion nur bei ausgeprägten Symptomen. Bei Anämie nach Chemotherapie kann Erythropoetin verabreicht werden.

Therapie: Entscheidend ist die Behandlung der Grunderkrankung. Da sich die Anämie langsam entwickelt, haben die Patienten meist kaum Beschwerden. Nur bei ausgeprägten Symptomen (z. B. Angina pectoris, Atemnot) sollte man eine Bluttransfusion erwägen. Die Gabe von oralem oder intravenösem Eisen ist bei der chronischen Entzündungsanämie nicht sinnvoll, es belastet den Magen, wird schlecht resorbiert und führt nur zur Eisenakkumulation in den Speichern. Die Ausnahme stellt hier die kombinierte Eisen- und Erythropoetingabe im Rahmen der chemotherapieassoziierten Anämie dar.

► Merke.

► Merke. Die alleinige Eisensubstitution bei Krebskranken ist eine sinnlose Maßnahme, weil nur selten ein echter Eisenmangel vorliegt. Der Patient hat davon eigentlich nur Beschwerden (Appetitlosigkeit). Meist ist nämlich nur das Serumeisen niedrig, Ferritin aber hoch, als Zeichen der „anemia of chronic disease". Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder Erythropoetin dagegen führt oft zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens. Nur bei Tumorpatienten mit chemotherapieinduzierter Anämie kann die Kombination von Erythropoetin und intravenöser Eisensubstitution sinnvoll sein.

► Klinischer Fall.

► Klinischer Fall. Eine 85-Jährige, allein lebend, wird vom Hausarzt wegen leichter Anämie seit 1 Jahr mit einem Eisenpräparat behandelt. In diesem Zeitraum hat sie 3 kg abgenommen – wegen Appetitmangels esse sie wenig. Wegen des Verdachts einer Altersdepression verschreibt der Hausarzt zusätzlich ein Antidepressivum. Dann berichtet die Patientin, ihr Stuhlgang sei dunkel. Zum Ausschluss einer gastrointestinalen Blutung wird sie stationär aufgenommen. Der Stuhl ist dunkel, aber die Haemoccult-Tests sind negativ. Der Hb liegt bei 11,5 g/dl, das MCV bei 80 fl, Serumeisen und Transferrin sind erniedrigt. Das Serumferritin ist jedoch mit 250 µg/l erhöht. Die Patientin wird trotzdem gastroenterologisch untersucht, es findet sich ein Non-Hodgkin-Lymphom niedriger Malignität in der Magenschleimhaut. Die Stuhlverfärbung ist demnach auf das Eisenpräparat zurückzuführen und es besteht keine Blutungs-, sondern eine tumorassoziierte Anämie. Die Patientin lehnt eine Therapie ab und wird vom Hausarzt weiter betreut. Sie verstirbt 6 Monate später an einer Lungenembolie.

3.2.8 Aplastische Anämie

3.2.8 Aplastische Anämie

► Definition.

► Definition. Von aplastischer Anämie (ältere Bezeichung: Panmyelophthise, Panmyelopathie) spricht man bei Vorliegen einer Bi- oder Trizytopenie (Anämie und/oder Leuko- und/oder Thrombozytopenie), die durch eine Hypo- oder Aplasie des Knochenmarks bedingt ist.
Eine Knochenmarkhypo- oder -aplasie nach Chemotherapie oder Bestrahlung hat eine unterschiedliche Pathophysiologie und wird nicht als aplastische Anämie im engeren Sinne verstanden.

Epidemiologie: seltene Anämieform.

Epidemiologie: Die aplastische Anämie ist selten (Häufigkeit 1 : 500 000).

Ätiopathogenese: Über 80 % der Fälle sind idiopathisch, in 10 % sind Viren, in 5 % Medikamente oder Chemikalien die Auslöser. Zu weiteren Ursachen s. Tab. **K-3.14**. Angeborene Formen (z. B. Fanconi-Anämie) sind ebenfalls selten.

Ätiopathogenese: In über 80 % der Fälle lässt sich keine Ursache der Knochenmarkinsuffizienz ermitteln (idiopathische Form). In 10 % der Fälle ist eine Virusinfektion, in 5 % Medikamenten- oder Chemikalienexposition der Auslöser. Zu weiteren Ursachen erworbener aplastischer Anämien s. Tab. **K-3.14**. Angeborene Formen (Fanconi-, Blackfan-Diamond-Anämie) sind selten. Als Pathomechanismus der idiopathischen und der meisten erworbenen Fälle vermutet man eine fehlgesteuerte Immunreaktion von T-Lymphozyten gegen hämatopoetische Stammzellen.

K-3.14 Ursachen erworbener aplastischer Anämien

- idiopathisch
- angeboren (z. B. Fanconi-Anämie, selten)
- Virusinfekte (HBV, HCV, CMV, EBV, Parvovirus B19, HIV)
- Medikamente, dosisabhängig oder idiosynkratisch
- erworbene Genmutation, z. B. paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie = PNH (S. 1187)
- Chemikalien (Benzol), Insektizide (DDT)
- Schwermetalle (Gold- und Quecksilberverbindungen)
- Schwangerschaft (selten)
- Thymom (selten)
- radioaktive Strahlung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Die kurzlebigen Granulozyten und Thrombozyten verschwinden als Erste, die Folge sind Infektionen und Blutungen. Erst später treten Symptome der Anämie (S. 1166) auf. Hepatosplenomegalie und Lymphknotenvergrößerung sind nicht typisch und sprechen eher gegen eine aplastische Anämie.

Klinik: Leuko- und Thrombozytenschwund führen zu Infektionen und Blutungen, später kommen Anämiesymptome hinzu.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das **Blutbild** zeigt eine Bi- oder Trizytopenie; die **Retikulozytenzahl** ist vermindert. Nach der Zellzahl unterscheidet man 3 Schweregrade (Tab. **K-3.15**). Eine Leukozytopenie beruht primär auf einer Verminderung der neutrophilen Granulozyten, nur in schweren Fällen tritt eine Mono- und Lymphozytopenie hinzu. Der **Blutausstrich** zeigt keine atypischen Zellen (Abgrenzung zur Leukämie).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Das **Blutbild** zeigt eine Bi- oder Trizytopenie; die **Retikulozytenzahl** ist vermindert (Tab. **K-3.15**). Der **Blutausstrich** ist frei von atypischen Zellen (Abgrenzung zur Leukämie).

K-3.15 Schweregrade der aplastischen Anämie

K-3.15

Schweregrad	Neutrophile	Thrombozyten	Retikulozyten
mäßig schwere aplastische Anämie (nSAA)	> 500/µl	> 20 000/µl	> 20 000/µl
schwere aplastische Anämie (SAA)	< 500/µl	< 20 000/µl	< 20 000/µl
sehr schwere aplastische Anämie (vSAA)	< 200/µl	< 20 000/µl	< 20 000/µl

Die durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine auf Granulozyten und Erythrozyten, **ggf.** auch Retikulozyten und Monozyten dient zur Erkennung evtl. Übergangsformen zur paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie.
Telomerlängenuntersuchungen (z. B. mittels Flow-FISH-Technik) dienen gerade bei jüngeren Patienten zur Abgrenzung angeborener Formen des Knochenmarksversagens.
Die **Knochenmarkzytologie und -histologie** ergibt ein zellarmes, **„leeres" Knochenmark:** Nur Plasmazellen, Mastzellen und einige Lymphozyten sind übrig. Vitamin- und Eisenmangel, hypoplastische Leukämieformen (bis zu ⅓ der Leukämien beginnen mit einem panzytopenischen peripheren Blutbild) und MDS müssen ausgeschlossen werden. Beim MDS kann das Knochenmark selten auch einmal hypoplastisch sein. Zytogenetische Veränderungen sprechen dann für ein MDS und gegen eine aplastische Anämie. Eine Haarzell-Leukämie, die häufig mit einer Panzytopenie im peripheren Blut auftritt, wird durch die Knochenmarkpunktion rasch erkannt.
Weiterhin sind notwendig: **Serologie** zum Ausschluss von Virusinfektionen (s. Tab. **K-3.14**), Bestimmung der **LDH** (bei aplastischer Anämie im Gegensatz zur PNH nicht erhöht) und der **antinukleären Antikörper** (Lupus erythematodes?), **Röntgen-** oder **CT-Thorax** (Thymom?) und **Abdomensonografie** (Hypersplenismus?), Ausschluss Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel.

Die **Knochenmarkzytologie und -histologie** ergibt ein zellarmes, **„leeres" Knochenmark** und erlaubt den Ausschluss von Vitamin- und Eisenmangel, hypoplastischer Leukämie, MDS und Haarzell-Leukämie.

Darüber hinaus sind Virusserologie (Tab. **K-3.14**), die Bestimmung von **LDH** und **ANA**, ein **Röntgen-** oder **CT-Thorax** und eine **Abdomensonografie** nötig.

Therapie: Die Indikation zur Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten richtet sich nach der Schwere der Anämie und den Blutungssymptomen. Blutprodukte sollten vor der Transfusion bestrahlt werden. Bei niedrigen Granulozytenzahlen sind Infektionsprophylaxe (strenge Einhaltung der Hygienemaßnahmen, Isolation) und -therapie essenziell.
Unter der Vorstellung, dass zumindest die idiopathische Form immunvermittelt ist, wird mit einer Tripeltherapie (Antithymozytenglobulin [ATG] + Ciclosporin A + Kortikosteroide) in 60–80 % der Fälle eine deutliche Besserung erreicht. Es scheint, dass Antithymozytenglobulin vom Pferd dem ähnlichen Präparat vom Kaninchen überlegen ist. Die Gabe von ATG sollte immer mit Steroiden begleitet werden, um Infusionsreaktionen zu minimieren.
Bei Rezidiven und besonders bei jungen Patienten (< 40 J.) mit schweren Verlaufsformen muss frühzeitig eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Die Effektivität von Erythropoetin und Granulozyten-Wachstumsfaktoren ist umstritten. Der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist Eltrombopag erreicht bei einigen Patienten mit refraktärer AA eine deutliche Besserung der Blutwerte. Bei aplastischer Anämie infolge einer Parvovirusinfektion können Immunglobulininfusionen hilfreich sein.

Therapie: Transfusion je nach Schweregrad und Symptomatik. Bei niedrigen Granulozytenzahlen sind Infektionsprophylaxe und -therapie essenziell.
Die idiopathische Form wird mit Antithymozytenglobulin + Ciclosporin A + Steroiden behandelt. Bei schweren Verläufen muss eine Stammzelltransplantation erwogen werden. Bei therapierefraktärer AA kann auch Eltrombopag probiert werden. Bei Parvovirusinfektion Immunglobulininfusionen.

Prognose: Die Prognose der nur supportiv behandelten Patienten ist schlecht. Patienten mit aplastischer Anämie haben nach immunsuppressiver Therapie oder nach Stammzelltransplantation ein erhöhtes Risiko, eine AML oder ein MDS zu entwickeln.

Die **Prognose** ist bei rein supportiver Therapie schlecht. Nach Immunsuppression oder Transplantation sind das Leukämie- und MDS-Risiko erhöht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.2.9 Pure Red Cell Aplasia und amegakaryozytäre Thrombozytopenie

Eine selektive Aplasie der Erythropoese (**Pure Red Cell Aplasia**) kann bei Kollagenosen, Lymphomen, MDS, Thymom und bei chronischen Hämolysen mit gleichzeitiger Parvovirus-B19-Infektion auftreten.
Die seltene **amegakaryozytäre Thrombozytopenie** ist eine selektive Aplasie der Thrombopoese.

3.2.9 Pure Red Cell Aplasia und amegakaryozytäre Thrombozytopenie

Eine selektive Aplasie der erythropoetischen Vorläuferzellen wird als **Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastophthise)** bezeichnet. Die angeborene Form (Blackfan-Diamond-Anämie) ist selten und tritt bei Kindern auf. Häufig sind sekundäre Formen im Rahmen von Kollagenosen, Lymphomerkrankungen, myelodysplastischen Syndromen, bei einem Thymom oder ausgelöst durch Medikamente oder Toxine. Bei vielen Patienten bleibt die Ursache unklar. Man vermutet eine Immunreaktion gegen Stammzellen der Erythropoese. Bei chronischen Hämolysen, z. B. bei Sphärozytose, Sichelzellkrankheit oder Thalassämie, die mit einer kompensatorisch gesteigerten Erythropoese einhergehen, führt eine Parvovirus-B19-Infektion zu einer schweren PRCA. Zur Therapie siehe Lehrbücher der Hämatologie.
Die sehr seltene **amegakaryozytäre Thrombozytopenie** ist durch ein selektives Fehlen der Megakaryozyten gekennzeichnet. Auch hier wird eine Immunreaktion gegen die Stammzellen der Thrombopoese vermutet.

3.2.10 Hämolytische Anämien

Übersicht

▶ Definition.

3.2.10 Hämolytische Anämien

Übersicht

▶ Definition. Unter **Hämolyse** versteht man den vorzeitigen Abbau oder die intravasale Zerstörung von Erythrozyten. Gleicht die kompensatorisch gesteigerte Erythropoese den Erythrozytenverlust aus, liegt der Hb- bzw. Hkt-Wert also im Normbereich, spricht man von **kompensierter Hämolyse**. Übersteigt die Zahl der zugrunde gegangenen die der neu gebildeten Erythrozyten, sinkt der Hb- bzw. Hkt-Wert unter die Norm und es liegt eine **hämolytische Anämie** vor.

Einteilung: Man unterscheidet **korpuskuläre** und **extrakorpuskuläre** hämolytische Anämien (Tab. **K-3.16**).

Einteilung: Je nachdem, ob der Auslöser der Hämolyse im Erythrozyten oder außerhalb davon zu finden ist, unterscheidet man **korpuskuläre** und **extrakorpuskuläre** hämolytische Anämien (Tab. **K-3.16**).

K-3.16 Einteilung der hämolytischen Anämien

korpuskuläre hämolytische Anämien (meist angeboren)	extrakorpuskuläre hämolytische Anämien (stets erworben)
Anomalien der Erythrozytenmembran ▪ hereditäre Sphärozytose ▪ hereditäre Elliptozytose ▪ PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (erworben)	**Immunhämolyse** ▪ **autoimmunhämolytische Anämien** (AIHA): Wärme-, Kälte- oder bithermische Auto-Antikörper richten sich gegen Antigene eigener Erythrozyten ▪ **alloimmunhämolytische Anämien:** Antikörper richten sich gegen Antigene fremder Erythrozyten. Beispiele: hämolytische Transfusionsreaktion, fetale Erythroblastose bei Rh- oder AB0-Inkompatibilität, Anämie nach Organtransplantation ▪ **medikamentös induzierte immunhämolytische Anämie** (S. 1199): man unterscheidet: – Methyldopa-Typ – Immunkomplex-Typ (viele Medikamente) – Hapten-Typ (z. B. Penicillin)
Enzymdefekte der Erythrozyten* (angeboren) ▪ Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ▪ Pyruvatkinasemangel	**toxische Hämolyse (dosisabhängig)** ▪ **Medikamente**, z. B. Sulfonamide ▪ **Toxine/Erreger**, z. B. Schlangengifte, Malariaerreger (Plasmodium)
angeborene Hämoglobinopathien ▪ **Synthese abnormer Hämoglobine (qualitative Hämoglobinopathie)*:** – Sichelzellkrankheit (Synthese von HbS) – Hämoglobin-C-Krankheit (Synthese von HbC) ▪ **verminderte Synthese normaler Hämoglobine (quantitative Hämoglobinopathie):** Thalassämien	**mechanische Hämolyse** ▪ Marschhämoglobinurie ▪ Hämolyse nach Herzklappenersatz ▪ mikroangiopathische Anämien (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura = TTP, hämolytisch-urämisches Syndrom = HUS) ▪ disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) **Hypersplenismus** ▪ Splenomegalie (Folge portaler Hypertension, einer Entzündung, Stoffwechselerkrankung oder einer malignen Erkrankung hämatopoetischer Zellreihen) führt zu einer Zunahme der Blutfilterung in der Milz und somit zu verstärktem Erythrozytenabbau.

* Aufgeführt sind die häufigsten Enzymdefekte bzw. abnormen Hämoglobine.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik und Diagnostik: Allgemeine physische und laborchemische Zeichen der **chronischen Hämolyse** sind in Tab. **K-3.17** aufgeführt. Bei einigen Formen der hämolytischen Anämie führen akute Allgemeininfektionen zu einer Exazerbation der chronischen Hämolyse (**hämolytische Krise**). Diese ist meist bedingt durch intravasale Hämolyse, selten durch akute Zunahme der Milzgröße. Bei starker Hämoglobinurie droht Nierenversagen.

Klinik und Diagnostik: Zeichen der **chronischen Hämolyse** zeigt Tab. **K-3.17**. Bei manchen hämolytischen Anämien lösen systemische Infektionen **hämolytische Krisen** aus. Bei starker Hämoglobinurie droht Nierenversagen.

K-3.17 Allgemeine laborchemische Zeichen der Hämolyse

- normochrome Anämie (MCH 28–33 pg)
- indirektes (= unkonjugiertes) und Gesamtbilirubin im Serum erhöht, konjugiertes Bilirubin normal
- Haptoglobin erniedrigt (< 100 mg/dl)
- LDH i. S. deutlich erhöht (> 250 U/l)
- Erythrozytenüberlebenszeit verkürzt
- freies Hb i. S. erhöht, Hämoglobinurie (fakultativ)
- Retikulozytenzahl erhöht
- hyperregeneratorisches Knochenmark mit gesteigerter Erythropoese
- Größen- und Formveränderungen der Erythrozyten im Ausstrich (abhängig von der jeweiligen Diagnose)
- bei Immunhämolyse häufig positiver Coombs-Test (direkt und indirekt), bei anderen Formen negativer Test

K-3.17

Die Infektion mit Parvovirus B19 (Ringelröteln) löst bei Patienten mit chronischer Hämolyse (deren Erythropoese also ständig kompensatorisch gesteigert ist, z. B. Kugelzellenanämie) eine **aplastische Krise** aus, da sie die Erythropoese vorübergehend (5–10 Tage) hemmt. Wegweisend ist das Absinken der Retikulozytenzahl (bis auf Null).

Die Parvovirus-B19-Infektion löst bei chronischer Hämolyse durch zusätzliche Hemmung der Erythropoese eine **aplastische Krise** aus (Retikulozyten ↓).

► Merke. Wichtige diagnostische Mittel zur **Klärung der Ursache der Hämolyse** sind

- Anamnese: Vorerkrankungen (z. B. Gallen- [Bilirubin-]steine bei chronischer Hämolyse, Infektion)? Familien- und Medikamentenanamnese, Auslandsaufenthalt (Infektion?), Ernährung (Favabohnen?)
- Blutausstrich (S. 1160): Erythrozytenmorphologie.

Je nach der sich hieraus ergebenden Verdachtsdiagnose schließen sich weiterführende Untersuchungen an, z. B. direkter Coombs-Test (S. 1197), bei V. a. immunhämolytische Anämie, Hb-Elektrophorese bei V. a. Hämoglobinsynthesestörung).

► Merke.

Therapie: Diese ist abhängig von der Art des zellulären Defektes (s. Krankheitsbilder).

Therapie: s. Krankheitsbilder.

Hereditäre Sphärozytose

► Synonym. Kugelzellenanämie

Hereditäre Sphärozytose

► Synonym.

Epidemiologie: Die hereditäre Sphärozytose ist die häufigste angeborene hämolytische Anämie in Europa und Nordamerika (Prävalenz 1 : 2000).

Epidemiologie: Häufigste angeborene hämolytische Anämie in Europa.

Ätiopathogenese: Die **Verankerung des Zytoskeletts in der Erythrozytenmembran** ist **gestört**, weil das Gen eines der verantwortlichen Proteine (α- oder β-Spektrin, Ankyrin, Proteinbande 3 oder Protein 4.2 u. a. bisher nicht definierte Gendefekte) eine Mutation aufweist. Dies führt zu Na^+- und Wassereinstrom (**verminderte osmotische Resistenz**). Die kugelförmigen Erythrozyten (= **Sphärozyten**) sind **kaum verformbar** und werden deshalb in der Milz verstärkt abgebaut. Der Erbgang ist meist autosomal-dominant, es gibt aber auch autosomal-rezessive Fälle und natürlich Neumutationen.

Ätiopathogenese: Mangelnde Verankerung des Zytoskeletts in der Erythrozytenmembran (durch Gendefekt) bedingt eine **verminderte osmotische Resistenz** der Erythrozyten. Diese **Sphärozyten** sind **rigide** und werden in der Milz abgebaut.

Klinik: Meist besteht eine mittelgradige Anämie, die im Jugendalter aufgrund von ungewöhnlicher **Blässe**, **Ikterus**, **Splenomegalie** oder – seltener – **Gallensteinen** (vermehrte Bilirubinausscheidung mit der Galle!) festgestellt wird. Eine schwere Anämie äußert sich durch ausgeprägten Icterus neonatorum und geht, wenn sie nicht behandelt wird, mit körperlicher und geistiger Retardierung (sog. **lienaler Infantilismus**) sowie **konstitutionellen Anomalien** einher (z. B. Turm- oder Rundschädel, Spitzbogengaumen, Finger- und Fußanomalien). Gelegentlich sieht

Klinik: Typische Symptome sind **Blässe**, **Ikterus**, **Splenomegalie**, evtl. **Gallensteine** bereits im Jugendalter. Eine unbehandelte schwere Anämie hat Retardierung (sog. **lienaler Infantilismus**) und **konstitutionelle Anomalien** zur Folge. Infektionen triggern **hämolytische** oder **aplastische Krisen** (S. 1185).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

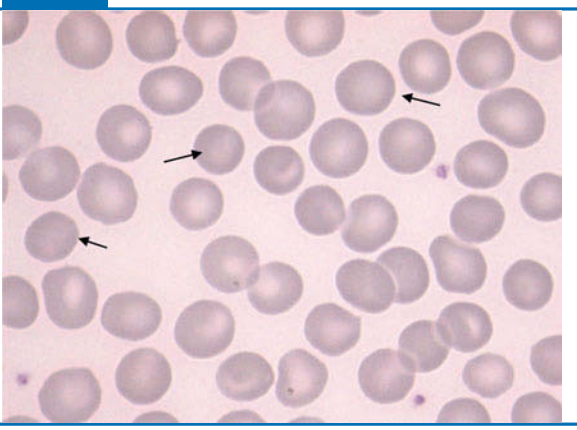
tionen an den Unterschenkeln. Infektionen (z. B. Parvo B19) können **hämolytische** oder **aplastische Krisen** (S. 1185) auslösen.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die **Familienanamnese** ist i. d. R. **positiv**. Im **Blutausstrich** finden sich **Mikrosphärozyten** (Abb. **K-3.4**). Die Abgrenzung zu AIHA (ebenfalls Kugelzellen!) gelingt mittels direktem Coombs-Test. Das **Blutbild** zeigt typischerweise ein **erhöhtes MCHC** (MCV ↓).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Im Unterschied zu anderen mit Splenomegalie einhergehenden Anämieformen (hepatogene Anämie, Anämie bei Lymphom oder myeloproliferativen Neoplasien [MPN]) ist die **Familienanamnese** i. d. R. **positiv** (s. o.). Der **Blutausstrich** zeigt neben normalen Erythrozyten einen variablen Anteil (häufig < 10 %, gelegentlich aber auch bis 50 %) kleiner, kugelförmiger, hämoglobinreicher Erythrozyten ohne zentrale Aufhellung (**Mikrosphärozyten**, Abb. **K-3.4**). Kugelzellen kommen auch bei autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA) vor; die Abgrenzung gelingt mittels direktem Coombs-Test (bei hereditärer Sphärozytose negativ). Das **Blutbild** zeigt ein vermindertes MCV und als sehr krankheitsspezifischen Befund ein **erhöhtes MCHC** (DD des erhöhten MCHC: Sphärozytose, Hämoglobin C, Sichelzellkrankheit, Hämochromatose). Retikulozyten sind meist vermehrt, das indirekte Bilirubin und die LDH erhöht (Tab. **K-3.17**).

K-3.4

K-3.4 Zeichen der hereditären Sphärozytose



Mikrosphärozyten (Pfeile) im Blutausstrich.

In 85–90 % der Fälle ist der **osmotische Resistenztest positiv:** Bei Inkubation von Erythrozyten mit NaCl-Lösung abnehmender Osmolalität lysieren Sphärozyten bei höheren NaCl-Konzentrationen als intakte Erythrozyten. Neuere Verfahren (Kryohämolyse-Test, Durchflusszytometrie) und molekulargenetische Analysen sind Speziallaboratorien vorbehalten.

Bei 85–90 % der Patienten ist der **osmotische Resistenztest positiv:** Inkubiert man Erythrozyten mit NaCl-Lösung absteigender Osmolalität, lysieren Sphärozyten bei höheren NaCl-Konzentrationen als intakte Erythrozyten (Sphärozyten bei NaCl-Konzentrationen ≤ 0,7 %, intakte Erythrozyten erst bei ≤ 0,5 %). Eine verminderte osmotische Resistenz kommt auch bei Elliptozytose (s. u.) und AIHA (Abgrenzungskriterium: direkter Coombs-Test) vor. Neuere Testverfahren (Acidified Glycerol Lysis Time [AGLT] , Durchflusszytometrie mit Eosin-5-Maleimid) haben eine höhere Sensitivität und Spezifität, sind aber bisher auf hämatologisch spezialisierte Laboratorien beschränkt. Die Charakterisierung der defekten Membranproteine mittels Gel-Elektrophorese oder die molekulargenetische Analyse bleibt ebenfalls Speziallaboratorien vorbehalten.

Therapie: Bei einem Hb-Wert ≤ 11 g/dl ist die **Splenektomie** die Therapie der Wahl (Tab. **K-3.18**). Sie sollte so früh wie möglich, aber nach dem 6. Lebensjahr und nach Pneumokokkenimpfung erfolgen. Bei Cholezystolithiasis kann die Gallenblase gleich mit entfernt werden.

Therapie: Bei einem Hb-Wert ≤ 11 g/dl ist die **Splenektomie** die Therapie der Wahl, denn sobald die Milz – der Ort des Sphärozytenabbaus – entfernt wurde, normalisiert sich die Lebensdauer der Sphärozyten. Der Schweregrad der Anämie nimmt ab, auch aplastische Krisen treten viel seltener auf. Die Splenektomie sollte deshalb so früh wie möglich, wegen der Abwehrfunktion der Milz aber möglichst erst nach dem 6. Lebensjahr und nach Pneumokokkenimpfung erfolgen (Tab. **K-3.18**). Die gleichzeitige Cholezystektomie ist nur indiziert, wenn bereits Gallensteine vorliegen, weil nach der Splenektomie die Hämolyse zum Stehen kommt und keine neuen Gallensteine mehr entstehen.
Bei Patienten ohne Gallensteine: Sonografie der Gallenwege alle 2–3 Jahre.

K-3.18

K-3.18 Indikationen zur Splenektomie bei Kugelzellanämie (nach Schweregrad)

Schweregrad	leicht	mittel	schwer
Hämoglobin (g/dl)	11–15	8–11	6–8
Retikulozyten (%)	3–6	6–10	> 10
Bilirubin (mg/dl)	1–2	2–3	> 3
Splenektomie	selten notwendig	möglichst vor der Pubertät	möglichst früh, aber erst nach dem 6. Lj.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Internet-Link: www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/sphaerozytose-hereditaer-kugelzellenanaemie

▶ **Merke.** Splenektomie verringert oder beseitigt die Hämolyse und damit die Anämie (ist das nicht der Fall, muss nach Nebenmilzen gesucht werden!). Der Anteil der Sphärozyten im peripheren Blut ist jedoch nach Splenektomie größer als vorher.

▶ Merke.

▶ **Klinischer Fall.** Der 17-jährige Lehrling kommt erstmals (mit seiner Mutter) in die Sprechstunde. Er erkrankte vor 2 Wochen akut an einer Gallenkolik mit krisenhaftem hohem Fieber und einer passageren Gelbsucht. Seine Mutter erzählt, dass er wegen der gleichen Symptome vor 7 Jahren bereits in der Kinderklinik behandelt worden war. Schon damals sei eine Kugelzellenanämie festgestellt worden. Die körperliche Untersuchung ergibt einen Sklerenikterus (Serumbilirubin 3 mg/dl) und eine mäßige Splenomegalie: Die Milz überragt den linken Rippenbogen um 3 Querfinger. Sonografisch misst sie 17 cm im Längsdurchmesser (Normwert: 11 cm). Der Blutausstrich zeigt Mikrosphärozyten (Abb. **K-3.4**).
Indirektes Bilirubin ist auf 2,7 mg/dl erhöht (Normwert < 0,8 mg/dl), die LDH auf 400 U/l erhöht. Hb 12 g/dl, Retikulozyten 450 000/µl (Normbereich 25 000–75 000/µl). In der Gallenblase finden sich echoarme Formationen, die am ehesten Sludge entsprechen.
Der Patient wird 3 Wochen später splenektomiert (Milzgewicht 900 g; Normwert 150 g) und cholezystektomiert.

▶ Klinischer Fall.

Hereditäre Elliptozytose

Hereditäre Elliptozytose

▶ **Synonym.** Ovalozytose

▶ Synonym.

Wie bei der hereditären Sphärozytose ist die Verankerung des Zytoskeletts in der Erythrozytenmembran gestört, weil ein „Verbindungsprotein" (α- oder β-Spectrin, Protein 4.1 oder Glycophorin C) defekt ist. Der Erbgang ist autosomal-dominant, die Prävalenz liegt bei ca. 1 : 5000 (in Malariagebieten etwas darüber). 25–90 % der Erythrozyten des Betroffenen zeigen eine elliptische (ovale) Form. Lediglich **in < 10 % der Fälle** besteht zusätzlich eine **klinisch manifeste Anämie**.

Wie bei der Kugelzellenanämie ist die Verankerung des Zytoskeletts in der Erythrozytenmembran gestört. 25–90 % der Erythrozyten sind elliptisch (oval). **> 90 % der Betroffenen** sind **asymptomatisch**.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

▶ **Synonym.** Marchiafava-Anämie (Ettore Marchiafava war ein italienischer Mediziner; nicht mit Favismus verwechseln, einer durch Favabohne u. a. Oxidanzien ausgelöste Hämolyse bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel!)

▶ Synonym.

Epidemiologie: Die PNH ist selten (1 : 500 000–1 : 1 000 000).

Epidemiologie: selten.

Ätiopathogenese und Klinik: Ursache der PNH ist eine **Spontanmutation** des PIG-A-(Phosphatidylinositolglykan-Class-A) Gens **in einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle**. Dadurch können bestimmte Proteine nicht mehr mittels Glykosylphosphatidylinositol (GPI) auf der Zelloberfläche verankert werden. Aus bisher nicht geklärten Gründen scheinen diese GPI-defizienten Stammzellen einen Wachstumsvorteil im Knochenmark zu haben und breiten sich aus. Die PNH ist die einzige erworbene korpuskuläre hämolytische Anämie. Die Mutation wird an die ausdifferenzierten „Nachfahren" dieser Stammzelle (aller 3 Zellreihen) weitergegeben. Die PIG-A-Mutation ist auch in hämatopoetischen Stammzellen mancher Patienten mit aplastischer Anämie nachweisbar. Patienten mit erworbener aplastischer Anämie (AA) können in 15–25 % sekundär eine PNH entwickeln (sog. AA-PNH-Syndrom).

Ätiopathogenese und Klinik: Eine **Spontanmutation** des PIG-A-Gens **in einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle** wird an die ausdifferenzierten „Nachfahren" (aller Zellreihen) weitergegeben. Sie kommt auch bei aplastischer Anämie vor. Diese kann in eine PNH übergehen.

Beim Gesunden wird an der Membran von Blutzellen ständig in geringem Maß Komplement aktiviert. Die aktivierten Komplementfaktoren werden jedoch sofort abgebaut, sodass keine Zytolyse eintritt. Der Abbau erfolgt durch 2 Proteine (Decay accelerating Factor = DAF = CD55 und Membrane Inhibitor of Reactive Lysis = MIRL = CD59), die durch den Lipidanker Glykosylphosphatidylinositol (GPI) in der Zellmembran verankert sind.

Beim Gesunden sind die komplementneutralisierenden Faktoren DAF und MIRL mittels des Lipidankers GPI in die Membran von Blutzellen integriert und schützen diese.

Bei PNH sind auf der Oberfläche aller Zellen des von der Mutation betroffenen Klons kaum oder keine GPI-verankerten Proteine nachweisbar. Durch den **Mangel an DAF und MIRL** kommt es zur **komplementvermittelten Lyse,** insbesondere der betroffenen Erythrozyten.

Bei PNH führt ein **Mangel an DAF und MIRL** auf den Zellen des betroffenen Klons zu **komplementvermittelter Lyse** v. a. der Erythrozyten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diese tritt besonders bei Azidose, d. h. nachts, bei Infektion, Transfusion oder Operation auf und führt zu Hämoglobinämie und -urie. Symptome sind **Bauch- und Rückenschmerzen**, selten (aber typisch!) Ösophagusspasmus. Zeichen der Anämie sind Schwäche und Leistungsabfall (Fatigue).

Die Komplementaktivierung ist besonders ausgeprägt, wenn eine Azidose besteht. Dies ist nachts (infolge von Apnoephasen) oder im Rahmen einer Infektion, Transfusion oder Operation der Fall. Dann lysieren Erythrozyten in großer Menge und es kommt zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. Symptome solcher Hämolyseepisoden sind **Bauch**- und **Rückenschmerzen** oder – selten, aber charakteristisch – Ösophagusspasmus. Nach nächtlicher Hämolyse bemerken die Betroffenen ggf., dass der Morgenurin dunkel ist. Häufig sind Thrombosen, insbesondere auch in atypischen Lokalisationen: **Lebervenen, Portalvene, zerebrale Venen und Sinus.** Die Leber ist manchmal vergrößert, eine Splenomegalie kann im Verlauf der Erkrankung zunehmen. Die Patienten klagen über Schwäche und Leistungsminderung (Fatigue). Gelegentlich findet sich ein leichter Ikterus.

▶ Merke.

▶ Merke. Häufig treten Thrombosen an unüblichen Stellen (Pfortader, Sinusvenen) sowie Thrombophlebitiden auf. Ursächlich ist wahrscheinlich eine Gerinnungsaktivierung durch freies Hämoglobin oder Inhaltsstoffe lysierter Granulozyten.

Diagnostik: Die Blutuntersuchung zeigt eine **normo-, makro- oder mikrozytäre Anämie**, **Hämolysezeichen** (Tab. **K-3.17**), evtl. Leuko- und Thrombozytopenie und (nach Hämolyse) eine Retikulozytose.

Die Diagnose der PNH wird heute mittels **Durchflusszytometrie** gestellt (Nachweis des Mangels an DAF und MIRL auf den betroffenen Blutzellen).

Diagnostik: Das **Blutbild** zeigt eine **normo-, makro- oder mikrozytäre Anämie** (makrozytär bei Retikulozytose, mikrozytär bei Eisenmangel als Folge der Hämolyse), ansonsten finden sich die **laborchemischen Zeichen einer** mittleren bis starken **Hämolyse** (Tab. **K-3.17**). Evtl. besteht eine Leuko- und Thrombozytopenie. In hämolytischen Krisen ist die Retikulozytenzahl stark erhöht (10–20 %, Norm: 0,5–1,5 %).
Früher wurde die PNH mittels Säure- und Zuckerwasser-(Sucrose)Hämolysetest diagnostiziert (saures Milieu begünstigt die Komplementaktivierung, Sucrose bewirkt osmotische Lyse). Heute wird mittels **Durchflusszytometrie** der Mangel an DAF und MIRL auf den betroffenen Granulozyten, Lymphozyten und Erythrozyten nachgewiesen.

Differenzialdiagnose: MDS, MPN, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome (MDS, MPN); Hämolyse ist für diese jedoch untypisch. Wenn der Blutausstrich Fragmentozyten zeigt, dann an wichtige DD thrombotisch-thrombozytopenische Purpura denken.

Therapie: Bei **symptomatischer Anämie** werden **AB0-kompatible Erythrozytenkonzentrate** verabreicht. Evtl. mindern Kortikoide die Hämolyse. Folsäure, Vitamin B_{12} und Eisen (bei Eisenmangel) fördern die Erythropoese. Antikoagulanzien sind nur nach Thrombose indiziert.

Therapie: Bei **symptomatischer Anämie** wird transfundiert, i. d. R. werden **AB0-kompatible Erythrozytenkonzentrate** verabreicht. Sie enthalten so geringe Plasma-(d. h. Komplement-)Reste, dass keine verstärkte Hämolyse zu erwarten ist. Die Gabe gewaschener, d. h. komplementfreier Erythrozytenkonzentrate wird heute nicht mehr für notwendig gehalten. Vereinzelt wurde Besserung nach Kortikoiden berichtet, insgesamt ist diese Therapie aber nicht gesichert. Zur Unterstützung der Erythropoese kann Folsäure, ggf. auch Vitamin B_{12} und bei Eisenmangel Eisen gegeben werden. Antikoagulanzien sind i. d. R. nur nach stattgehabter Thrombose indiziert. Bei großem PNH-Klon (> 50 % der Granulozyten) kann – wenn der Patient nicht mit Eculizumab behandelt wird – auch eine prophylaktische Antikoagulation erwogen werden.

Seit wenigen Jahren steht der humanisierte Antikörper **Eculizumab** zur Verfügung, der die Hämolyse bremst und eine deutliche Verminderung der PNH-Symptomatik erreicht.

Seit 2007 steht der humanisierte Antikörper **Eculizumab** zur Therapie der PNH zur Verfügung. Eculizumab kann die PNH nicht heilen, mildert aber die Hämolyse und ihre Folgen. Eculizumab bindet den Komplementfaktor C 5 und blockiert die Bildung des Komplementkomplexes C 5b-9. Man gibt Eculizumab bei symptomatischen PNH-Patienten, die bereits Transfusionen benötigen oder bei Patienten mit Thrombosen und anderen Symptomen. Unter Eculizumab können Meningokokkeninfektionen häufiger auftreten, die Patienten sollten geimpft werden.

Bei **schweren Verläufen** ist die **allogene Stammzelltransplantation** indiziert.

Bei **schweren Verläufen** (wiederholte aplastische Krisen) wird die **allogene Stammzelltransplantation** versuchsweise eingesetzt. Sie eliminiert den defekten Stammzellklon. Eine Stammzelltransplantation ist natürlich auch indiziert, wenn junge PNH-Patienten sekundär eine schwere aplastische Anämie, eine AML oder ein MDS entwickeln.

Verlauf und Prognose: sehr variabel.

Verlauf und Prognose: Die PNH verläuft sehr variabel. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 12–14 Jahre.

Internet-Link: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

▶ Merke.

▶ Merke. Bei 5–10 % der Patienten entwickelt sich nach mehreren Jahren eine akute myeloische Leukämie, ein myelodysplastisches Syndrom oder eine aplastische Anämie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Anämie bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-(G6PD)Mangel

▶ Synonym. Favismus, Favabohnen-Krankheit

Ätiopathogenese und Epidemiologie: Unterschiedliche molekulare Veränderungen des G6PD-Gens – über 140 sind beschrieben – schränken die Aktivität oder die Stabilität des Enzyms in unterschiedlichem Maße ein. Da dieses Gen auf dem X-Chromosom liegt, treten Symptome bei männlichen Mutationsträgern (hetero- ebenso wie homozygote) und homozygoten Frauen auf. Der G6PD-Mangel betrifft gehäuft Juden in Kurdistan. Darüber hinaus ist er bei Schwarzafrikanern, Asiaten sowie der Bevölkerung des Mittelmeerraums bzw. von Malariagebieten verbreitet (heterozygote Mutationsträger sind weniger anfällig für Malaria [wie bei Sichelzellkrankheit!], besitzen also einen Selektionsvorteil). Insgesamt sind wohl 200 Mio. Menschen vom G6PD-Mangel betroffen.

G6PD ist das Schlüsselenzym des Hexosemonophosphatzyklus. Dieser dient Erythrozyten zur Bereitstellung von Glykolysesubstraten (Energieerzeugung) und von NADPH, das zur Reduktion von Glutathion benötigt wird. Reduziertes Glutathion schützt das Hämoglobin und andere Zellbestandteile (z. B. die Zellmembran) vor der Oxidation. Bei G6PD-Mangel ist die Konzentration an reduziertem Glutation in Erythrozyten vermindert. **Bei Einwirkung oxidativer Substanzen** (Tab. **K-3.19**) kommt es deshalb zur Oxidation von SH-Gruppen im Hämoglobin, Bildung intermolekularer Disulfidbrücken und dadurch zur **Präzipitation der Hämoglobinmoleküle**.

K-3.19 Auslöser von Hämoglobinpräzipitation und Hämolyse bei G6PD-Mangel

Ursachen	
▪ **Medikamente**	Analgetika (z. B. Metamizol), Malariamittel (Chloroquin, Primaquin, Chinin), Antibiotika (Sulfonamide, Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Dapson), Sulfasalazin (= Sulfonamid!)
▪ **Nahrungsmittel**	grüne und gekochte einheimische Bohnen, Favabohnen

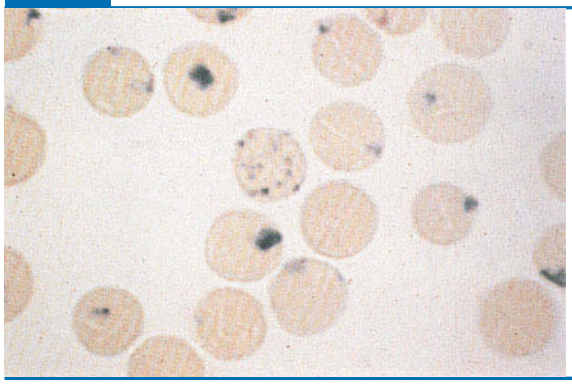
Bei einer **G6PD-Aktivität < 25 %** rufen die in Tab. **K-3.19** genannten Oxidanzien außerdem ATP-Mangel und dadurch die **Lyse der Erythrozytenmembran** hervor. Nur wenige der zahlreichen G6PD-Mutationen verursachen spontane Hämolysen.

Klinik: 1–2 Tage nach Aufnahme von Oxidanzien beginnt die Hämolyse. Sie ruft **Bauchschmerzen**, **Ikterus** und **Dunkelfärbung des Urins** (Hämoglobinurie) hervor. Nach Genuss von Bohnen ist die Hämolyse besonders stark; Schocksymptome können auftreten. Nach ca. 1 Woche hört die Hämolyse auf, selbst wenn das auslösende Agens weiter verabreicht wird. Diese „Selbstheilung" wird damit erklärt, dass die kompensatorisch aus dem Knochenmark ausgeschwemmten jungen Erythrozyten einen höheren G6PD-Gehalt (höhere Enzymstabilität!) besitzen und somit weniger empfindlich gegenüber dem auslösenden Agens sind.

Diagnostik: Wegweisend ist die **Anamnese** (Exposition gegenüber Chemikalien oder Bohnengemüse).

Im **Blutausstrich** ist das präzipitierte Hämoglobin in Form von **Heinz-Innenkörpern** sichtbar (Abb. **K-3.5**).

K-3.5 Blutausstrich bei G6PD-Mangel: Heinz-Innenkörper in Erythrozyten



Nach Einwirkung von Brillantkresylblaulösung färbt sich denaturiertes Hämoglobin blauviolett an.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Anämie bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-(G6PD)Mangel

▶ Synonym.

Ätiopathogenese und Epidemiologie: Verschiedene Mutationen des G6PD-Gens reduzieren die Enzymaktivität oder -stabilität unterschiedlich stark. Der Gendefekt ist v. a. bei Juden in Kurdistan verbreitet, außerdem bei Schwarzafrikanern, Asiaten, im Mittelmeerraum und in Malariagebieten. Symptome treten bei männlichen Mutationsträgern und homozygoten Frauen auf.

Bei G6PD-Mangel fehlt es Erythrozyten an reduziertem Glutathion, d. h. an Oxidationsschutz. Deshalb führen **Oxidanzien** (Tab. **K-3.19**) zur **Präzipitation des Hämoglobins**.

K-3.19

Bei **G6PD-Aktivität < 25 %** lösen Oxidanzien außerdem eine **Hämolyse** aus.

Klinik: Wenige Tage nach Aufnahme von Oxidanzien tritt Hämolyse ein. Sie ruft **Bauchschmerzen**, **Ikterus** und **Dunkelfärbung des Urins** hervor. Nach 1 Woche kommt es meist zur spontanen Besserung.

Diagnostik: Die **Anamnese** ergibt Oxidanzienexposition. **Heinz-Innenkörper** sind präzipitiertes Hämoglobin.

K-3.5

Beweisend ist die **reduzierte G6PD-Aktivität in Erythrozyten**.

Beweisend ist der Nachweis **verminderter G6PD-Aktivität in den Erythrozyten:** Kommerzielle Testkits quantifizieren die NADPH-Bildung durch erythrozytäre G6PD. Die genaue Charakterisierung der Mutation mittels PCR bleibt Speziallaboratorien vorbehalten.

Differenzialdiagnose: Sphärozytose, PNH, Sichelzellkrankheit, Thalassämie, Immunhämolyse.
Therapie: Das **hämolyseauslösende Agens** ist zu **meiden** (Aufklärung, Patientenausweis ausstellen). Bei schwerer Hämolyse wird transfundiert.

Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind hereditäre Sphärozytose, PNH, Thalassämie, Sichelzellkrankheit sowie immunhämolytische Anämien.

Therapie: Eine spezifische Therapie ist bisher nicht möglich. Es gilt daher, das **hämolyseauslösende Agens** zu **vermeiden**. Deshalb muss der Patient genau informiert werden und einen Patientenausweis erhalten. Bei schwerer hämolytischer Krise muss transfundiert werden.

Verlauf und Prognose: günstig.

Verlauf und Prognose: sind günstig (die Hämolyse klingt spontan ab).

Internet-Link: Eine Liste hämolyseauslösender Medikamente findet sich bei www.favismus.de.

Anämie bei Pyruvatkinasemangel

Anämie bei Pyruvatkinasemangel

Ätiopathogenese: Ursache ist ein Gendefekt mit autosomal-rezessivem Erbgang.

Ätiopathogenese: Ursache ist ein Defekt des Pyruvatkinase-Gens, der autosomal-rezessiv vererbt wird. Über 130 Defektvarianten wurden bisher beschrieben. Er ist nach dem G6PD-Mangel der zweithäufigste erythrozytäre Enzymdefekt, der eine Hämolyse auslösen kann.
Die Pyruvatkinase ist eines der Schlüsselenzyme der Glykolyse. Da reife Erythrozyten keine Mitochondrien besitzen, können sie Energie nur mithilfe der Glykolyse gewinnen. Bei Pyruvatkinasemangel, dem häufigsten **Defekt der** erythrozytären **Glykolyse** (der G6PD-Mangel ist ein Defekt des Hexosemonophosphat-Zyklus), kommt es deshalb zu **ATP-Mangel**. Die hieraus resultierenden **Membranschäden** haben den **Abbau der betroffenen Erythrozyten in der Milz** zur Folge.

Durch den Enzymmangel ist die **Glykolyse**, der einzige Energiegewinnungsweg der Erythrozyten, **gestört**. Durch **ATP-Mangel** bedingte Membranschäden führen zum **Abbau der Erythrozyten in der Milz**.

Klinik: Die Zeichen der Hämolyse (s. Tab. **K-3.17**) sind i. d. R. geringer ausgeprägt als bei G6PD-Mangel.

Klinik: Die Hämolyse kann im Kindesalter, in manchen Fällen aber auch erst nach dem 20. Lebensjahr manifest werden. Man findet die klinischen Zeichen der Hämolyse (s. Tab. **K-3.17**), jedoch meist in geringerer Ausprägung als beim G6PD-Mangel.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Der **Blutausstrich** zeigt keine Erythrozytenverformung (= Ausschluss anderer korpuskulärer Anämien). Das MCV ist häufig erhöht (**Retikulozytose**!). Der direkte Coombs-Test ist negativ (Ausschluss der Immunhämolyse). Beweisend ist die **Messung der erythrozytären Pyruvatkinaseaktivität**.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Im Gegensatz zu anderen korpuskulären hämolytischen Anämien zeigt der **Blutausstrich** keine Erythrozytenverformung. Bei 10 % der Patienten treten, insbesondere nach Splenektomie, sog. Echinozyten (Stechapfelformen) auf.
Das MCV ist häufig erhöht, denn typischerweise besteht eine **Retikulozytose**. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist normal (Abgrenzungskriterium zur hereditären Sphärozytose).
Der direkte Coombs-Test ist negativ (Abgrenzungskriterium zu immunhämolytischen Anämien).
Die Diagnose wird durch **Bestimmung der Pyruvatkinaseaktivität der Erythrozyten** gesichert.

Therapie: Bei ausgeprägten Symptomen Transfusion, selten auch Splenektomie.

Therapie: Bei ausgeprägter Anämiesymptomatik sind Erythrozytentransfusionen die Therapie der Wahl. Selten muss die Milz entfernt werden.

Verlauf und Prognose: Ggf. Cholezystolithiasis und Hämosiderose.

Verlauf und Prognose: Bei chronischer Hämolyse und Transfusionen kann es zu Cholezystolithiasis und Hämosiderose kommen.

Sichelzellkrankheit

Sichelzellkrankheit

▶ Definition.

▶ Definition. Als Sichelzellkrankheit werden Erkrankungen zusammengefasst, deren Symptomatik auf der Bildung des anomalen Hämoglobins HbS beruht. Dies sind die homozygote Form (HbSS, früher als Sichelzellenanämie bezeichnet) sowie compound-heterozygote Formen (bei denen zusätzlich eine Störung der Hämoglobinsynthese, z. B. eine Thalassämie, oder weitere anomale Hämoglobine vorliegen). Da nicht die Anämie, sondern Gefäßverschlüsse das Krankheitsgeschehen bestimmen, sollte der Begriff Sichelzellkrankheit der alten Bezeichnung Sichelzellanämie vorgezogen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Das menschliche Genom codiert 4 Aminosäureketten (α, β, γ, δ), von denen sich je 2 identische zum Globinanteil des Hämoglobins zusammenlagern. Beim gesunden Erwachsenen kommen die Kombinationen $\alpha_2\beta_2$ (HbA_1, ca. 97 % des Gesamt-Hb), $\alpha_2\delta_2$ (HbA_2, ca. 2,5 %) und $\alpha_2\gamma_2$ (HbF, ca. 0,5 %) vor.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Das menschliche Genom codiert 4 Aminosäureketten (α, β, γ, δ), je 2 identische lagern sich zum Globinanteil des Hämoglobins zusammen.

HbS enthält 2 **β-Globinketten**, bei denen **an Position 6 Glutaminsäure durch Valin ersetzt** ist. Diese heißen β^S; HbS hat also die Struktur $\alpha_2\beta^S_2$. Ursache des Aminosäureaustauschs ist eine Punktmutation des β-Globin-Gens, die autosomal-kodominant vererbt wird. Bei homozygoten Merkmalsträgern stellt HbS 80–100 % des Gesamt-Hb, der Rest ist HbF; HbA_1 fehlt. Heterozygote Merkmalsträger weisen einen HbS-Anteil von < 50 % auf und bilden HbA_1.

In den **β-Globinketten des HbS** ist aufgrund einer autosomal-kodominant vererbten Mutation **an Position 6 Glutaminsäure durch Valin ersetzt**. Bei Homozygoten besteht Hämoglobin zu 80–100 % aus HbS, bei Heterozygoten zu < 50 %.

Bei **Sauerstoffmangel** entsteht in den Erythrozyten deoxygeniertes HbS. Bei **homozygoten Merkmalsträgern polymerisiert deoxygeniertes HbS**, da es in hoher Konzentration vorliegt, zu nadelartigen Kristallen. Dadurch nehmen die **Erythrozyten** die namensgebende **Sichelform** an. Bei heterozygoten Merkmalsträgern reicht die Konzentration an deoxygeniertem HbS nicht zur Polymerisation aus.

Sauerstoffmangel führt **bei Homozygoten** zum **Auskristallisieren von HbS**, wodurch sich die **Erythrozyten sichelartig** verformen.

Sichelzellen sind **schlecht verformbar**. Die Blutviskosität nimmt zu und die Erythrozyten werden in den Kapillaren langsamer befördert. Dadurch sinkt die intraerythrozytäre Sauerstoffkonzentration weiter ab und die Sichelzellbildung nimmt zu (Circulus vitiosus). Bei solchen **Sichelzellkrisen** kommt es zu **Gefäßverschlüssen** oder **Thromboembolien**.

Sichelzellkrisen beruhen auf verstärkter Sichelzellbildung in Kapillaren und gehen mit **Gefäßverschlüssen** und **Thromboembolien** einher.

Sichelzellen sind außerdem **mechanisch instabil**. Aufgrund intravasaler Hämolyse oder vorzeitigem Abbau in Milz und Leber entsteht eine **chronische hämolytische Anämie**. Die Erythropoese ist kompensatorisch gesteigert.

Aufgrund **mechanischer Instabilität** ist die Lebenszeit von Sichelzellen verkürzt (**chronische Hämolyse**).

> ► Merke. Nur homozygote und compound-heterozygote Merkmalsträger erkranken. Heterozygote zeigen keine oder kaum Symptome. Heterozygotie (Trägerstatus) schließt eine Sichelzellkrankheit deshalb per definitionem aus.

► Merke.

Die Sichelzellkrankheit betrifft vor allem Personen, die aus dem östlichen Mittelmeerraum oder Mittleren Osten, aus Schwarzafrika, Amerika oder Vorderasien stammen. Heterozygote Merkmalsträger sind weniger anfällig für Malaria, besitzen also einen Selektionsvorteil. Dies erklärt die Häufigkeit des Gendefekts in Malariagebieten.

Der Gendefekt tritt gehäuft bei Personen aus dem östlichen Mittelmeerraum oder Mittleren Osten, Schwarzafrika, Amerika oder Vorderasien auf.

Klinik: Bei homozygoten und compound-heterozygoten Merkmalsträgern manifestiert sich die chronische hämolytische Anämie nach dem 6. Lebensmonat (bis dahin schützt die hohe HbF-Konzentration vor Sichelzellbildung) am häufigsten durch **Blässe**, **Ikterus**, **Hepatosplenomegalie** und **verzögerte Skelettreife**.

Klinik: Homozygote und compound Heterozygote zeigen nach dem 6. Lebensmonat **Zeichen der chronischen Hämolyse** und **verzögerte Skelettreife**.

Sichelzellkrisen äußern sich als akute, starke Schmerzen (**Schmerzkrisen**), gepaart mit **Zeichen der Durchblutungsstörung**. Besonders betroffen sind Knochen (Extremitätenschmerzen durch aseptische Knochennekrose, z. B. des Femurkopfes), Lunge (akutes Thoraxsyndrom [ATS] = Thoraxschmerzen, Tachypnoe, Fieber: bedingt durch Mikroinfarkte), Darm (akutes Abdomen, paralytischer Ileus durch Infarkte der Mesenterialgefäße, sog. Girdle-Syndrom), ZNS (Hemiparese, Hypopituitarismus, proliferative Retinopathie), Nieren (→ Insuffizienz), Milz (s. u.), Penis (Priapismus) und die Haut (Unterschenkelulzera). Oft lässt sich ein prädisponierender Faktor als Auslöser der Krise eruieren, z. B. Kälte, Dehydratation, Infektion, Operation, Schwangerschaft. Die Schmerzen dauern Minuten bis Tage an.

Sichelzellkrisen zeichnen sich aus durch akute, starke Schmerzen (**Schmerzkrisen**) mit **Zeichen der Minderdurchblutung**. Häufige Manifestationen sind Extremitätenschmerz, akutes Thoraxsyndrom, akutes Abdomen, Schlaganfall, Priapismus und Beinulzera. Oft lässt sich ein Auslöser eruieren (z. B. Dehydratation, Infektion, Operation).

Im Kindesalter ist die Milz vergrößert, weshalb größere Blutmengen innerhalb von Stunden in den Milzsinus versacken und die Anämie akut verstärken können (Milzsequestration). Später schrumpft sie aufgrund rezidivierender Milzinfarkte und wird funktionslos (**Autosplenektomie**). Die Patienten sind deshalb **anfällig für Infektionen durch bekapselte Bakterien** (z. B. Pneumokokken- oder Haemophilusmeningitis, Salmonellen-Osteomyelitis nach Knochennekrose). Eine Parvovirus-B19-Infektion löst eine **aplastische Krise** (S. 1185) aus.

Die anfangs vergrößerte Milz schrumpft aufgrund rezidivierender Infarkte und wird funktionslos (**Autosplenektomie**). Deshalb sind die Patienten **anfällig für Infektionen durch bekapselte Bakterien**. Eine Parvovirus-B19-Infektion löst eine **aplastische Krise** (S. 1185) aus.

Diagnostik: Das **Blutbild** der Patienten zeigt eine schwere, meist normochrome Anämie. Der **Blutausstrich** zeigt Polychromasie, basophile Tüpfelung, Targetzellen, **Retikulozytose**, vereinzelt sogar Normoblasten (Abb. **K-3.6**). Der Anteil an Sichelzellen im normalen Blutausstrich (d. h. bei Normoxie) beträgt selbst bei schwerer Anämie nur 0,5–25 %.

Diagnostik: Das **Blutbild** zeigt eine meist normochrome Anämie. Der **Blutausstrich** zeigt Polychromasie, Targetzellen und Retikulozytose, vereinzelt auch Normoblasten und Sichelzellen (Abb. **K-3.6**). Die Diagnose wird durch HbS-Nachweis in der **Hb-Elektrophorese** gesichert. Danach ist die frühzeitige Erfassung von Organschäden wesentlich. Famili-

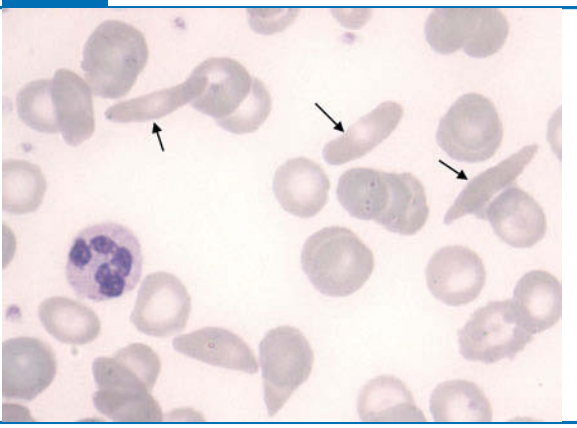
Für die Erkrankung beweisend ist der Nachweis von HbS in der **Hb-Elektrophorese**. Nach Diagnosestellung ist die frühzeitige Erfassung von Organschäden wesentlich (z. B. durch regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und des Augenhintergrundes).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-3.6

K-3.6 Befunde bei Sichelzellkrankheit



Sichelzellen im Blutausstrich (Pfeile) eines 16-jährigen Mannes mit krampfartigen Bauchschmerzen, Anämie und Ikterus.

Familienangehörige sollten immer auch auf das Vorliegen der Mutation untersucht werden.

Differenzialdiagnose: andere hämolytische Anämien (Thalassämie, mikroangiopathische hämolytische Anämie).

Differenzialdiagnose: Andere hämolytische Anämien (Thalassämie, mikroangiopathische hämolytische Anämie) müssen ausgeschlossen werden.

Therapie: In **Sichelzellkrisen** sind **ausreichende Analgesie**, **Hydrierung** und bei Fieber die Erfassung und gezielte Therapie einer Infektion wichtig.

Therapie: In **Sichelzellkrisen** sind eine **ausreichende Analgesie** (keine Angst vor Morphingabe!) und **Hydrierung** entscheidend. Bei Fieber muss nach einer Infektion gesucht und diese gezielt behandelt werden (das Spektrum des Antibiotikums muss bekapselte Bakterien einschließen).

Die Häufigkeit von Sichelzellkrisen mindern ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Nikotin- und Alkoholkarenz und die Einnahme von **Hydroxyurea**.

Die Häufigkeit von Sichelzellkrisen mindern ausreichende Flüssigkeitszufuhr, das Meiden von Nikotin und größeren Alkoholmengen (Dehydrierung!) und die Einnahme von **Hydroxyurea** (15–30 mg/kg KG/d p. o.). Hydroxyurea steigert die HbF-Konzentration und hemmt so die Kristallisation von HbS. Gleichzeitig senkt es die Leukozytenzahl.

Wichtig ist die **Impfung gegen Pneumokokken und Influenza**.

Wegen der Autosplenektomie ist die **Impfung gegen Pneumokokken und Influenza** besonders wichtig (Influenzainfektion fördert die Invasion von Pneumokokken). Dazu kommen die Impfungen gegen andere kapseltragende Bakterien (Hämophilus B, Meningokokken).

Transfusionen sind nur in Ausnahmefällen indiziert.

Transfusionen sind bei Sichelzellkrankheit nur in Ausnahmefällen indiziert (einmalige Transfusion z. B. bei ATS, bei Parvo-B19-Infektion mit aplastischer Krise, Austauschtransfusion bei Schlaganfall, chronische Transfusion nur bei renaler Anämie oder pulmonaler Hypertension).

Bei schwerem Verlauf ggf. allogene Stammzelltransplantation.

Bei Kindern mit schwerem Erkrankungsverlauf sollte frühzeitig eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden.

Verlauf und Prognose: Die häufigste Todesursache sind Gefäßverschlüsse.

Verlauf und Prognose: In den Industrieländern erreichen 85 % der Patienten das Erwachsenenalter. Die häufigste Todesursache sind Gefäßverschlüsse.

Internet-Links: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025–016.html
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Ein 23-jähriger Schwarzafrikaner kommt mit akuten, starken Oberbauchschmerzen zur Aufnahme. Er hat auch Schmerzen in beiden Beinen und in der Lendenregion. Der Patient gibt an, dass er an der Sichelzellkrankheit leidet. Dies sei eine seiner typischen Krisen. Hb 8,2 g/dl, Bilirubin 4,3 mg/dl, LDH 650 U/l. Das Blutbild zeigt Sichelzellen. Aufgrund der Angaben des Patienten und des typischen klinischen Bildes wird 0,9 %ige NaCl-Lösung (200 ml/h) infundiert, der Patient erhält Ibuprofen p. o. (10 mg/kg KG alle 4 h) und Morphin i. v. (0,15 mg/kg KG/Dosis alle 2 h). Um Hypoventilation unter Morphin zu vermeiden, muss er alle 2 h in ein Spirometer blasen. Nach einigen Tagen fühlt sich der Patient besser. Deshalb werden ausschließlich orale Analgetika verabreicht und die Entlassung geplant. Am Morgen des Entlassungstages ist der Patient unruhig und aggressiv und klagt über Kopf- und Gliederschmerzen. Als die Angehörigen ihn abholen wollen, ist er delirant. Es bestehen Nackensteifigkeit und Fieber (39,7 °C). Die sofort durchgeführte Lumbalpunktion ergibt eine bakterielle Meningitis. Da eine schwere Penicillinallergie bekannt ist, wird der Patient mit Ceftriaxon und Vancomycin behandelt und auf die Intensivstation verlegt. Aus der Liquorkultur wachsen Pneumokokken. Unter der Antibiotikatherapie klingt die Infektion ab.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hämoglobin-C-Krankheit (HbC-Krankheit)

Definition. Die HbC-Krankheit ist eine leichte chronische hämolytische Anämie, die auf das anomale Hämoglobin HbC zurückzuführen ist. Sie entsteht, wenn zwei HbC-Allele vorliegen.

Epidemiologie: HbC kommt überwiegend bei Menschen schwarzafrikanischer Abstammung vor. Die HbC-Krankheit ist nach der Sichelzellkrankheit die zweithäufigste Hämoglobinopathie.

Ätiopathogenese: An Position 6 der β-Globinkette ist aufgrund einer Punktmutation Glutaminsäure durch Lysin ersetzt. HbC hat also die Struktur $\alpha_2\beta^C_2$. Nur homozygote oder compound-heterozygote Merkmalsträger entwickeln eine Hämolyse.
Zusätzlich können HbS oder eine Hb-Synthesestörung (Thalassämie) vorkommen. Bei homozygoten Merkmalsträgern beträgt der HbC-Anteil am Gesamt-Hb > 90 %, bei heterozygoten 20–40 %. Die alternden Erythrozyten enthalten kristallines HbC. Ihre mangelnde Verformbarkeit lässt sie frühzeitig in der Milz absterben.

Klinik und Diagnostik: Heterozygote Merkmalsträger sind symptomfrei. Homozygote Merkmalsträger haben eine milde chronische hämolytische Anämie mit **Splenomegalie**. Gallensteine kommen vor. Im **Blutausstrich** findet man **Mikrozyten** und **Targetzellen**, weil HbC im Zentrum der Erythrozyten kristallisiert. Die Diagnose wird mittels **Hb-Elektrophorese** gestellt.

Differenzialdiagnose: Andere hämolytische Anämien, insbesondere eine Compound-Heterozygotie z. B. mit HbS, müssen ausgeschlossen werden.

Therapie: Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Nur selten sind Bluttransfusionen notwendig.

Verlauf und Prognose: Die Prognose der HbC-Krankheit ist gut, die Lebenserwartung nicht wesentlich beeinträchtigt.

Thalassämie

Definition. Thalassämien sind erbliche, chronische hämolytische Anämien, die sich durch eine verminderte Synthese bestimmter Aminosäureketten des Hämoglobins auszeichnen.

Epidemiologie: Thalassämien kommen gehäuft in den Mittelmeerländern, bei Schwarzafrikanern und Asiaten vor. Ein Zusammenhang mit der Verbreitung der Malaria liegt nahe (wie z. B. bei Sichelzellkrankheit). In Deutschland leben ca. 200 000–300 000 asymptomatische Thalassämie-Träger und diese Zahl wird durch die aktuelle Zuwanderung wahrscheinlich zunehmen.

Ätiopathogenese und Einteilung: Die Synthese meist einer, selten zweier Globinkette(n) ist je nach Art der Mutation – über 200 verschiedene sind beschrieben – vermindert bis blockiert. Nach der betroffenen Kette unterscheidet man **α-, β-, δ- und βδ-Thalassämien. β-Thalassämien** sind **am häufigsten.** Die Gene für die β- und δ-Globinketten liegen auf Chromosom 11. Der Erbgang ist in der Regel autosomal-rezessiv. Die Ausprägung einer Thalassämie hängt davon ab, welche Mutation vorliegt (Syntheseminderung oder Synthesestopp) und ob eines oder beide Allele betroffen sind. α-Globinketten z. B. werden von 4 Genen auf Chromosom 16 (2 von jedem Elternteil) codiert. Sind 1–3 α-Globin-Gene deletiert, ist die α-Kettensynthese vermindert. Sind alle 4 Gene deletiert, werden keine α-Ketten gebildet.
Bei jeder Thalassämie lassen sich 3 Ausprägungen des klinischen Bildes unterscheiden: **Thalassaemia major**, **intermedia** und **minor**.
Die Verteilung der Hämoglobine bei den häufigsten Thalassämien zeigt Tab. **K-3.20**. Bei β-Thalassämien werden nicht betroffene Ketten vermehrt synthetisiert.

Hämoglobin-C-Krankheit (HbC-Krankheit)
Definition.

Ätiopathogenese: An Position 6 der β-Globinkette ist Glutaminsäure durch Lysin ersetzt. Der Anteil des HbC am Gesamt-Hb beträgt bei Homozygoten > 90 %, bei Heterozygoten 20–40 %. HbC kristallisiert in alternden Erythrozyten und führt zu ihrem vorzeitigen Abbau in der Milz.

Klinik und Diagnostik: Homozygote haben eine **Splenomegalie**, evtl. Gallensteine. Im **Blutausstrich** sieht man **Mikrozyten** und **Targetzellen**. Beweisend ist die **Hb-Elektrophorese**.

Therapie: Selten sind Bluttransfusionen notwendig.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist gut.

Thalassämie
Definition.

Epidemiologie: Der Gendefekt ist v. a. in Mittelmeerländern, Schwarzafrika und Asien verbreitet.

Ätiopathogenese und Einteilung: Aufgrund eines Gendefekts ist die Synthese einer (selten zweier) Globinkette(n) vermindert. Nach der betroffenen Kette unterscheidet man **α-, β-, δ- und βδ-Thalassämien.** β-Thalassämien sind am häufigsten. Die Ausprägung einer Thalassämie variiert je nach Defektvariante und Zahl der betroffenen Allele; man unterscheidet **Thalassaemia major**, **intermedia** und **minor**.

Tab. **K-3.20** zeigt die Verteilung der Hämoglobine bei den häufigsten Thalassämien.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.20 Verteilung der Hämoglobine bei den häufigsten Thalassämien

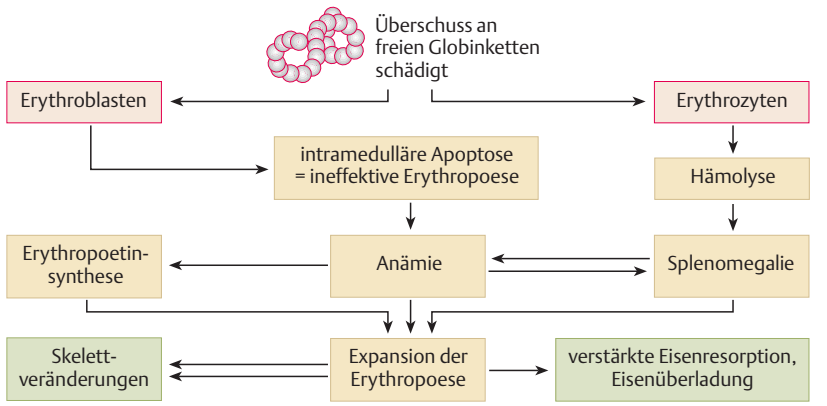
Thalassämieform	HbA_1 ($\alpha_2\beta_2$, Anteil am Gesamt-Hb normalerweise 97 %)	HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$, Anteil am Gesamt-Hb normalerweise 2,5 %)	HbF ($\alpha_2\gamma_2$, Anteil am Gesamt-Hb normalerweise 0,5 %)
β-Thalassaemia major	↓↓ oder –	↑↑	↑↑
β-Thalassaemia intermedia	↓	↑	↑
β-Thalassaemia minor	grenzwertig vermindert	normal bis leicht erhöht	normal bis leicht erhöht
βδ-Thalassämie	vermindert	vermindert	erhöht
α-Thalassämie	Gleichsinnige Synthesestörung aller Hämoglobine (HbA_1, HbA_2, HbF) durch α-Ketten-Mangel, es kommt nicht zu relativen Verschiebungen. In schweren Fällen finden sich Tetramere aus γ-Ketten (Hb-Bart's) oder aus β-Ketten (HbH).		

Die Hämoglobinsynthese ist reduziert, die Erythrozyten sind **mikrozytär** und **hypochrom**. Unpaare Globinketten präzipitieren, wodurch Erythroblasten und Erythrozyten zugrunde gehen (**ineffektive Erythropoese** bzw. **Hämolyse**, Abb. **K-3.7**). Die **Erythropoese** ist **gesteigert**. Da Eisen nicht adäquat verwertet werden kann, kommt es zur **Organsiderose**.

Aufgrund der Globinsynthesestörung wird weniger Hämoglobin gebildet. Die Erythrozyten sind deshalb **hypochrom** und **mikrozytär**. Da die Synthese der anderen Globinketten nicht gestört ist, akkumulieren freie, ungepaarte Globinketten, die sich zu abnormen Komplexen (z. B. Tetrameren) zusammenlagern oder unlöslich sind. Dadurch werden die Zellen geschädigt. Deshalb gehen schon viele Erythroblasten zugrunde (**ineffektive Erythropoese**). Die Erythrozyten, die doch noch in die Zirkulation gelangen, haben eine kürzere Überlebenszeit (**hämolytische Komponente**) (Abb. **K-3.7**). Die **Erythropoese** ist kompensatorisch **gesteigert**. Da Eisen nicht adäquat in Hämoglobin eingebaut werden kann, kommt es zur **Organsiderose**, insbesondere, wenn die Anämie wiederholte Transfusionen notwendig macht.

K-3.7

K-3.7 Pathophysiologie der Thalassämie



Durch den Überschuss freier Globinketten werden Erythroblasten und ihre „Nachkommen" geschädigt. Die Folgen sind intramedulläre Hämolyse, eine kompensatorische Steigerung der Erythropoese und der Abbau geschädigter Erythrozyten in der Milz. Die Milz hypertrophiert, was den Erythrozytenabbau verstärkt. Als Folge der gesteigerten Erythropoese expandiert das Knochenmark.

Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnose: Bei **β-Thalassaemia major** manifestiert sich die schwere Anämie im 1. Lebensjahr u. a. durch **Dyspnoe** und **Gedeihstörung**. Die gesteigerte Erythropoese äußert sich

- klinisch in **Hepatosplenomegalie** und **Knochendeformierung** (z. B. Turmschädel),
- laborchemisch als **Retikulozytose** und **Leukozytose**,
- radiologisch als **Bürstenschädel** (Abb. **K-3.8b**).

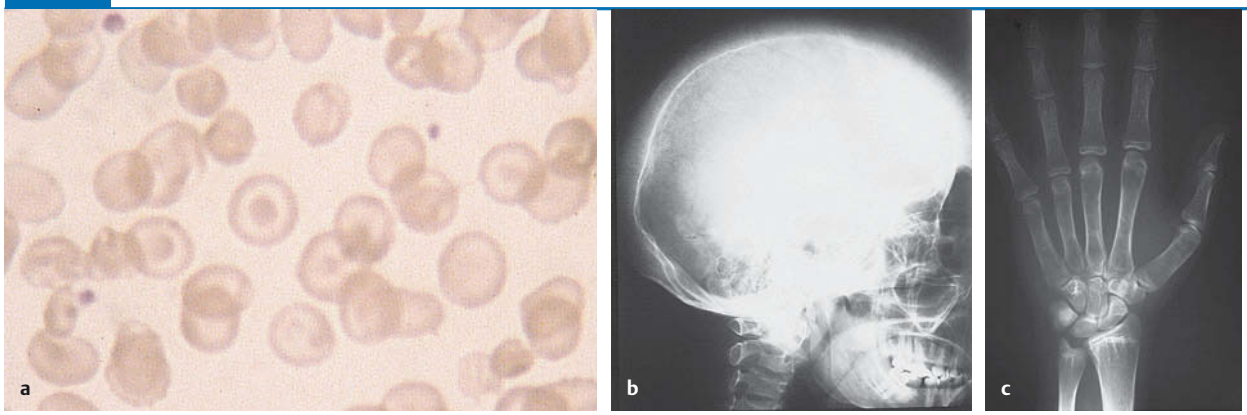
Folge der Organsiderose sind **endokrine Defekte**, **Herzinsuffizienz** (Kardiomegalie) und **Wachstumsverzögerung**.
Anders als bei hereditärer Sphärozytose ist die osmotische Resistenz erhöht.

Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die **β-Thalassaemia major (Cooley-Anämie)** betrifft meist Homozygote sowie Heterozygote, die eine zusätzliche Mutation (z. B. die für HbS) aufweisen (compound Heterozygote). Sie manifestiert sich bereits im 1. Lebensjahr: Eine **schwere mikrozytäre, hypochrome Anämie** (Hb 4–6 g/dl, MCV häufig < 70 fl) macht sich u. a. durch **Blässe**, **Dyspnoe** und **Gedeihstörung** bemerkbar. Es finden sich **Hämolysezeichen** (Ikterus, Splenomegalie, indirektes Bilirubin und LDH ↑, evtl. Gallensteine) und Zeichen einer stark gesteigerten Erythropoese: Extramedulläre Erythropoese führt zu **Hepatosplenomegalie**. Die gesteigerte intramedulläre Erythropoese führt zu einer Ausdehnung des Knochenmarks (Abb. **K-3.8c**). Diese äußert sich

- klinisch in Form von **Knochendeformierungen**, z. B. **Turmschädel** und Spitzbogengaumen,
- laborchemisch als **Retikulozytose** (10–20 %; Norm: 0,5–1,5 %) und **Leukozytose** (bis hin zu leukämoider Reaktion [S. 23]) bei meist normaler Thrombozytenzahl,
- radiologisch typischerweise als **Bürstenschädel** (Abb. **K-3.8b**)
- Eine Gerinnungsaktivierung ist möglich mit arteriellen und venösen Thromboembolien und pulmonaler

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.8 Befunde bei β-Thalassaemia major



a Der Blutausstrich zeigt kleine, hypochrome Erythrozyten. In der Mitte sind einzelne Target-Zellen zu sehen.
b Die laterale Röntgenaufnahme des Schädels zeigt radikuläre Spiculae (Bürstenschädel) und eine Rarefizierung der Kortikalis.
c Die Rarefizierung der Kortikalis ist auch auf der Röntgenaufnahme der Hand zu erkennen. Sie ist eine Folge der Ausdehnung des Knochenmarks.

Organsiderose manifestiert sich in Form schwerer **endokrinologischer Störungen** (u. a. Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörung, sexuelle Entwicklungsverzögerung), **Herzinsuffizienz** infolge Kardiomegalie und **Wachstumsverzögerung**.
Im Unterschied zur hereditären Sphärozytose, die ebenfalls in der frühen Kindheit symptomatisch wird, ist die osmotische Resistenz der Erythrozyten erhöht.
Die **β-Thalassaemia intermedia** geht mit mäßiger Anämie einher. Sie manifestiert sich später als die Thalassaemia major mit ähnlicher, aber geringerer Symptomatik.
Bei **β-Thalassaemia minor** besteht allenfalls eine minimale Anämie ohne Beschwerden.
Bei **α-Thalassaemia major** fehlen alle 4 α-Globin-Gene. Es liegen ausschließlich funktionslose γ-Tetramere vor. Dies ist nicht mit dem Leben vereinbar; es kommt zum **Hydrops fetalis**.
Mildere Verlaufsformen der α-Thalassämie zeichnen sich durch eine mikrozytäre, hypochrome **Anämie** (Deletion von 3 α-Globin-Genen; HbH-Krankheit) oder lediglich durch **Mikrozytose und Hypochromie** (ohne Anämie) aus (Deletion von ≤ 2 α-Globin-Genen).
Eine **Zusammenfassung der Diagnostik** bei V. a. Thalassämie zeigt Tab. **K-3.21**.

β-Thalassaemia intermedia: mäßige Anämie; Symptome treten später und in geringerem Maße auf.
β-Thalassaemia minor: allenfalls minimale Anämie ohne Beschwerden.
Bei **α-Thalassaemia major** kommt es zum **Hydrops fetalis**, bei **milderen Verlaufsformen** zu mikrozytärer, hypochromer **Anämie** oder lediglich zu **Mikrozytose und Hypochromie**.

Eine **Zusammenfassung der Diagnostik** zeigt Tab. **K-3.21**.

K-3.21 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Thalassämie

Anamnese	▪ Herkunft aus einem Land mit hoher Thalassämie-Prävalenz?
Inspektion	▪ Ikterus, Turmschädel?
Palpation	▪ Hepatosplenomegalie?
Labor	▪ Blutbild: Bei allen Thalassämien sind MCV und MCH vermindert. ▪ Blutausstrich: Er zeigt bei β-Thalassaemia major eine Aniso- und Poikilozytose mit Polychromasie und Erythrozytenfragmenten, außerdem Anulozyten und Target-Zellen (Abb. **K-3.8**). ▪ Hämolyseparameter (indirektes Bilirubin, LDH, Retikulozyten): erhöht ▪ Serumeisen und Serumferritin: beide infolge Eisenverwertungsstörung erhöht (Abgrenzungskriterium zum Eisenmangel!) ▪ Hb-Elektrophorese (Befunde s. Tab. **K-3.20**)
Röntgenuntersuchungen	▪ bei V. a. β-Thalassaemia major Aufnahmen des Schädels (Bürstenschädel?) und des Thorax (Kardiomegalie?)

Therapie: Die schweren Thalassämien werden durch den Kinderarzt diagnostiziert. Der Internist sieht diese Patienten nur, wenn sie das Erwachsenenalter erreichen. Für ihn stehen die Anämie, Auswirkungen der Organsiderose (kardiale Insuffizienz, endokrinologische Störungen, Wachstumsstörungen) und die Hepatosplenomegalie im Vordergrund.

Therapie: Bei schweren Thalassämien stehen die Anämie, Folgen der Organsiderose und Hepatosplenomegalie im Vordergrund.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Transfusionen sind bei **Major-Formen** erst bei Hb < 7 g/dl indiziert (Reduktion der Eisenakkumulation und/oder bei Symptomen). Bei **Intermedia-Formen** liegt der Grenzwert bei Hb < 9 g/dl. **Parallel** dazu muss eine **Eisenchelationstherapie** (Deferoxamin i. v. oder Deferipron und Deferasirox p. o.) erfolgen. Die Splenektomie wie auch, bei **schweren Verläufen,** die Indikation zur **allogenen Stammzelltransplantation** müssen genau abgewogen werden.

Transfusionen werden bei Major-Formen erst bei einem Hb < 7 g/dl durchgeführt, bei Intermedia-Formen bei Hb < 9 g/dl. Dadurch wird in vielen Fällen die Erythropoese ausreichend gehemmt und die Eisenakkumulation gering gehalten. **Parallel** zur Transfusionstherapie muss ein **Eisenchelatbildner** verabreicht werden. Jede Nacht wird Deferoxamin (0,75–1,5 g) über einen Perfusor über 10–12 Stunden s. c. infundiert. Vitamin C (100 mg p. o. ca. 30 min vor Infusionsbeginn) fördert die Freisetzung von Eisen aus dem Gewebe und unterstützt die Eisenelimination mittels i. v. Deferoxamin. Dies ist zu unterscheiden von der Wirkung von Vitamin C auf die Resorption von Nahrungseisen (S. 1157). Die Deferoxamin-Infusion wird oft als unbequem empfunden und nicht konsequent durchgeführt. Bei Unverträglichkeit kann der orale Chelatbildner Deferipron (25 mg/kg KG 3 × /d) oder Deferasirox (Suspension 20 mg/kgKG/d, Filmtabletten 14 mg/kgKG/d) gegeben werden. Die Kombination von Deferoxamin und Deferipron ist wirksamer und bei kardialen Symptomen oder Diabetes indiziert. Die Splenektomie ist nur bei Hypersplenismus sinnvoll. Bei **schweren Verlaufsformen** muss eine **allogene Stammzelltransplantation** erwogen werden. Die Gentherapie steht noch im experimentellen Stadium.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei **Thalassaemia minor** (β oder α) besteht eine grenzwertige Anämie, die nicht behandelt werden muss. Hier ist es wichtiger, die Untersuchung weiterer Familienmitglieder auf Thalassämie anzubieten und sie bzgl. des Erbrisikos zu beraten.

Verlauf und Prognose: Patienten mit **β-Thalassaemia major** können bei Transfusions- und konsequenter Eisenentzugstherapie das Erwachsenenalter erreichen. Man sollte bereits frühzeitig endokrine Defizite suchen und behandeln. Die **Thalassaemia intermedia** und **minor** haben eine gute Prognose.

Verlauf und Prognose: Bei den regelmäßigen Kontrollen muss neben dem Blutbild und den Eisenparametern auch nach der Glukosetoleranz und in größeren Abständen nach der Knochendichte geschaut werden. Bei splenektomierten Patienten mit hoher Thrombozytenzahl evtl. ASS geben und auf Impfstatus achten.
Für die Prognose der **β-Thalassaemia major** ist entscheidend, dass die Transfusions- und Eisenchelationstherapie frühzeitig einsetzt. Nur durch frühen Beginn und konsequente lebenslange Durchführung der Therapie lässt sich die gefürchtete Organsiderose vermeiden oder hinauszögern. Endokrine Defizite müssen frühzeitig erkannt und beseitigt werden. Letztlich ist durch den Einsatz aller therapeutischen Möglichkeiten nur eine Lebensverlängerung, aber keine Heilung zu erzielen. Die **Thalassaemia intermedia** und **minor** haben eine gute Prognose.

Internet-Links: www.thalassaemia.org.cy, www.thalassaemie.info
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Der 29-jährige griechische Patient mit Thalassaemia major befindet sich seit ca. 20 Jahren in hämatologischer Behandlung. Er ist im Wachstum stark zurückgeblieben und hat einen Turmschädel. Es besteht eine Hepatosplenomegalie. Den Blutausstrich zeigt Abb. **K-3.8a**. Röntgenaufnahmen zeigen einen Bürstenschädel (Abb. **K-3.8b**), noch nicht geschlossene Epiphysenfugen und ein vergrößertes Herz. Die Herzinsuffizienz ist jedoch kompensiert. Laboruntersuchungen ergeben eine Hypothyreose, Testosteronmangel und erhöhte Gonadotropinwerte. Das Serumeisen und insbesondere das Serumferritin sind sehr stark erhöht.
Wenn der Hb unter 8,0 g/dl sinkt, wird der Patient mit 4 Erythrozytenkonzentraten behandelt (in ca. 4-wöchigen Abständen). Zusätzlich infundiert er sich jede Nacht Deferoxamin s. c. mittels Perfusor (> 12 Stunden).

Immunhämolytische Anämie

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

Epidemiologie: selten.

Ätiopathogenese und Einteilung: Auslöser sind Autoantikörper gegen Erythrozyten, nach deren Eigenschaften man 3 Formen unterscheidet (Tab. **K-3.22**).

Klinik: Die **AIHA vom Wärmetyp** manifestiert sich i. d. R. als chronische hämolytische Anämie, selten treten hämolytische Krisen auf (Tab. **K-3.17**).

Immunhämolytische Anämie

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

Epidemiologie: Die jährliche Inzidenz autoimmunhämolytischer Anämien liegt zwischen 1 : 50 000 und 1 : 100 000. Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein.

Ätiopathogenese und Einteilung: Im Rahmen bestimmter Erkrankungen oder ohne erkennbaren Anlass (idiopathisch) kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen Antigene der eigenen Erythrozyten. Nach den Eigenschaften der Antikörper unterscheidet man 3 AIHA-Formen (Tab. **K-3.22**).

Klinik: Die **AIHA vom Wärmetyp** manifestiert sich i. d. R. als chronische hämolytische Anämie, selten treten hämolytische Krisen auf (Tab. **K-3.17**). Ist sie Begleiterscheinung einer Grunderkrankung, stehen deren Symptome meist im Vordergrund.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.22 Einteilung, Ursachen und Pathomechanismus autoimmunhämolytischer Anämien (AIHA)

Ursache	Wärmeautoantikörper	Kälteautoantikörper	bithermische Autoantikörper (= paroxysmale Kältehämoglobinurie)
Häufigkeit	70–80 %	10–20 %	< 5 %
Typ des Autoantikörpers	IgG (meist IgG_1 oder IgG_3)	IgM	IgG
Eigenschaften des Autoantikörpers	optimale Bindungsaktivität bei 37 °C kann (Test-)Erythrozyten nicht quervernetzen → keine Agglutination in vitro → „inkompletter Antikörper“	optimale Bindungsaktivität bei 0–10 °C quer vernetzt und agglutiniert dadurch (Test-)Erythrozyten in vitro → „kompletter Antikörper“	optimale Bindungsaktivität 0–10 °C, Hämolyse aber erst bei 37 °C „inkompletter Antikörper“
Pathomechanismus	Antikörper und ggf. auch Komplementproteine binden bei Körpertemperatur an die Erythrozytenmembran. **In der Regel** führt dies zur Phagozytose, d. h. zum **Abbau antikörperbeladener Erythrozyten in der Milz(extravasale Hämolyse)**. **Selten** aktiviert der Antikörper die Komplementproteine und löst dadurch **intravasale Hämolyse** aus.	Bei erhöhtem Titer binden die Antikörper auch bei Temperaturen um 20 °C, wie sie z. B. in den Akren herrschen, an die Erythrozytenmembran und fixieren dort das Komplementprotein C 1. Gelangen die Erythrozyten mit dem Blut in wärmere Körperregionen, dissoziiert der Antikörper. C 1 bleibt gebunden und induziert die **intravasale Hämolyse**.	Die Antikörper binden bei niedrigen Temperaturen an das P-Blutgruppenantigen der Erythrozytenmembran und fixieren das Komplementprotein C 1. Bei höheren Temperaturen induziert C 1 die **intravasale Hämolyse**.
Vorkommen	▪ idiopathisch (50 %) ▪ im Rahmen von Lymphomen (z. B. CLL), bei Immundefekten (Antikörpermangelsyndrome), Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder Tumorerkrankungen ▪ selten beim Thymom ▪ nach Einnahme von z. B. hochdosiertem Penicillin, Cephalosporinen, Levodopa, α-Methyldopa, Diclofenac	▪ in geringen Mengen bei Gesunden ▪ idiopathisch (50 %) ▪ chronische Verläufe bei Lymphomen, HIV, transiente Kältehämolyse nach Infektionen (Mykoplasmen, EBV, CMV, Röteln u. a.), Morbus Waldenström	▪ nach Masern, Mumps, Windpocken, EBV- oder CMV-Infektion bei Kindern ▪ früher bei Syphilis häufiger beschrieben

Bei **AIHA vom Kältetyp** kommt es bei Kälteexposition zu Akrozyanose mit Weißverfärbung der Finger und Marmorierung der Haut (Raynaud-Phänomen), nach Kälteexposition zu einer hämolytischen Krise. Bei der lymphombedingten Form besteht eine leichte chronische Anämie.
Bei **paroxysmaler Kältehämoglobinurie** kommt es nach Kälteexposition ebenfalls zu einer hämolytischen Krise.

Bei **AIHA vom Kältetyp** kommt es bei Kälteexposition zu Akrozyanose mit Weißverfärbung der Finger. Nach Kälteexposition kommt es, wie auch bei **paroxysmaler Kältehämoglobinurie,** zu akuter Hämolyse.

Diagnostik: Kälteautoantikörper lassen das Blut im Entnahmeröhrchen bereits bei Raumtemperatur verklumpen (komplette Antikörper). Charakteristisch ist auch eine starke Verklumpung der Erythrozyten im Blutausstrich. Die Blutuntersuchung ergibt bei allen AIHA-Formen die typischen **laborchemischen Zeichen der Hämolyse** (Tab. **K-3.17**).
Die **entscheidende Untersuchung** bei AIHA ist der **direkte Coombs-Test** (direkter Antihumanglobulintest = DAT, Abb. **K-3.9**), der fast immer positiv ist, der indirekte Coombs-Test kann positiv sein. Bei positivem direktem Coombs-Test wird mithilfe von monospezifischen Antiseren gegen IgG, IgA, IgM, C 3d u. a. differenziert, welche Komponente für die Immunhämolyse verantwortlich ist. Der **Nachweis von IgG** und **Komplement C 3d** auf den Patientenerythrozyten spricht für das Vorliegen von **Wärmeautoantikörpern**. Der **isolierte Nachweis nur von Komplement C 3d** weist auf **Kälteautoantikörper** hin, denn sie aktivieren Komplement, binden bei Körpertemperatur aber nur schlecht an die Erythrozytenmembran.

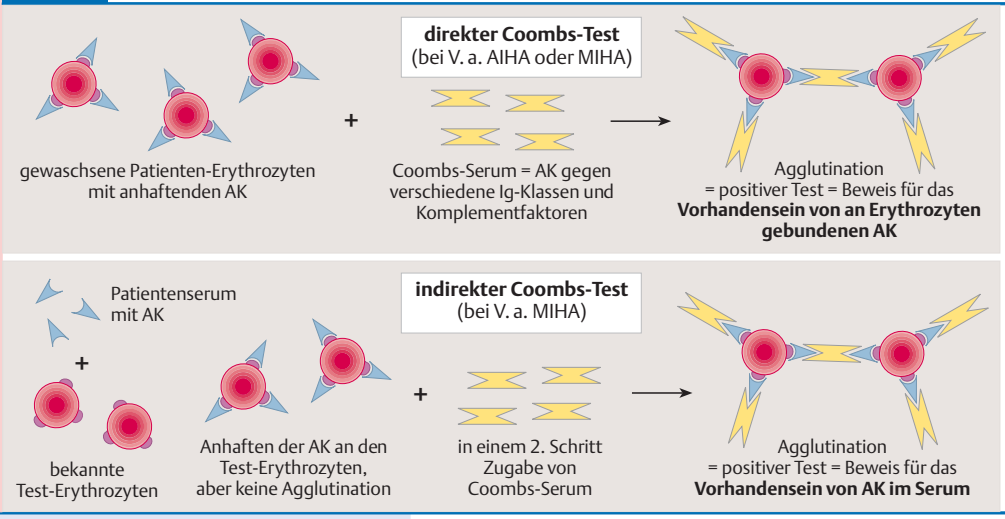
Diagnostik: Bei Kälteagglutininkrankheit Verklumpung der Erythrozyten im Blutausstrich. Die Blutuntersuchung ergibt bei allen AIHA-Formen die **laborchemischen Zeichen der Hämolyse** (Tab. **K-3.17**).
Die **entscheidende Untersuchung** bei AIHA ist der **direkte Coombs-Test** (Abb. **K-3.9**). Der **Nachweis von IgG** und **Komplement C 3d** weist auf **Wärmeautoantikörper**, der **isolierte Nachweis von Komplement C 3d** auf **Kälteautoantikörper** hin.

Therapie: Bei **AIHA vom Wärmetyp** müssen Medikamente, die als Auslöser infrage kommen (Tab. **K-3.22**), abgesetzt werden. Bei Patienten mit einer leichten chronischen Anämie reicht häufig eine „Watch-and-wait“-Strategie mit Gabe von Folsäure und Vitamin B_{12} zur Unterstützung der Erythropoese. Erst bei **ausgeprägter Anämie** wird mit **Steroiden** (Prednisolon 1,5 mg/kg KG/d) behandelt. In der Regel sprechen die Patienten innerhalb weniger Tage an, dann kann die Dosis wieder reduziert werden. Wenn Prednisolon nicht ausreicht, muss die **Splenektomie** erwogen werden. Wenn das die Hämolyse nicht kontrolliert, kann man **Immunsuppressiva** (Azathioprin, Cyclophosphamid oder Ciclosporin A) einsetzen. Der **Anti-Lymphozyten-Antikörper** Rituximab (Anti-CD20) bewirkt in refraktären Fällen gelegentlich Besserung, ist für diese Indikation aber nicht arzneimittelrechtlich zugelassen.

Therapie: Bei **AIHA vom Wärmetyp** reicht in leichten Fällen eine „Watch-and-wait“-Strategie. Bei **ausgeprägter Anämie** sind **Steroide**, bei ausbleibendem Erfolg die **Splenektomie** indiziert. In refraktären Fällen kann man **Immunsuppressiva** und **intravenöse Immunglobuline** einsetzen. Eine Off-label-Therapieoption ist der **Anti-Lymphozyten-Antikörper** Rituximab.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.9 Prinzip des direkten und des indirekten Coombs-Tests



Der direkte Coombs-Test weist inkomplette Antikörper nach, die an Patientenerythrozyten haften. Der indirekte Coombs-Test zeigt nicht gebundene Antikörper im Patientenserum.

Bei **akuten, schweren Hämolysen** können **Immunglobuline** die Phagozytose von Erythrozyten vorübergehend stoppen. Transfusionen sind nur bei Lebensgefahr indiziert.

Bei **AIHA vom Kältetyp** muss **Kälte vermieden** werden. In schweren Fällen kann man Immunsuppressiva, Zytostatika oder Rituximab einsetzen. Transfusionen müssen vorgewärmt sein.

Auch bei **bithermischen Antikörpern** ist der **Schutz vor Kälte** wesentlich. In schweren Fällen P-negative oder gewärmte Konserven geben.
Verlauf und Prognose: Die AIHA vom Wärmetyp verläuft i. d. R. chronisch, die anderen Formen sind i. d. R. selbstlimitiert.

Alloimmunhämolytische Anämie

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Sie entstehen durch Antikörper, die sich gegen Antigene auf fremden Erythrozyten richten.

Isoantikörper (Isoagglutinine) sind Antikörper gegen fremde Erythrozytenantigene des AB0-Systems. Die **akute Transfusionsreaktion** entsteht bei Transfusion gruppenungleichen Blutes durch präformierte Anti-A- oder Anti-B-Antikörper (Isoagglutinine, IgM).

Bei früheren Transfusionen können **Alloantikörper (IgG)** gegen andere Erythrozytenantigene induziert worden sein. Bei einer erneuten Transfusion steigen die Alloantikörper-Titer wieder an und es kommt nach Stunden bis Tagen zu einer **verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion**.

Bei **akuter, massiver Hämolyse** werden **Immunglobuline infundiert**, um vorübergehend die Phagozytose von Erythrozyten zu stoppen. Die Wirkung hält meist nicht lange an. Eine bleibende Remission wird in der Regel nicht erreicht. Transfusionen sollten vital bedrohlichen Situationen vorbehalten bleiben. Der Wärmeautoantikörper greift i. d. R. auch die transfundierten Erythrozyten an.
Bei **AIHA vom Kältetyp** stehen die **Vermeidung von Kälte** und die Substitution von Folsäure und Vitamin B_{12} im Vordergrund. Kortikoide und Splenektomie sind i. d. R. nicht erfolgreich. In schweren Fällen kann man Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid), bei Lymphomen Zytostatika (Chlorambucil) oder Rituximab einsetzen. Transfusionen von vorgewärmten Erythrozyten (37 °C) sind möglich.
Auch bei **paroxysmaler Kältehämoglobinurie** ist die **Vermeidung von Kälte** wesentlich. In schweren Fällen sind Bluttransfusionen mit P-Antigen-negativen oder gewärmten Konserven möglich.

Verlauf und Prognose: Die AIHA vom Wärmetyp verläuft meist chronisch. Die Substitution von Erythrozyten in Notsituationen kann die Erkrankung verstärken. Die Prognose ist schlechter als bei den beiden anderen AIHA-Formen, die meist selbstlimitiert sind.

Internet-Link: www.onkodin.de

Alloimmunhämolytische Anämie

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Alloimmunhämolytische Anämien sind auf Antikörper zurückzuführen, die sich gegen Antigene auf fremden Erythrozyten richten. Man unterscheidet Iso- und Alloantikörper.
Isoantikörper (Isoagglutinine) sind Antikörper gegen fremde Erythrozytenantigene des AB0-Systems. Diese IgM-Antikörper sind im Blut vorhanden, ohne dass eine Sensibilisierung stattgefunden hat. Sie bewirken bei Fehltransfusion die sofortige intravasale Agglutination und Hämolyse der Fremderythrozyten (**akute hämolytische Transfusionsreaktion**, Häufigkeit 1 : 30 000, Mortalität 5–10 %). Diese Reaktion ist umso stärker, je höher die Antikörpertiter und die Menge des transfundierten Blutes sind.
Alloantikörper entstehen nach Sensibilisierung des Immunsystems gegen fremde Erythrozytenantigene, z. B. nach einer Schwangerschaft (Übertritt kindlicher Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf bei der Geburt oder einem Abort), nach Transfusion (Sensibilisierung gegen z. B. HLA-Antigene der Spendererythrozyten) oder selten nach Organtransplantation (Übertragung von Spenderlymphozyten). Diese IgG-Antikörper rufen die **verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion** (Häufigkeit 1 : 5000), die sehr seltene **hämolytische Anämie nach Organtransplantation** und die **fetale Erythroblastose** infolge Rh- oder AB0-Inkompatibilität hervor. Eine Sensibilisierung der Rh-negativen Mutter gegen das Rh-Antigen (D) findet man bei ca. 1 von 150 Schwangerschaften, einen Übertritt mütterlicher Anti-D-Antikörper in den Kreislauf des Rh-postiven Fötus mit hämolytischer Anämie bei 1 von 1000 Schwangerschaften.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Zur Klinik der akuten und verzögerten Transfusionsreaktion (S. 1285). Die fetale Erythroblastose infolge Rh-Inkompatibilität manifestiert sich als Anämie oder Ikterus des Neugeborenen oder als Hydrops fetalis. Die fetale Erythroblastose infolge AB0-Inkompatibilität ruft einen (frühzeitigen) Ikterus des Neugeborenen, nur selten eine Anämie hervor, weil IgM die Plazenta nicht passieren können und die Antigene A bzw. B auf fetalen Erythrozyten noch relativ schwach ausgebildet sind.

Klinik: Zur Klinik der akuten und verzögerten Transfusionsreaktion (S. 1285). Die fetale Erythroblastose bei Rh-Inkompatibilität manifestiert sich als Anämie oder Ikterus des Neugeborenen oder als Hydrops fetalis, bei AB0-Inkompatibilität als (frühzeitiger) Ikterus.

Diagnostik: Zur Diagnostik der akuten und der verzögerten Transfusionsreaktion (S. 1285). Rh-Inkompatibilität wird mithilfe des indirekten Coombs-Tests diagnostiziert.

Diagnostik: s. Transfusionsreaktion (S. 1285). Bei Rh-Inkompatibilität: indirekter Coombs-Test.

Therapie: Zur Therapie der akuten und der verzögerten Transfusionsreaktion (S. 1285), zur Therapie der fetalen Erythroblastose s. Lehrbücher der Pädiatrie.

Therapie: s. Transfusionsreaktion (S. 1285).

Medikamenteninduzierte immunhämolytische Anämie (MIHA)

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Es gibt unterschiedliche Pathomechanismen der arzneimittelinduzierten Immunhämolyse: Medikamente können die Bildung von **Antikörpern gegen Erythrozyten** induzieren oder Antikörper gegen das Medikament bilden **Immunkomplexe**, die an die Erythrozytenmembran anlagern und so zu einer Schädigung führen. Einige Medikamente (z. B. Penicillin) wirken als Hapten auf die Erythrozytenmembran und induzieren Neoantigene, gegen die sich das Immunsystem dann richtet (Tab. **K-3.23**). MIHA sind selten geworden.

Medikamenteninduzierte immunhämolytische Anämie (MIHA)

Ätiopathogenese: Der Mechanismus der Autoantikörperbildung ist nicht einheitlich. Es können Wärmeantikörper induziert werden oder Immunkomplexe, die an Erythrozyten binden, oder die Medikamente wirken als Haptene und verändern Strukturen der Erythrozytenmembran.

K-3.23 Medikamente, die eine manifeste Immunhämolyse oder einen positiven Coombs-Test induzieren

Medikamente	Beispiele
Antibiotika und Antiprotozoenmittel	Penicillin, Cephalosporine, Rifampicin, Isoniazid, Chinin
Antikonvulsiva und Sedativa	Hydantoine, Chlorpromazin, Chlordiazepoxid
Anti-Parkinson-Mittel	Levodopa
Antiphlogistika und Analgetika	Azetylsalizylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Phenylbutazon
Antiarrhythmika und Antihypertensiva	Chinidin, α-Methyldopa
etc.	Interferon-α

Klinik: Die Hämolyse kann akut innerhalb weniger Minuten bis Stunden nach Einnahme des Medikaments beginnen (hämolytische Krise), aber auch langsam und mild verlaufen.

Klinik: Der Verlauf ist unterschiedlich von akut-fulminant bis mild-subklinisch.

Diagnostik: Einen Hinweis gibt die **Medikamentenanamnese**. Wichtigste Nachweisverfahren sind der **direkte** und der **indirekte Coombs-Test** (s. Abb. **K-3.9**). Nach dem Absetzen des Medikaments wird die Hämolyse in den meisten Fällen (aber nicht immer) besser.

Diagnostik: Die **Medikamentenanamnese** ist hinweisend.

Differenzialdiagnose: Bei einem positiven Coombs-Test ist stets die Medikamentenanamnese zu erheben. Insbesondere muss man eruieren, welche Medikamente neu eingenommen werden. Immunhämolytische Anämien und nicht immunologische Hämolysen (TTP, PNH, toxische Hämolyse) müssen ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnose: Immunhämolytische Anämien und nicht immunologische Hämolysen anderer Ätiologie müssen ausgeschlossen werden.

Therapie: Wichtigste Maßnahme ist das **sofortige Absetzen des auslösenden Medikaments**. Da die Hämolyse danach meist schnell sistiert, werden Kortikoide nur selten eingesetzt. Transfusionen sind möglich, aber nur selten notwendig.

Therapie: Das auslösende **Medikament** muss **sofort abgesetzt** werden.

Verlauf und Prognose: Sofern die Immunhämolyse frühzeitig festgestellt wird, sind Verlauf und Prognose günstig.

Toxisch bedingte hämolytische Anämien

Ätiopathogenese: Diese Anämien sind auf direkte Schädigung der Erythozyten durch ein toxisches Agens (Tab. **K-3.24**) zurückzuführen. Die Stärke der Hämolyse hängt allein von der Stärke des Agens ab; immunologische Vorgänge spielen keine Rolle. Der Wirkungsmechanismus ist in vielen Fällen unbekannt. Manche Giftstoffe schädigen die Zellmembran, andere interferieren mit dem Stoffwechsel der Erythrozyten (z. B. stört Blei die Porphyrinsynthese). Greift der Giftstoff in die erythrozytären Oxidationsprozesse ein oder dringt der Krankheitserreger in den Erythrozyten ein, kommt es zur intravasalen Hämolyse.

Toxisch bedingte hämolytische Anämien

Ätiopathogenese: Giftstoffe, Medikamente oder Erreger (Tab. **K-3.24**) schädigen die Erythrozyten direkt, ohne dass immunologische Vorgänge eine Rolle spielen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-3.24 Ursachen toxisch bedingter hämolytischer Anämien

Ursachen	Beispiele
▪ **Chemikalien**	Arsenwasserstoff, Blei, Kupfersulfat, Chlorate, Aniline, Trichlorethylen, destilliertes Wasser
▪ **Medikamente**	Resochin, Sulfasalazin u. a. Sulfonamide, Phenacetin
▪ **Toxine**	Pilz-, Schlangen-, Skropion-, Spinnengifte
▪ **Krankheitserreger**	Plasmodium, Babesia, Bartonella

Klinik: Subakute, chronische Hämolysen bis zu hämolytischen Krisen.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnese und Hämolysezeichen (s. Tab. **K-3.17**). Bei einigen Formen sind Heinz-Innenkörper nachweisbar. Abgrenzung zu Immunhämolysen mit Coombs-Test.
Therapie: Ausschaltung der schädigenden Noxe.

Verlauf und Prognose: Abhängig vom auslösenden Agens.

Mechanisch bedingte hämolytische Anämie

Ätiopathogenese: Mechanische Schädigung der Erythrozyten.

Bei der **Marschhämoglobinurie** werden die Erythrozyten im Bereich der Fußsohlen und Beinmuskulatur geschädigt.

Bei **Herzklappenfehlern** und **Klappenprothesen** sind es Turbulenzen und Scherkräfte an der Klappe.

Klinik: Bei der **Marschhämoglobinurie** ist die Anämie gering. Die Hämolyse nach **Klappenersatz** ist meist kompensiert.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnese und Labor (Hämolysezeichen) sind bei der Marschhämolyse und bei Klappenfehlern hinweisend.

Therapie: Die mechanische Hämolyse nach Klappenersatz muss i. d. R. nicht behandelt werden. Bei der Marschhämoglobinurie helfen Einlegesohlen.
Verlauf und Prognose: Marschhämoglobinurie und Klappenhämolyse haben eine gute Prognose, bei Mikroangiopathien ist der Verlauf oft schwieriger.

Anämie bei Hypersplenismus

Siehe Hypersplenismus (S. 1278).

Klinik: Sowohl die hämolytische Krise als auch die subakute oder chronische hämolytische Anämie kommen vor.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Diagnose basiert in erster Linie auf der **Anamnese** und dem Nachweis **laborchemischer Hämolysezeichen** (s. Tab. **K-3.17**). Bei einigen Formen sind im **Blutausstrich Heinz-Innenkörper** nachweisbar (s. Abb. **K-3.5**). Immunhämolysen sind durch einen **Coombs-Test** auszuschließen.

Therapie: Es gilt, die schädigende Noxe auszuschalten und die erneute Exposition zu vermeiden.

Verlauf und Prognose: Diese hängen von dem schädigenden Agens ab.

Mechanisch bedingte hämolytische Anämie

Ätiopathogenese: Diese Anämien sind auf eine mechanische Schädigung der Erythrozyten zurückzuführen.
Bei der **Marschhämoglobinurie** nimmt man an, dass die Erythrozyten im Bereich der Fußsohlen und Beinmuskulatur bei intensiver physischer Anstrengung (Märsche, Laufen) geschädigt werden.
Bei **Herzklappenfehlern** und **prothetischen Herzklappen** wird die Fragmentierung der Erythrozyten durch Turbulenzen und Scherkräfte im Bereich der Klappen herbeigeführt. Da die Drücke und die daraus resultierenden Turbulenzen sowie der „shear stress" im linken Herzen am ausgeprägtesten sind, führen Veränderungen an der Aorten- oder Mitralklappe relativ häufiger zu Hämolyse. 10–15 % der Patienten mit Aorten- und/oder Mitralklappenprothese zeigen leichte Hämolysezeichen. Bei **mikroangiopathischen hämolytischen Anämien**, d. h. bei TTP (S. 1273) und HUS (S. 1273), entstehen Mikrothromben, die die Erythrozyten schädigen.

Klinik: Bei der **Marschhämoglobinurie** ist die Anämie gering. Meist wird nur dunkler Urin bemerkt. Die Mehrzahl der Patienten mit **prothetischem Klappenersatz** zeigt eine mäßige, i. d. R. kompensierte Hämolyse.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Bei der **Marschhämolyse** sowie bei **Klappenfehlern** bzw. **Klappenprothesen** gibt die **Anamnese** Hinweise auf die Ursache der Hämolyse. Es finden sich die laborchemischen Zeichen der **Hämolyse** (erhöhte LDH, verminderes Haptoglobin); selten besteht eine Anämie.

Therapie: Eine spezifische Behandlung der Hämolyse nach Klappenersatz ist i. d. R. nicht erforderlich. Die mechanische Schädigung der Erythrozyten bei Marschhämoglobinurie lässt sich durch Einlegesohlen und Wechsel der Sportart vermeiden.

Verlauf und Prognose: Der Verlauf und die Prognose der mechanischen Hämolyse nach Klappenersatz und der Marschhämoglobinurie sind gut.

Anämie bei Hypersplenismus

Siehe Hypersplenismus (S. 1278).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4 Erkrankungen der Leukozyten

4.1 Übersicht 1201
4.2 Leitbefunde 1201
4.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN) 1205
4.4 Myelodysplastische Syndrome (MDS) 1217
4.5 Leukämien 1221
4.6 Maligne Lymphome 1235
4.7 Monoklonale Gammopathien 1257
4.8 Seltene leukozytäre Erkrankungen 1264



© kentoh / Fotolia.com

4.1 Übersicht

In diesem Kapitel werden chronische und akute Leukämien, myeloproliferative und myelodysplastische Syndrome aufgrund ihrer klinischen und pathogenetischen Nähe zusammen beschrieben.

4.2 Leitbefunde

4.2.1 Leukozytose

▶ **Definition.** Anstieg der Leukozyten im peripheren Blut auf > 11 300/µl.

Einteilung: Je nachdem, welche Untergruppe der Leukozyten für den Anstieg der Leukozytenzahl verantwortlich ist (→ Differenzialblutbild), unterscheidet man zwischen **Granulo-**, **Mono-** und **Lymphozytose**.

Ätiologie: Der Leukozytose liegt häufig eine Entzündung, nur selten eine Leukämie oder eine myeloproliferative Neoplasie (MPN) zugrunde (s. Tab. **K-2.3**).

Klinik: Im Vordergrund stehen die **Symptome der Grunderkrankung** (z. B. Fieber und Schmerzen bei Infektion; Anämiesymptome [z. B. Müdigkeit], Infektanfälligkeit und Blutungsneigung bei Leukämie). In seltenen Fällen (bei AML, CML, ALL, nicht jedoch CLL) führt die hohe Leukozytenzahl zu Mikrozirkulationsstörungen, s. Leukostasesyndrom (S. 1210).

Diagnostik und Therapie: s. Tab. **K-4.1**. Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung.

4.1 Übersicht

4.2 Leitbefunde

4.2.1 Leukozytose

▶ Definition.

Einteilung: Man unterscheidet zwischen **Granulo-**, **Mono-** und **Lymphozytose**.

Ätiologie: Häufig Entzündung, seltener Leukämie oder MPN (s. Tab. **K-2.3**).

Klinik: Die **Symptome der Grunderkrankung** bestimmen das klinische Bild. Selten ruft die hohe Leukozytenzahl Mikrozirkulationsstörungen hervor, s. Leukostasesyndrom (S. 1210).

Diagnostik und Therapie: s. Tab. **K-4.1**, Therapie je nach Grundleiden.

K-4.1 Diagnostisches Vorgehen bei Leukozytose

Basisdiagnostik	
Anamnese	▪ Symptome möglicher Grunderkrankungen (s. Tab. **K-4.3**)? ▪ Vorerkrankungen, Operationen (z. B. Milzentfernung)? ▪ Schwangerschaft, Rauchen, Medikamente?
Inspektion und Palpation	▪ Befunde, die einen Hinweis auf die Grunderkrankung geben könnten (z. B. Entzündungsherd, Fieber, Splenomegalie, Lymphknoten)?
Labor	▪ großes Blutbild: – Hb und Thrombozytenzahl bei reaktiver Leukozytose eher normal, bei chronischen Infektionen, Sepsis, Leukämie häufig vermindert – Differenzialblutbild zur Bestimmung der für die Leukozytose verantwortlichen Untergruppe der Leukozyten (zur Verlaufskontrolle reicht meist ein kleines Blutbild) ▪ Blutausstrich: morphologische Veränderungen der Leukozyten (s. Tab. **K-2.3**), reaktive oder pathologische Linksverschiebung (s. Tab. **K-2.4**)?
Abdomensonografie	▪ Splenomegalie (akute Leukämie, myeloproliferative Neoplasie, malignes Lymphom)?
weiterführende Diagnostik	
Knochenmarkpunktion	▪ Knochenmarkaspiration und -biopsie, wenn Differenzialblutbild und Blutausstrich zur Diagnosestellung nicht ausreichen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Granulozytose

▶ Definition.

▶ Definition.

- **Neutrophilie:** Zunahme der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut auf > 7700/µl.
- **Eosinophilie:** Zunahme der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut auf > 450/µl.
- **Basophilie:** Zunahme der basophilen Granulozyten im peripheren Blut auf > 200/µl.

▶ Merke.

▶ Merke. Die häufigste Ursache einer Leukozytose im peripheren Blut ist die Vermehrung der neutrophilen Granulozyten. Deshalb werden die Begriffe Leukozytose, Granulozytose und Neutrophilie im klinischen Alltag häufig synonym verwendet.

Ätiopathogenese: s. Tab. **K-4.2**.

Ätiopathogenese: s. Tab. **K-4.2**.

☰ K-4.2

☰ K-4.2 **Ätiologie der Granulozytose**

Ursachen	Beispiele
Neutrophilie	
▪ Entzündungen (häufig!)	
▪ nicht infektiös	rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Pankreatitis, Vaskulitis
▪ infektiös	v. a. Bakterien, aber auch Pilze und Parasiten, selten Viren
▪ Stress-Situationen (häufig!)	körperliche Anstrengung, Kälte, Hitze, Schwangerschaft, Operation, Trauma, zerebraler Krampfanfall, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Verbrennungen, Schock
▪ metabolische Störungen	Coma hepaticum, -diabeticum oder -uraemicum, Thyreotoxikose, Gichtanfall
▪ Medikamente und Toxine	Steroide, Adrenalin, Lithium, Blei, G-CSF
▪ maligne Erkrankungen	myeloproliferative Syndrome, akute Leukämien, Karzinome
▪ sonstige	Z. n. Splenektomie, Rauchen
Eosinophilie	
▪ allergische Erkrankungen (häufig!)	z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale
▪ Parasitenbefall	Würmer (z. B. Trichinella, Ascaris)
▪ Hauterkrankungen	Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis, Erythema exsudativum multiforme
▪ rheumatische Erkrankungen	z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose
▪ maligne Erkrankungen	myeloproliferative Syndrome, maligne Lymphome, metastasierende Karzinome
▪ sonstige	Morbus Addison, Sarkoidose, Löffler-Endokarditis, Hypereosinophilie-Syndrom
Basophilie	
▪ maligne Erkrankungen	CML (häufig!), Basophilen-Leukämie
▪ allergische Erkrankungen	s. Eosinophilie
▪ Parasitenbefall	s. Eosinophilie
▪ sonstige	Schwangerschaft, Myxödem, nephrotisches Syndrom

Monozytose

▶ Definition.

▶ Definition. Zunahme der Monozyten im peripheren Blut auf > 800/µl.

Ätiologie: Ursachen sind Infektionen (häufig!), granulomatöse und maligne Erkrankungen.

Ätiologie: Häufig liegen Infektionen (insbesondere Tuberkulose, subakute bakterielle Endokarditis) zugrunde. Eine Monozytose kommt außerdem bei granulomatösen Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, Morbus Crohn), bei der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) und bei myeloproliferativen Neoplasien, MPN (S. 1205), malignen Lymphomen (S. 1235) und metastasierenden Karzinomen vor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Lymphozytose

Lymphozytose

Definition. Unter Lymphozytose versteht man die Zunahme der Lymphozyten im peripheren Blut. Man unterscheidet:

- **absolute Lymphozytose:** Anstieg der Lymphozyten auf > 4800/µl
- **relative Lymphozytose:** Zunahme der Lymphozytenfraktion im Differenzialblutbild bei normaler Lymphozytenzahl.

Definition.

Ätiologie: Die wichtigsten Ursachen der absoluten Lymphozytose zeigt Tab. **K-4.3**. Die relative Lymphozytose entsteht durch Abnahme der Granulozytenzahl (Granulozytopenie; s. Tab. **K-4.5**).

Ätiologie: Zu Ursachen der absoluten Lymphozytose s. Tab. **K-4.3**, die relative Lymphozytose entsteht durch Granulozytopenie (Tab. **K-4.5**).

K-4.3 Ätiologie der absoluten Lymphozytose

K-4.3

Auslöser	Ursachen
Entzündung	
▪ infektiös	Viren (z. B. CMV, EBV, HIV, Hepatitisviren, Mumps-, Rötelnvirus), Bakterien (Abklingphase akuter bakterieller Infektionen = „lymphozytäre Heilphase“; im Anfangsstadium z. B. bei Bordetella pertussis, Brucella, Mycobacterium tuberculosis [vor Lymphopenie in fortgeschrittenen Stadien]), Toxoplasma gondii
▪ nicht infektiös	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Vaskulitiden, Serumkrankheit
endokrine Erkrankungen	Morbus Basedow, Thyreotoxikose, Morbus Addison
maligne Erkrankungen hämatopoetischer Zellreihen	am häufigsten CLL

4.2.2 Leukozytopenie

4.2.2 Leukozytopenie

Definition. Absinken der Leukozytenzahl im peripheren Blut auf < 4000/µl.

Definition.

Einteilung: Je nachdem, welche Untergruppe der Leukozyten für die Abnahme der Leukozytenzahl verantwortlich ist (→ Differenzialblutbild!), unterscheidet man zwischen **Granulo-** und **Lymphozytopenie**. Eine isolierte Verminderung der Monozyten ist sehr selten und findet sich z. B. bei der Haarzell-Leukämie (S. 1252); die Monozytopenie wird hier nicht näher besprochen.

Einteilung: Man unterscheidet zwischen **Granulo-** und **Lymphozytopenie**.

Granulozytopenie und Agranulozytose

Granulozytopenie und Agranulozytose

Definition. Die WHO definiert eine Granulozytopenie oder Neutropenie als einen Wert von < 2000 Neutrophilen/µl. Sinkt die Neutrophilenzahl auf < 500/µl ab, spricht man auch von einer **Agranulozytose**. Für den klinischen Alltag ist folgende Einteilung wichtig (Tab. **K-4.4**):

Definition.

K-4.4 Gradeinteilung der Leukozytopenien und Granulozytopenien nach WHO

K-4.4

Gradeinteilung	Leukozyten (/µl)	neutrophile Granulozyten (/µl)
Grad 0	> 4000	> 2000
Grad 1	3000–3999	1500–1999
Grad 2	2000–2999	1000–1499
Grad 3	1000–1999	500–999
Grad 4	< 1000	< 500

Ätiologie: s. Tab. **K-4.5**.

Ätiologie: s. Tab. **K-4.5**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.5 Ätiologie der Granulozytopenie bzw. Agranulozytose

Auslöser	Beispiele
▪ **verminderte Granulopoese**	
Reifungsstörung	▪ angeboren (selten): z. B. Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom, Chediak-Higashi-Syndrom, zyklische Neutropenie ▪ erworben: Mangel an Folsäure, Vitamin B_{12}, Kupfer oder essenziellen Aminosäuren; aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
direkte Knochenmarkschädigung	▪ Medikamente (häufig): z. B. Zytostatika, NSAR, Sulfonamide (z. B. Sulfasalazin), Novaminsulfon, Virustatika, Antikonvulsiva, Neuroleptika
	▪ Chemikalien: z. B. Benzol, Anilin, Alkohol
	▪ Bestrahlung
	▪ Infektionen: z. B. Typhus, sehr schwere Sepsis, Miliartuberkulose, Masern, Röteln, HIV-Infektion
Verdrängung der normalen Granulopoese	▪ Leukämien, myelodysplastische Syndrome, Knochenmarkkarzinose, Lymphome (speziell Haarzell-Leukämie)
▪ **verstärkter Granulozytenverlust**	
nach Bildung von Antikörpern gegen Granulozytenantigene (Immunneutropenie)	▪ Autoimmunerkrankungen: Felty-Syndrom, Lupus erythematodes, δγ-Lymphozytose, Evans-Syndrom, Immunthyreoiditis ▪ Z. n. Organ- oder allogener Stammzelltransplantation, selten idiopathisch
nach Bildung von Antikörpern gegen den Komplex aus Medikament und Granulozyt (Immunneutropenie)	▪ Medikamente: z. B. Penicillin, Cephalosporine, Metamizol, Thyreostatika, Antiarrhythmika (z. B. Procainamid, Chinidin), Chinin
bakterielle Infektionen	▪ eher ungewöhnlich bei Infektionen, aber möglich z. B. bei Typhus, Brucellose
▪ **Granulozytenverteilungsstörung**	
Splenomegalie	▪ z. B. Leberzirrhose, myeloproliferative Neoplasie, maligne Lymphome (Tab. **K-6.1**)

Klinik: Häufiges Erstsymptom einer Neutrophilenzahl < 1000/µl ist eine fieberhafte Stomatitis, Enteritis oder Pneumonie. Nicht immunologische Granulozytopenien entstehen langsam und sind symptomarm. Die **medikamenteninduzierte Immunneutropenie** entsteht **rasch**. Meist besteht eine **Agranulozytose**. Sie äußert sich als **schwere Infektionskrankheit** mit Stomatitis (akut nekrotisierende ulzerierende Gingivitis), **Angina agranulocytotica**, Enterokolitis und Soor. Septische Komplikationen sind häufig.

Klinik: Je weiter die Neutrophilenzahl < 1000/µl sinkt, desto größer ist die Infektanfälligkeit (maximal bei Agranulozytose). Erstes Anzeichen einer Neutrophilenzahl < 1000/µl ist häufig eine Infektion in einer Körperregion, die dicht mit Bakterien besiedelt ist (z. B. fieberhafte Stomatitis, Enteritis oder Pneumonie). Durch Zytostatika oder Vitaminmangel bedingte Granulozytopenien entstehen über Tage bis Wochen und sind ebenso wie Granulozytopenien bei Autoimmunerkrankungen wenig symptomatisch. Bei **medikamenteninduzierten Immunneutropenien** dagegen entwickelt sich innerhalb **weniger Tage** eine schwere Granulozytopenie, meist eine **Agranulozytose**. Diese imponiert wie eine **schwere Infektionskrankheit** mit Krankheitsgefühl, hohem Fieber mit Schüttelfrost, Knochen- und Gliederschmerzen. Eine Entzündung der Schleimhäute führt zu einer Stomatitis (akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis), **Angina agranulocytotica** und Enterokolitis. Die Lymphknoten an Hals und Waldeyer-Rachenring können anschwellen, ebenso Milz und Leber. Zusätzlich können Pilzinfektionen (Soor) auftreten, häufig sind septische Komplikationen.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Entscheidend ist die **Medikamentenanamnese** (Tab. **K-4.5**). Granulozytenautoantikörper können manchmal nachgewiesen werden, die Tests sind jedoch nicht sehr sensitiv.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Entscheidend ist die exakte **Medikamentenanamnese** (Tab. **K-4.5**). Granulozytenautoantikörper können manchmal mit dem Granulozyten-Immunfluoreszenz- oder -Agglutinationtest nachgewiesen werden. Da die Serumtiter dieser Antikörper meist niedrig sind, sind i. d. R. wiederholte Messungen zum Nachweis nötig. Auch medikamenteninduzierte Granulozytenantikörper können so bestimmt werden; das Ergebnis ist allerdings häufig negativ, weil das auslösende Medikament oder seine Metaboliten bereits wieder ausgeschieden wurden.

Ist ein Medikament als Ursache ausgeschlossen, bestimmt man **ANA, Antikörper der rheumatoiden Arthritis, Vitamin-B_{12}-** und **Folsäurespiegel** sowie die **Milzgröße**. Die **Knochenmarkpunktion** schließt Leukämien, Lymphome, ein MDS und eine aplastische Anämie aus.

Hat der Patient in der Woche vor Beginn der Symptome kein Medikament eingenommen, müssen andere Ursachen der Granulozytopenie ausgeschlossen werden. Hierzu werden **antinukleäre Antikörper** (**ANA**), **Antikörper der rheumatoiden Arthritis (Anti-CCP)**, **Vitamin-B_{12}-** und **Folsäurespiegel** und mittels Ultraschall die **Größe der Milz** (Splenomegalie → Hypersplenismus?) bestimmt. Mittels **Knochenmarkpunktion** werden eine aplastische Anämie, Leukämie, ein myelodysplastisches Syndrom oder Lymphom ausgeschlossen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapie: Das vermutlich auslösende Medikament ist abzusetzen. Zwecks **Infektionsschutz** sind keimarme Isolierung, Darmdekontamination, Mund- und Hautpflege erforderlich. Wenn **Infektzeichen** vorliegen, müssen **Antibiotika** und **Antimykotika** gegeben werden. Der Einsatz von **G-CSF** kann die klinische Erholung beschleunigen (in Deutschland für diese Indikation arzneimittelrechtlich nicht zugelassen). In therapieresistenten Fällen muss die Gabe von **Granulozytentransfusionen** erwogen werden.

Therapie: Das auslösende Medikament ist abzusetzen. Im Rahmen der symptomatischen Therapie **Infektionsschutz** bzw. **Antibiotika-** und **Antimykotika-** sowie ggf. **G-CSF-Gabe** bei Infekt, bei Therapieresistenz **Granulozytentransfusionen**.

Verlauf und Prognose: Die Agranulozytose hat immer noch eine ernste Prognose. Steigt die Granulozytenzahl nicht wieder an, können die infektiösen Komplikationen letztlich nicht beherrscht werden.

Verlauf und Prognose: ernst bei Agranulozytose.

Prophylaxe: Wichtig ist, eine Granulozytopenie frühzeitig zu erkennen. Erhält ein Patient eines der in Tab. **K-4.5** genannten Medikamente, sollte man in den ersten 4 Wochen das Blutbild wiederholt kontrollieren.

Prophylaxe: Im 1. Monat der Einnahme eines in Tab. **K-4.5** genannten Medikaments häufigere Blutbildkontrolle.

Lymphozytopenie

Lymphozytopenie

▶ Definition. Unter Lymphozytopenie versteht man die Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut. Man unterscheidet:

- **absolute Lymphozytopenie:** Absinken der Lymphozytenzahl auf < 1000/µl
- **relative Lymphozytopenie:** Absolute Lymphozytenzahl ist im Normbereich, der prozentuale Wert ist jedoch vermindert (z. B. bei Vermehrung der Granulozyten).

▶ Definition.

Ätiologie: Eine **absolute Lymphozytopenie** kommt vor bei: Cushing-Syndrom, einer Therapie mit Kortison oder Zytostatika sowie nach Bestrahlung. Weiterhin findet man sie bei Hodgkin-Lymphom, Miliartuberkulose, Nierenversagen und systemischem Lupus erythematodes. Schwere Lymphozytopenien mit einem deutlichen Abfall der T-Helfer-Lymphozyten finden sich bei Aids.
Eine **relative Lymphozytopenie** entsteht, wenn die Granulozytenzahl erhöht ist (Tab. **K-4.2**).

Ätiologie: Eine **absolute Lymphozytopenie** kommt vor bei Cushing-Syndrom, Kortison- oder Zytostatikatherapie, nach Bestrahlung, bei Hodgkin-Lymphom, Miliartuberkulose, Nierenversagen, SLE und Aids.

Eine **relative Lymphozytopenie** entsteht bei Granulozytose (Tab. **K-4.2**).

Diagnostik: Wichtig im Rahmen der Anamnese ist die Frage nach Medikamenteneinnahme und Chemotherapien. Laboruntersuchungen erfolgen auf Virusinfekte, Immunerkrankungen und hämatologische Erkrankungen (z. B. Lymphome).

Therapie: Im Vordergrund steht die Therapie der Grunderkrankung. Bei prolongierter Lymphozytopenie muss eine Prophylaxe von Pilz-, Virusinfektionen (z. B. Herpes, CMV) und Pneumocystis jirovecii erfolgen.

Diagnostik: Frage nach Medikamenteneinnahme und Chemotherapien. Laboruntersuchung z. B. auf Virusinfekte und Immunerkrankungen.
Therapie: Im Vordergrund steht die Therapie der Grunderkrankung.

4.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

4.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

▶ Synonym. Chronische myeloproliferative Erkrankungen, früher: myeloproliferative Syndrome (MPS)

▶ Synonym.

▶ Definition. MPN sind maligne klonale Erkrankungen einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen, die durch normale Differenzierung und weitgehend normale Funktionsfähigkeit der Zellen des autonom proliferierenden Klons und einen chronischen Verlauf gekennzeichnet sind.

▶ Definition.

Pathogenese und Einteilung: Die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) beruhen auf der klonalen Expansion einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen im Knochenmark. Lediglich bei der primären Myelofibrose wird das blutbildende Knochenmark frühzeitig durch Bindegewebe ersetzt und die Blutbildung von Milz und Leber übernommen. Die Proliferation ist effektiv, d. h. die vermehrt gebildeten Zellen können ihre physiologische Funktion wahrnehmen, im Gegensatz zu myelodysplastischen Syndromen, bei denen die Zellen in ihrer Funktion gestört sind. Es gibt jedoch Mischformen, die sowohl Züge einer MPN, aber auch eines myelodysplastischen Syndroms (S. 1217) tragen (CMML). Nach längerer Krankheitsdauer kann eine MPN in eine akute Leukämie übergehen („Blastenschub“).

Pathogenese und Einteilung: Den MPN liegt eine klonale Expansion hämatopoetischer Zellreihen im Knochenmark zugrunde; lediglich bei der primären Myelofibrose wird die Blutbildung frühzeitig von Milz und Leber übernommen. Übergänge von einem MPN in eine akute Leukämie („Blastenschub“) sind möglich.
Zu den häufigen MPN zählen (Tab. **K-4.6**):

- **chronische myeloische Leukämie** (CML)
- **Polycythaemia vera** (PV)
- **essenzielle Thrombozythämie** (ET)
- **primäre Myelofibrose** (PM).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Häufige MPN (früher als myeloproliferative Syndrome im engeren Sinne bezeichnet) (Tab. **K-4.6**):

- **chronische myeloische Leukämie** (**CML**, vermehrte Granulopoese, inkl. Vorstufen)
- **Polycythaemia vera** (**PV**, vermehrte Erythropoese)
- **essenzielle Thrombozythämie** (**ET**, vermehrte Thrombopoese)
- **primäre Myelofibrose** (**PM**, vermehrte Bindegewebebildung im Knochenmark).

K-4.6 Einteilung und wesentliche Merkmale der häufigsten MPN

Merkmal/MPN	CML	PV	ET	PM
Leukozytose	++	+	–	im Stadium I evtl. ↑, sonst ↓
Erythrozytose	–	++	–	im Stadium I evtl. ↑, sonst ↓
Thrombozytose	+	+	++	im Stadium I evtl. ↑, sonst ↓
Splenomegalie	+	+	–	++
molekulare Marker	+ Philadelphia-Chromosom oder BCR-ABL (die seltene Ph-Chr.-/BCR-ABL-negative atypische CML gilt heute als eigene, separate Entität)	JAK2-, V617F-Mutation, JAK2-Exon-12-Mutation	JAK2-, V617F-Mutation, CALR-Mutation, MPL-Exon-10-Mutation	JAK2-, V617F-Mutation, CALR-Mutation, MPL-Exon-10-Mutation
Knochenmarkfibrose	selten, spät	selten, spät	selten, spät	früh
Blastenschub	häufig	selten	selten	gelegentlich

CML: chronische myeloische Leukämie, PV: Polycythaemia vera, ET: essenzielle Thrombozythämie, PM: primäre Myelofibrose

Seltene MPN (hier nicht besprochen, s. Lehrbücher der Hämatologie):

- chronische Neutrophilen-Leukämie (vermehrt reife Granulozyten ohne Vorstufen), Nachweis einer CSF3R-Mutation)
- chronische Eosinophilen-Leukämie/hypereosinophiles Syndrom (vermehrt Eosinophile)
- Mastozytose (vermehrt Mastzellen)
- myeloproliferative Neoplasie – unklassifizierbar.

In der gültigen WHO-Klassifikation (Stand 2016) werden außerdem mehrere ehemals myeloproliferative Erkrankungen aus dieser Gruppe ausgegliedert und als eigene neue Krankheitsgruppen geführt; auch sie werden aufgrund ihrer Seltenheit hier nicht besprochen:

- gemischt myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien
  - chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML, unter MDS besprochen)
  - atypische CML (aCML, wie CML, aber ohne Ph-Chromosom, ohne BCR/ABL-Mutation)
  - juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML, tritt praktisch nur bei Kleinkindern auf)
  - refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T, unter MDS besprochen)
- myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und abnormem Platelet-derived Growth Factor (PDGFRα, PDGFRβ), Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR1).

4.3.1 Chronische myeloische Leukämie (CML)

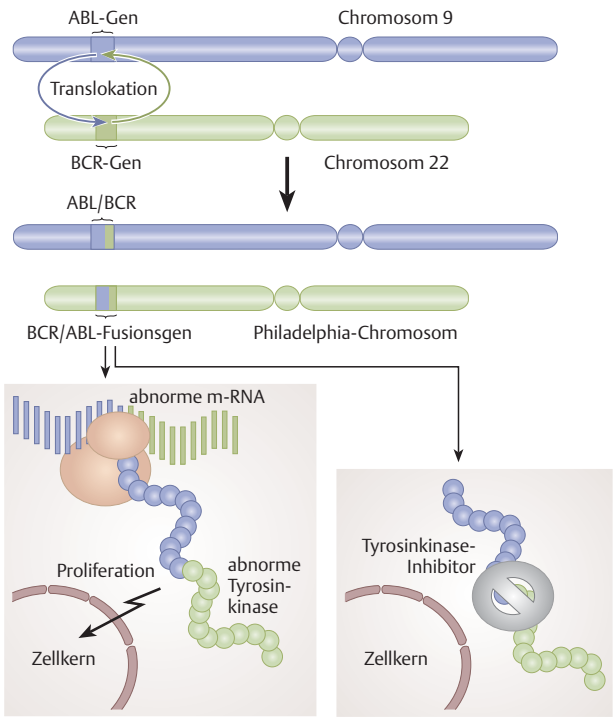
Epidemiologie: Die CML macht 15 % aller Leukämien in der westlichen Hemisphäre aus. Die Inzidenz beträgt 1,5 : 100 000/Jahr. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50–60 Jahren, Kinder und Jugendliche sind selten betroffen.

Ätiopathogenese: Charakteristisch für die CML ist die autonome klonale Proliferation der Granulopoese. Bei **95 %** der Patienten ist ein Austausch genetischen Materials zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 (**ABL-Gen**) und 22 (**BCR-/„breakpoint cluster region"-Gen**), die **balancierte Translokation t(9;22)(q34;q11)** für die Proliferation verantwortlich. Der Auslöser dieser Translokation ist letztlich unbekannt. Bei Personen, die radioaktiver Strahlung oder Benzol ausgesetzt sind, ist die Mutationswahrscheinlichkeit erhöht. Durch die Translokation entsteht auf Chromosom 22 ein neues **Fusionsgen BCR-ABL** (Abb. **K-4.1**); das veränderte Chromosom 22 heißt **Philadelphia-Chromosom**. Das Genprodukt von BCR-ABL ist eine 210 kD

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.1 Die Translokation t(9;22) und ihre Auswirkungen



Bei dieser Translokation wird eine inkomplette Gensequenz des Chromosoms 9 (der c-abl-Lokus, benannt nach dem **A**vian-**Bl**astosis-[= Hühnerleukämie]Retrovirus) an eine Gensequenz des Chromosoms 22 (den bcr-Lokus, abgeleitet von **b**reakpoint **c**luster **r**egion) angelagert. Dadurch entsteht auf Chromosom 22 das Fusionsgen BCR/ABL (Philadelphia-Chromosom), das für eine ständig aktive Tyrosinkinase codiert. Folge ist eine dauerhafte Stimulation der Zellteilung. Mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib) lässt sich der molekulargenetische Defekt gezielt unterdrücken (sog. „molekulare Therapie“).

schwere, **ständig aktive Tyrosinkinase** ($p210^{BCR-ABL}$), die eine stetige Zellteilung bewirkt. Die Mutation ereignet sich in einer sehr frühen Stammzelle, denn die BCR-ABL-Translokation lässt sich in allen hämatopoetischen Zellreihen nachweisen (Vorläuferzellen der Granulo-, Erythro-, Megakaryozyten und B-Lymphozyten, selten auch in den T-Lymphozyten). Dies erklärt, warum eine CML z. B. im Rahmen einer Blastenkrise in eine AML oder eine ALL übergehen kann. Keimzellen sind nicht betroffen; die Translokation ist nicht erblich. Bei 5 % der CML-Patienten kann durch die zytogenetische Analyse kein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden. Bei der Hälfte dieser Patienten kann man mit feineren molekulargenetischen Techniken auf Chromosom 22 dennoch eine BCR-ABL-Translokation nachweisen.

Wenn sich weder das Philadelphia-Chromosom noch BCR-ABL nachweisen lassen, spricht man von **atypischer CML**. Die aCML wird heute als eigenes, separates Krankheitsbild klassifiziert. Sie verläuft i. d. R. rasch und ist therapieresistent (s. u.).

Eine Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL-negative CML wird als **atypische CML** (aCML) bezeichnet.

Klinik: Man unterscheidet bei der CML 3 Krankheitsphasen:
- chronische Phase
- Akzelerationsphase
- Blastenkrise.

Klinik: Man unterscheidet chronische Phase, Akzelerationsphase und Blastenkrise.

In der **chronischen Phase** (3–5 Jahre) nimmt die Granulozytenproliferation langsam zu. Im Blutausstrich findet man nur wenige Blasten (< 10 %). Gleichzeitig entwickelt sich eine Anämie mit den entsprechenden Symptomen (**Leistungsminderung**, Belastungsdyspnoe). Die Thrombozytenzahl kann normal, erhöht oder vermindert (Folge von Splenomegalie, s. u.) sein. Im letzteren Fall besteht eine **Hämatomneigung**. Die meisten Patienten haben infolge der zunehmenden Splenomegalie ein **Druck- und Völlegefühl im Oberbauch**. **Knochenschmerzen** (durch die Proliferation im Knochenmark) werden oft als „Gelenkrheuma“ verkannt. Bei massiver Leukozytose kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen mit Thrombosen, s. **Leukostasesyndrom** (S. 1210).

Die **chronische Phase** wird von der Granulozytenproliferation bestimmt. Die Patienten klagen über **Leistungsminderung**, **Knochenschmerzen**, **Druck- und Völlegefühl im Oberbauch** (Splenomegalie) sowie ggf. **Hämatomneigung**. Bei massiver Leukozytose kann ein **Leukostasesyndrom** (S. 1210) auftreten.

In der **Akzelerationsphase** wird die Granulozytenproliferation trotz adäquater Therapie stärker. Kriterien für eine Akzeleration sind:
- **Persistierende Leukozytose oder gar Leukozytenanstieg trotz adäquater Therapie**
  - persistierende Splenomegalie oder gar zunehmende Milzgröße trotz adäquater Therapie
  - zunehmende Thrombozytopenie < 100 000/µl oder auch Thrombozytenanstieg > 1. Mio/µl trotz adäquater Therapie

Für die **Akzelerationsphase** ist eine Zunahme der Leukozytenzahl (trotz adäquater Therapie), der Anämie und der Thrombozytopenie, manchmal aber auch Thrombozytose > 1 Mio/µl typisch. In der **Blastenkrise** entwickelt sich das Bild der akuten Leukämie (myeloisch oder lymphatisch).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- 20 % oder mehr Basophilie im peripheren Blut
- 10–19 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark
- Auftreten neuer chromosomaler Aberrationen
- primäre Resistenz gegen Erstlinientherapie mit Tyrosinkinasehemmer oder Nicht-Erreichen einer kompletten Remission
- Resistenz gegen Zweitlinientherapie mit Tyrosinkinasehemmer

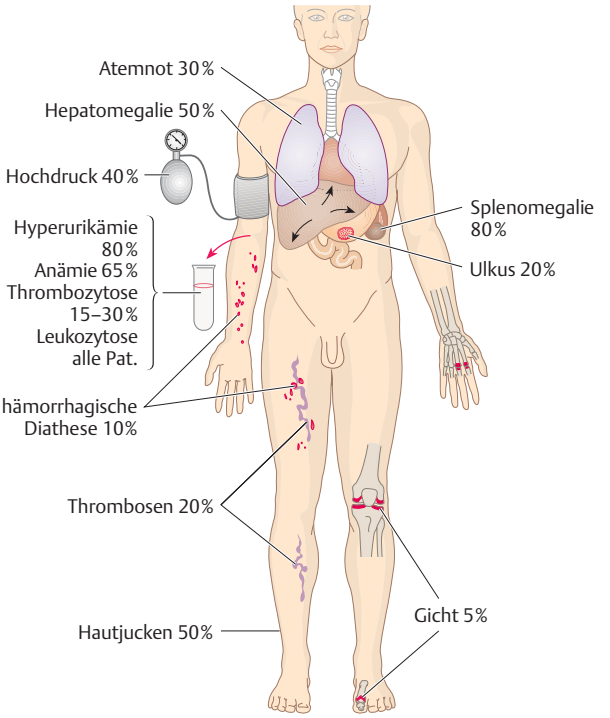
10 % der Patienten entwickeln eine zunehmende **Knochenmarkfibrose**. Schließlich steigt der Anteil der unreifen Blasten immer rascher an und die CML geht in eine **akute Leukämie** (¾ myeloisch, ¼ lymphatisch) über. Man spricht von einer **Blastenkrise,** wenn

- ≥ 20 % der Zellen in Blut oder Knochenmark Blasten sind.

Ganz selten wird die CML erst in dieser Blastenkrise diagnostiziert und ist dann von einer akuten Leukämie kaum zu unterscheiden (Abb. **K-4.2**).

K-4.2

K-4.2 Wesentliche klinische Zeichen bei CML



Diagnostik und Differenzialdiagnose: Hinweisend sind die **Splenomegalie** (u. U. bis ins Becken reichende Milz) und das **Blutbild** (z. T. massive **Leukozytose** mit **Anämie**). Im Differenzialblutbild findet sich eine **pathologische Linksverschiebung** (Abb. **K-4.3a**).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Hinweisend sind **Splenomegalie** (u. U. bis ins Becken reichende Milz), **Blutbild** mit z. T. massiver **Leukozytose** und **Anämie**. Bei Diagnosestellung liegt die Leukozytenzahl meist bei 50 000–300 000/µl. Dazu tritt eine normozytäre, normochrome Anämie. Die Thrombozytenzahl kann normal, erhöht oder vermindert (bei Splenomegalie) sein. Im Differenzialblutbild findet man alle Reifungsstufen der Granulopoese (**pathologische Linksverschiebung**; s. Abb. **K-4.3a**).

▶ Merke.

▶ Merke. Dieser Befund unterscheidet die CML von einer akuten Leukämie, bei der man Myeloblasten und wenige reife Granulozyten sieht, die Zwischenstufen jedoch fehlen (sog. Hiatus leucaemicus; Abb. **K-4.3b**).

In der Akzelerationsphase nehmen die Blasten zu, in der Blastenkrise liegen sie bei > 20 %. **Basophile** und **Eosinophile** sind **vermehrt**. Die Thrombozyten haben oft bizarre Formen und Größen.

In der chronischen Phase sind die Blasten im peripheren Blut noch relativ selten, in der Akzelerationsphase nehmen sie dann deutlich zu (10–19 %), in der Blastenkrise liegen sie > 20 %.
Ein weiterer typischer Befund im Differenzialblutbild ist die **Vermehrung von Basophilen** und **Eosinophilen**. Die Thrombozyten haben oft bizarre Formen und Größen.

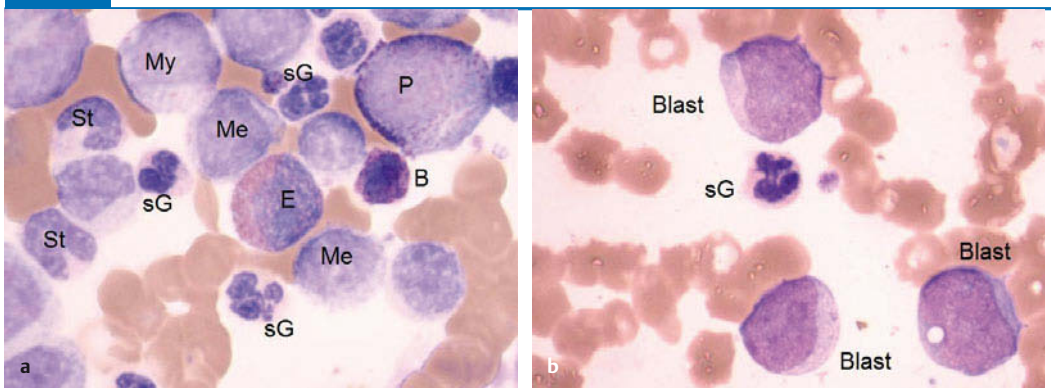
Die **Knochenmarkpunktion** zeigt ein hyperzelluläres Mark mit exzessiver Granulopoese. Der **Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms** bzw. **von BCR-ABL** bestätigt die Diagnose (s. u.).

Die **Knochenmarkpunktion** zeigt ein hyperzelluläres Knochenmark mit einer exzessiv gesteigerten Granulopoese. Auch Megakaryozyten können vermehrt sein. Der **Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms** bzw. **von BCR-ABL** unterscheidet die CML sicher von anderen MPN sowie Erkrankungen mit reaktiver Leukozytose (s. u.).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.3 Blutausstrich in verschiedenen Phasen der CML



a Der Blutausstrich in der chronischen Phase der CML zeigt alle Reifungsstufen der Granulopoese vom Promyelozyten (P) bis zum reifen segmentkernigen Granulozyten (sG; = **pathologische Linksverschiebung**), außerdem Basophile (B), Eosinophile (E), Stabkernige (St), Myelozyten (My) und Metamyelozyten (Me).

b Der Blutausstrich in der Blastenkrise zeigt außer Blasten (Blast) einige segmentkernige Granulozyten (sG), aber keine Zwischenformen (**Hiatus leucaemicus**).

Therapie: Seit 2001 steht zur Therapie der CML der Tyrosinkinase-Inhibitor **Imatinib** (z. B. Regeldosis 400 mg/d) zur Verfügung. Imatinib blockiert gezielt die Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase. Dadurch wird der unphysiologische Proliferationsstimulus aufgehoben und die Hämatopoese normalisiert sich. Diese Therapie erreicht bei > 80 % der Patienten eine zytogenetische Remission, d. h. in der Chromosomenanalyse ist kein Philadelphia-Chromosom mehr nachweisbar. 10 % der Patienten sprechen auf Imatinib initial nicht an oder werden im späteren Krankheitsverlauf aufgrund sekundärer BCR-ABL-Mutationen wieder resistent. Mittlerweile stehen weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren (Dasatinib; Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) zur Verfügung, die bei resistenten Fällen häufig noch ein Ansprechen erreichen. Diese sehr potenten neuen Wirkstoffe (sog. „Super-Glivecs“) werden zunehmend auch als Erstlinientherapie anstelle von Imatinib eingesetzt (Tab. **K-4.7**).

Therapie: Bei **CML** wird **Imatinib** eingesetzt, das gezielt die BCR-ABL-Tyrosinkinase hemmt. Dies bewirkt bei > 80 % der Patienten eine zytogenetische Remission. 10 % der Patienten sprechen auf Imatinib initial nicht an oder werden im späteren Krankheitsverlauf wieder resistent. In diesen Fällen stehen weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung.

K-4.7 Dosierung, Indikation und Differenzialindikation der Tyrosinkinase-Inhibitoren (Details siehe Fachinformation).

K-4.7

Tyrosinkinase-Inhibitor	Dosierung	Indikation
Imatinib	400 mg p. o. 1 × tgl.	chronische Phase
Dasatinib	100 mg p. o. 1 × tgl. 140 mg p. o. 1 × tgl.	chronische Phase Akzelerationsphase oder Blastenkrise
Nilotinib*	300 mg p. o. 2 × tgl. 400 mg p. o. 2 × tgl.	chronische Phase Akzelerationsphase
Bosutinib	500 mg p. o. 1 × tgl.	2nd Line chronische, Akzelerations- oder Blastenphase, wenn Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib nicht infrage kommen
Ponatinib*	45 mg p. o. 1 × tgl.	2nd Line chronische, Akzelerations- oder Blastenphase, wenn Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib nicht infrage kommen oder bei T315I-Mutation

* Bei Nilotinib und Ponatinib wurden vermehrt vaskuläre Ereignisse beobachtet (Infarkt, pAVK, TIA, Schlaganfall). Dann Risikofaktoren (Rauchen, Cholesterin etc.) eliminieren, ggf. auf anderen TKI umsetzen (bei Imatinib, Dasatinib relativ geringeres kardiovaskuläres Risiko).

Ob ein Tyrosinkinase-Hemmer ausreichend wirksam ist, wird durch regelmäßige Bestimmungen der Mutationslast im peripheren Blut festgestellt. Die Therapie spricht optimal an, wenn nach 12 Monaten folgende Befunde vorliegen: normales Blutbild, Zytogenetik unauffällig, Molekulargenetik: in der PCR des peripheren Blutes < 0,1 % BCR/ABL pos. Zellen.

Es kommt vor, dass Patienten nicht ausreichend auf die Imatinib-Therapie ansprechen oder ihre zunächst gute Therapieansprache verlieren. Dafür gibt es meist 2 Erklärungen:

Regelmäßige Kontrollen der Mutationslast im peripheren Blut zeigen, ob die Therapie ausreichend anspricht. Wenn dies nicht der Fall ist, dann an **mangelnde Compliance** oder an **Resistenzmutationen** denken.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **Mangelnde Compliance:** Untersuchungen haben gezeigt, dass bis zu 25 % der Patienten weniger als 90 % der regulären Dosis einnehmen, 20 % sogar weniger als 80 %.
- **Resistenzmutationen:** Immer wenn Patienten suboptimal oder inadäquat ansprechen, sollte eine Mutationsanalyse erfolgen. Bei einigen BCR-ABL-Mutationen kann mit einer Erhöhung der Imatinib-Dosis (auf 800 mg) oder mit den neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) behandelt werden, bei der sog. T315I-Mutation gibt man Ponatinib.

Bei Patienten mit Resistenz gegen alle Tyrosinkinase-Inhibitoren sowie bei BCR-ABL-negativer CML gibt man, wenn eine Transplantation nicht möglich ist, **Interferon-α** und Cytarabin.

Bei Patienten, die gegen Imatinib oder die anderen o. g. Tyrosinkinase-Inhibitoren primär resistent sind oder im weiteren Verlauf resistent werden und für die eine Transplantation nicht infrage kommt, gibt man **Interferon-α** (IFN-α, 3–5 Mio I.E./d s. c.) kombiniert mit Cytarabin s. c. Diese Kombinationstherapie kann bei 10 % der Patienten eine komplette zytogenetische Remission erreichen.

Hydroxyharnstoff oder **Busulfan** wird v. a. zur Reduktion der Leukozytenzahl bei initialem Wert > 50 000/µl eingesetzt.

Hydroxyharnstoff oder **Busulfan** (z. B. Myleran) wird heute nur noch eingesetzt, um im Rahmen der Erstdiagnose bei initialer Leukozytose > 50 000/µl die Leukozytenzahl zu reduzieren. Sobald dieser Grenzwert unterschritten ist, stellt man auf einen Tyrosinkinase-Inhibitor um.

Die **allogene Stammzelltransplantation** ist nur sinnvoll, wenn Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht (mehr) wirken, z. B. in der Akzelerationsphase oder Blastenkrise. Bei **Leukostasesyndrom** (S. 1210) zusätzlich **Leukapherese**.

Die **allogene Stammzelltransplantation** ist nur sinnvoll, wenn der Patient initial nicht oder im Verlauf auf Imatinib oder die anderen neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht mehr anspricht. Patienten mit Akzeleration oder Blastenkrise können meist noch für kurze Zeit mit einem der neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren kontrolliert werden, sollten dann aber rasch transplantiert werden. Ist dies nicht möglich, erhalten sie eine Kombinations-Chemotherapie wie bei akuten Leukämien (S. 1221). Bei **Leukostasesyndrom** (S. 1210) wird zusätzlich zur myelosuppressiven Therapie die **Leukapherese** eingesetzt.

Prognose: Durch die neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren ist die Prognose sehr gut geworden.

Prognose: Patienten, die eine komplette molekulargenetische Remission erreichen, haben eine Gesamtüberlebenschance > 96 %. In Studien versucht man heute bei Patienten, die eine „tiefe" molekulare Remission ≤ 0,0032 % BCR/ABL positive Zellen über 2 Jahre erreichen, Tyrosinkinase-Inhibitoren ganz abzusetzen. Fast die Hälfte dieser Patienten bleibt rezidivfrei und ist klinisch geheilt.

Internet-Links: www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/cml, www.kompetenznetz-leukaemie.de

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Leukostasesyndrom:** Bei manchen Leukämien (CML [bis 14 %], seltener bei AML/ALL [2–3 %] und sehr selten bei CLL [< 1 %]) kann die Leukozytenzahl so stark ansteigen, dass sich die Fließeigenschaften des Blutes verschlechtern. Dadurch kommt es zu **Durchblutungsstörungen** in der Mikrozirkulation. Die Patienten klagen über Dyspnoe, Schwindel, Sehstörungen, Akrozyanose und Priapismus. Therapie der Wahl ist die **Leukapherese am Zellseparator**. Ist das Verfahren wenig erfolgreich, müssen zusätzlich Zytostatika gegeben werden, da die Gefahr der Entwicklung eines Tumorlysesyndroms (S. 1224) besteht. Die Prognose ist ungünstig, da sich häufig intrazerebrale Blutungen entwickeln.

4.3.2 Polycythaemia vera (PV)

4.3.2 Polycythaemia vera (PV)

▶ Synonym.

▶ Synonym. primäre Polyzythämie, Morbus Vasquez-Osler

▶ Definition.

▶ Definition. Klonale Stammzell-Erkrankung aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Syndrome. Charakteristisch ist eine Vermehrung der Erythrozyten mit entsprechender Erhöhung des Hämatokrits und Hämoglobins.

Epidemiologie: Die seltene Erkrankung tritt v. a. nach dem 50. Lebensjahr auf.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt selten (0,5–2 : 100 000/Jahr) und mit einem Erkrankungsgipfel nach dem 50. Lebensjahr auf. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Ätiopathogenese: Bei der PV proliferieren v. a. die Erythrozyten. Die Ätiologie ist unklar. Erythrozytenkolonien (Burst Forming Units) **sprechen verstärkt auf Erythropoetin an**. Bei 95 % der Patienten findet man eine **V167F-Mutation der Januskinase 2 (JAK2)**, < 3 % eine **Exon-12-Mutation** von JAK2.

Ätiopathogenese: Bei der PV proliferieren v. a. die Erythrozyten. Die Ursache der Proliferation ist unklar; diskutiert werden Chemikalien und Viren. Beobachtet man das Wachstum von Erythrozytenkolonien in vitro, fällt ein vermehrtes spontanes Wachstum und **verstärktes Ansprechen auf niedrige Erythropoetinkonzentrationen** auf. Bei 95 % der Patienten findet man eine **V167F-Mutation der Januskinase 2 (JAK2-V167F)**, die zu einer Aktivierung der Zellproliferation führt. In < 3 % ist eine **JAK2-Exon-12-Mutation** verantwortlich. Sehr seltene **familiäre Polyzythämien** beruhen auf Mutationen des Erythropoetinrezeptors.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

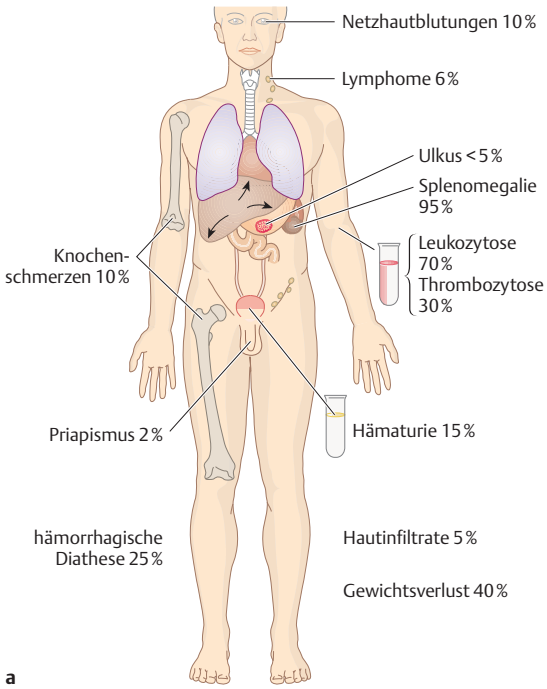
t to terms and conditions of license.

Klinik: Durch die Vermehrung der Erythrozyten steigt der Hämatokrit und mit ihm die Blutviskosität. Folge sind Mikrozirkulationsstörungen (v. a. in ZNS und Lunge). Die Beschwerden – **Kopfschmerzen**, **Schwindel**, **Ohrensausen**, **Sehstörungen**, **Belastungsdyspnoe** und leichte **Ermüdbarkeit** – entwickeln sich schleichend. Auch das Herz und die Akren können betroffen sein (Angina pectoris bzw. Gangrän). Viele Patienten klagen über **Juckreiz** (insbesondere bei Wärmezufuhr, z. B. in warmem Wasser „aquagener Pruritus"), brennende Parästhesien an den Extremitäten (**burning feet**) bei Erwärmung, z. B. beim Duschen (**Erythromelalgie**, Abb. **K-4.4**). Die Augen wirken blutunterlaufen, das Gesicht ist hoch rot (**Plethora**). Schnell entwickelt sich eine **Zyanose** der Lippen und Akren. Häufig sind Milz und Leber deutlich tastbar. Der Blutdruck kann erhöht sein. Magen-Darm-Ulzera treten vermehrt auf.
Bei bis zu 40 % der Patienten resultieren arterielle oder venöse Thromboembolien (z. T. ungewöhnliche Lokalisation: **Budd-Chiari-Syndrom, Portalvenen-** oder **Sinusvenenthrombose**). Bei sehr hoher Thrombozytenzahl ist die Thrombozytenfunktion meist gestört (Thrombopathie). Die zahlreichen Thrombozyten lagern Von-Willebrand-Faktor an, sodass dessen Plasmakonzentration sinkt (erworbenes Von-Willebrand-Syndrom). Die Folge ist eine **Blutungsneigung**. Dieses gemischte Bild von Thrombose- und Blutungsneigung ist für viele MPN typisch.

Klinik: Mikrozirkulationsstörungen v. a. von ZNS und Lunge als Folge des erhöhten Hämatokrits rufen **Kopfschmerzen**, **Schwindel**, **Ohrensausen**, **Sehstörungen, Belastungsdyspnoe** und leichte **Ermüdbarkeit** hervor. Auch Herz und Akren können betroffen sein. Hinzu kommen **Juckreiz** (v. a. bei Wärmezufuhr), **Burning Feet** und **Erythromelalgie** (Abb. **K-4.4**). Das Gesicht ist hoch rot (**Plethora**). Milz und Leber sind oft vergrößert. Der Blutdruck kann erhöht sein.

Bei bis zu 40 % der Patienten treten **arterielle oder venöse Thromboembolien** auf, Letztere z. T. an ungewöhnlichen Stellen **(Budd-Chiari-Syndrom, Portalvenen-** oder **Sinusvenenthrombose)**. Zugleich kann eine **Blutungsneigung** bestehen.

K-4.4 Klinische Zeichen der Polycythaemia vera




b


c

a Klinische Zeichen der Polycythaemia vera.
b Akrale Ischämie.
c Erythromelalgie. Symptomverschlimmerung durch warmes, Linderung durch kaltes Wasser.

(aus: Voigtländer V., Maaßen D.: Dermatologie und Innere Medizin. Hippokrates; 1995)

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Hinweise auf die Diagnose geben **Anamnese** und **körperliche Untersuchung** (s. o.) sowie das **Blutbild**, das **stets** eine **Erythrozytose** und **meist** eine **Leuko-** (11 000–20 000/µl) und **Thrombozytose** zeigt. Der **Blutausstrich** zeigt vereinzelt kernhaltige Erythrozytenvorstufen und eine Anisozytose der Thrombozyten (Ausdruck ihrer gestörten Ausreifung im Knochenmark). Die Routinediagnostik ergibt häufig eine **scheinbare Hyperkaliämie** (Freisetzung von Kalium aus den vielen Thrombozyten im Serumröhrchen). Wird das Kalium im Plasma bestimmt, liegt es im Normbereich.
Die Diagnosestellung erfolgt nach spezifischen Kriterien (Tab. **K-4.8**). Eine **sekundäre Polyglobulie** (S. 1168) und eine **relative Polyglobulie** (Abnahme des Plasmavolumens) **müssen ausgeschlossen werden** (immer JAK2-negativ). Sind diese Formen der Polyglobulie ausgeschlossen, folgt der **Ausschluss anderer MPN:** Abgrenzungskriterien zur CML sind die **erhöhte Aktivität der ALP** (alkalische Leukozytenphosphatase, heute nur noch selten bestimmt) bei der PV und die **Molekulargenetik** (bei CML keine JAK2-Mutation, dafür BCR-ABL). Für die weitere Abgrenzung ist eine **Knochenmarkbiopsie** erforderlich. Der Knochenmarkausstrich zeigt eine massiv gesteigerte Erythropoese ohne Vermehrung von Blasten (Abgrenzungskriterium zur

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Anamnese, **körperliche Untersuchung** und **Blutbild** (**stets Erythrozytose** und **meist Leuko-** und **Thrombozytose**). Der **Blutausstrich** zeigt vereinzelt kernhaltige Erythrozytenvorstufen und eine Thrombozyten-Anisozytose. Oft besteht eine **scheinbare Hyperkaliämie**.

Die Diagnosestellung erfolgt nach den WHO-Kriterien (Tab. **K-4.8**). Eine **sekundäre** bzw. **relative Polyglobulie** (S. 1168) ist **auszuschließen**. Weiterhin **Ausschluss anderer MPN** (Abgrenzungskriterien zur CML: **Molekulargenetik**), ggf. durch **Knochenmarkbiopsie**. Im Knochenmarkausstrich massiv gesteigerte Erythropoese ohne Vermehrung von Blasten sowie gesteigerte Granulo- und Thrombopoese (hyperzelluläres Knochenmark).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.8

K-4.8 Diagnosekriterien bei Polycythaemia vera (PV) gemäß WHO 2016

Major-Kriterien	Hämoglobin > 16,5 g/dl (Männer) bzw. > 16,0 g/dl (Frauen) oder Hämatokrit > 49 % in Männern und > 48 % in Frauen oder erhöhte Erythrozytenmasse (Bestimmung mit ^{51}Cr-markierten Erythrozyten in angloamerikanischen Ländern häufig, in Deutschland aber nicht generell verfügbar)
	Nachweis der JAK2-V617F- oder -Exon-12-Mutation
	Knochenmarkbiopsie zeigt hyperzelluläres Mark
Minor-Kriterium	Serum-Erythropoetin-Spiegel vermindert

Zur Diagnose einer PV alle 3 Major-Kriterien oder 1. und 2. Major-Kriterium plus Minor-Kriterium
Die Knochenmarkbiopsie kann entfallen, wenn Hb > 18,5 g/dl oder Hkt > 55,5 % bei Männern, Hb > 16,5 g/dl oder Hkt > 49,5 % bei Frauen und positiver Mutationsnachweis.
Durch die KM-Biopsie soll auch eine Fibrose ausgeschlossen werden, die ein ungünstiger prognostischer Marker wäre.

akuten Erythroleukämie). Auch Granulo- und Thrombopoese sind gesteigert (hyperzelluläres Knochenmark). Eine Verminderung bzw. das völlige Fehlen von Speichereisen im Knochenmark ist die Regel.

Die Existenz einer JAK2-negativen PV ist umstritten bzw. sehr selten.

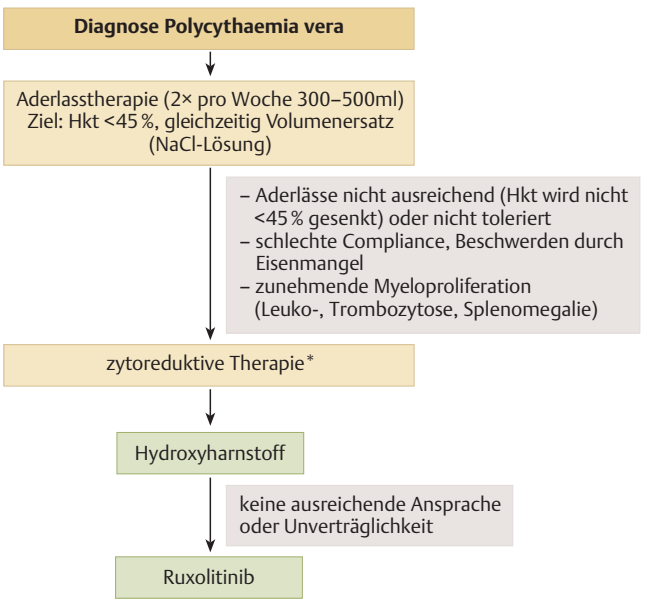
Die Existenz einer JAK2-negativen PV ist umstritten oder zumindest sehr selten. Es gibt neben der bisher bekannten JAK2-V617F- und JAK2-Exon-12-Mutation andere, die von den kommerziellen PCRs bisher nicht erkannt werden. Bei JAK2-Negativität müssen die traditionellen Diagnosekriterien der „Polycythaemia Vera Study Group" (s. Lehrbücher der Hämatologie) inklusive der Bestimmung der Erythrozytenmasse geprüft werden.

Therapie: Zum therapeutischen Vorgehen s. Abb. **K-4.5**. **Aderlässe** senken den Hkt und rufen Eisenmangel hervor, der die Erythropoese hemmt. Ziel Hkt 45 %. Bei Eisenmangelsymptomen Senkung der Aderlassfrequenz oder Beginn einer zytoreduktiven Therapie.

Therapie: Das therapeutische Vorgehen zeigt Abb. **K-4.5**. Das Ziel der **Aderlasstherapie** ist sowohl den Hkt-Wert auf ca. 45 % zu senken, als auch einen Eisenmangel zu induzieren. Dies bremst die pathologisch gesteigerte Erythropoese. Führt der Eisenmangel (S. 1172) jedoch zu Beschwerden (Plummer-Vinson-Syndrom, Pica, massive reaktive Thrombozytose mit Thromboserisiko), muss die Aderlassfrequenz gesenkt werden und ergänzend die Umstellung auf eine zytoreduktive Therapie erfolgen.

K-4.5

K-4.5 Therapeutisches Vorgehen bei Polycythaemia vera



* bei ausgeprägter Thrombozytose zusätzlich Anagrelide

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hydroxyharnstoff (10–30 mg/kg KG/d) ist das Mittel der 1. Wahl. Der JAK2-Inhibitor **Ruxolitinib** ist seit 2015 für die Therapie der PV zugelassen, wenn die Patienten Hydroxyharnstoff nicht vertragen oder darauf nicht ansprechen (Tab. **K-4.9**). Zur Zytoreduktion kann bei jüngeren Patienten und insbesondere bei Schwangeren auch **IFN-α** eingesetzt werden (vorher Kostenübernahme beantragen, weil in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die PV zugelassen).
Steht die **Thrombozytose** klinisch im Vordergrund, kann zusätzlich **Anagrelid** eingesetzt werden (s. Kap. K-4.3.3). Anagrelid ist in Deutschland jedoch arzneimittelrechtlich nicht für die Therapie der PV zugelassen, nur für die essenzielle Thrombozytose.
Radiophosphor (^{32}P) ist aufgrund seiner langen Wirkdauer in Einzelfällen bei alten Patienten mit mangelnder Compliance indiziert. **Busulfan** gibt man nur noch, wenn andere Therapien nicht mehr wirksam sind.

Hydroxyharnstoff ist das Mittel der 1. Wahl, bei Unverträglichkeit nur noch selten **Busulfan**. Der JAK2-Inhibitor **Ruxolitinib** ist auch für die PV zugelassen. Zur **Zytoreduktion** wird v. a. **bei jüngeren Patienten IFN-α** (kein Leukämierisiko!) gegeben. Bei alten Patienten mit mangelnder Compliance ist **^{32}P**, bei ausgeprägter **Thrombozytose** zusätzlich **Anagrelid** (s. Kap. K-4.3.3) indiziert.

K-4.9 Wirkstoffe für die Polycythaemia vera

K-4.9

Wirkstoff	Dosierung
Hydroxyharnstoff	mit 15–20 mg/kg p. o. beginnen, i. d. R. auf 2 tägl. Gaben verteilt, dann Anpassen nach Wirkung
Ruxolitinib	mit 10 mg p. o. 2 × tgl. beginnen. Wenn Hb < 8 g/dl abfällt, Behandlung unterbrechen, nach Erholung des Hb-Wertes mit 2 × 5 mg wieder starten. Weitere Dosisanpassung auch nach Thrombozyten- und Neutrophilenzahl (s. Fachinfo).
Anagrelide („off-label“)	mit 0,5 mg 2 × tgl. beginnen. Dosis braucht mind. 1 Woche, um sich neu einzustellen. Dann Anpassen nach Wirkung. In den meisten Fällen reichen zwischen 1 und 3 mg pro Tag. Zielbereich < 40.000 Thr/µl.
Interferon-α („off-label“)	mit 3 × 3 Mio. IE/Woche s. c. beginnen, dann Anpassen an die Wirkung; pegyliertes Interferon-α (PegIntron®, Pegasys®) in Studien.

Zur Thromboseprophylaxe verabreicht man **Azetylsalizylsäure** (ASS 100 mg/d). ASS ist auch bei Erythromelalgie wirksam. Bei Hyperurikämie wird **Allopurinol** eingesetzt, bei Magen- und Duodenalulzera **PPI** (hier Vorsicht bei ASS-Gabe!).

Zur Thromboseprophylaxe und bei Erythromelalgie gibt man **ASS**, bei Hyperurikämie Allopurinol, bei Magen- und Duodenalulzera **PPI**.

Verlauf und Prognose: Haupttodesursache sind Thrombosen und Blutungen. Mit Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit 20 Jahre. Bei bis zu 15 % der Patienten entwickelt sich eine zunehmende Knochenmarkfibrose und -insuffizienz mit Anämie, Thrombozytopenie und Größenzunahme der Milz. Diese sog. post-polyzythämische Myelofibrose, auch Spent-(engl.: verbraucht, verausgabt) Phase genannt, entspricht morphologisch einer Myelofibrose. Das Risiko für diese postpolyzythämische Myelofibrose ist höher, wenn die Knochenstanze zu Beginn der PV bereits eine Faservermehrung zeigt. Die PV kann auch in eine Leukämie übergehen. Das Risiko liegt bei alleiniger Aderlasstherapie bei 1 %, bei Therapie mit Hydroxyharnstoff bei 5 %.

Verlauf und Prognose: Haupttodesursache sind Thrombosen und Blutungen. Einige Patienten entwickeln eine Knochenmarkinsuffizienz (post polyzythämische Myelofibrose = Spent-Phase, entspricht morphologisch einer Myelofibrose), die schließlich in eine AML übergehen kann.

Internet-Link: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

► Klinischer Fall. Die 72-jährige Patientin erlitt vor 7 Jahren einen Schlaganfall mit rechtsseitiger armbetonter Hemiparese und motorischer Aphasie. Die Parese bildete sich unter Therapie vollständig zurück, eine leichte Sprachstörung blieb jedoch bestehen. Bei der jetzigen stationären Aufnahme klagt die Patientin über starke Kopfschmerzen, eine Zunahme der Sprachstörung, Schwäche und „Blutungen in die Augen“. Es finden sich eine hochgradige Plethora der Haut und Schleimhäute sowie eine Zyanose der Lippen und der Ohrmuscheln. Der Blutdruck beträgt 230/110 mmHg, der Hkt 64 %, der Hb 21 g/dl. Es bestehen eine Leukozytose von 20 000/µl und eine Thrombozytose von 975 000/µl. Die Milz überragt den linken Rippenbogen um Handbreite. Die Patientin wird mit einigen Aderlässen behandelt und auf Hydroxyharnstoff eingestellt (anfangs 2 × 500 mg/d, dann 1 × 500 mg/d p. o. als Erhaltungstherapie). Nach nunmehr 6-jähriger Behandlung fühlt sich die Patientin wohl. Sie benötigt kein Antihypertonikum. Die Milz ist nicht mehr tastbar.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.3.3 Essenzielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

▶ Definition.

Epidemiologie: Häufigste MPN.

Ätiopathogenese: 50 % der Patienten weisen eine **JAK2-Mutation** auf, 30 % eine **CALR-Mutation**, 1 % eine MPL-Exon-10-Mutation.

Klinik: Häufig fällt die Thrombozytose nur zufällig auf. Andere Patienten haben **Kopfschmerzen**, **Schwindel**, **Erythromelalgie**, wieder andere entwickeln **Thrombosen** und **Blutungen**. Blutungen treten insbesondere bei massiver Thrombozytose auf. Eine Hepatosplenomegalie spricht eher gegen eine ET.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Wegweisend ist eine **Thrombozytenzahl > 450 000/µl.** Zu Diagnosekriterien s. Tab. **K-4.10**.

K-4.10

Die wichtigsten **Differenzialdiagnosen** sind **reaktive Thrombozytosen** und **andere MPN**. Zum differenzialdiagnostischen Vorgehen siehe Abb. **K-4.6**. Im Knochenmark findet man vermehrt zytoplasmareiche Megakaryozyten mit „Hirschgeweih"-förmigen Kernen.

4.3.3 Essenzielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

▶ Definition. Erkrankung aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Neoplasien mit starker Vermehrung der Thrombozyten.

Epidemiologie: Die Inzidenz der ET beträgt 1–2 : 100 000/Jahr. Da die Lebenserwartung der Patienten jedoch kaum beeinträchtigt wird, ist die Prävalenz höher als bei anderen MPN.

Ätiopathogenese: Bei 50 % der Patienten ist die autonome Thrombozytenproliferation auf eine **Mutation der Januskinase 2 (JAK2)** zurückzuführen (S. 1210), bei 30 % findet man eine **Calreticulin (CALR)-Mutation** und bei ca. 1 % eine MPL-Exon-10-Mutation, bei den übrigen ist die Ursache unbekannt.

Klinik: Viele Patienten sind asymptomatisch und die Thrombozytose fällt bei einer Routine-Blutuntersuchung auf. Bei der Hälfte führt die hohe Thrombozytenzahl zu einer Mikrozirkulationsstörung, die sich als **Kopfschmerzen**, **Schwindel**, **Erythromelalgie** (Rötung und brennende Parästhesien an Händen und Füßen bei Erwärmung) und **akrale Gangrän** äußert. 10–30 % der Patienten weisen infolge der Thrombozytose **Thrombosen** (z. T. in atypischer Lokalisation: Portalvenen- oder ZNS-Venenthrombose) und **Blutungen** auf. Letztere treten insbesondere bei massiver Thrombozytose auf, da dann i. d. R. die Thrombozytenfunktion gestört ist und außerdem die vielen Thrombozyten dem Plasma Von-Willebrand-Faktor entziehen (erworbenes Von-Willebrand-Syndrom). Eine Hepatosplenomegalie spricht eher gegen eine ET.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Leitsymptom ist eine **Thrombozytenzahl > 450 000/µl**, zudem haben die Thrombozyten **bizarre Formen** und **Größen**. Diagnosekriterien sind in Tab. **K-4.10** dargestellt.

K-4.10 Diagnosekriterien bei essenzieller Thrombozythämie (ET)

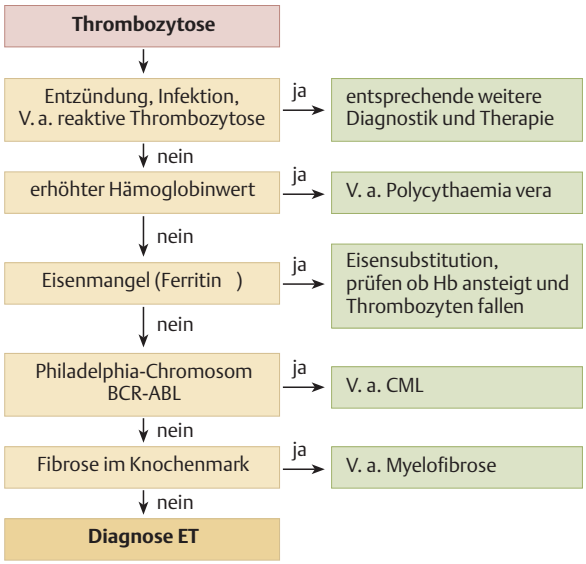
Diagnoseschritte		Befund
Major-Kriterien		
1.	Thrombozytenzahl	chronisch > 450 000/µl
2.	Knochenmarkstanze	verstärkte megakaryozytäre Proliferation, keine oder nur ganz geringe Retikulinfaservermehrung
3.	Ausschluss anderer MPN/hämatologischer Erkrankungen:	
	▪ Ausschluss PV	normaler Hämoglobinwert, normales Ferritin
	▪ Ausschluss CML	kein Ph^+-Chromosom, keine BCR-ABL-Translokation, normale oder nur gering erhöhte Leukozyten
	▪ Ausschluss PM	keine oder höchstens minimale Retikulinfibrose in der Knochenmarkstanze
	▪ Ausschluss MDS	KM-Punktion, Fehlen von Blasten, keine MDS-typischen Mutationen
4.	Molekulargenetik	Nachweis von JAK 2, CALR, MPL-Exon-10
Minor-Kriterium		
Ausschluss einer sekundären Thrombozytose (z. B. bei Entzündung, Eisenmangel, Infektion, Tumor, Lymphom, rheumatischer Erkrankung, Z. n. Splenektomie) oder Nachweis eines anderen klonalen Markers		
Die Diagnose ET fordert alle 4 Major-Kriterien oder 1.–3. Major-Kriterium plus Minor-Kriterium.		

Die wichtigsten **Differenzialdiagnosen** sind **reaktive Thrombozytosen** und **andere MPN**. Das differenzialdiagnostische Vorgehen zeigt Abb. **K-4.6**. Anders als bei einer Entzündung bzw. Infektion sind die Leukozytenzahl und das Differenzialblutbild unauffällig. Die weitere Abgrenzung zur CML und anderen MPN erfolgt durch Knochenmarkpunktion und natürlich die Molekulargenetik (bei CML BCR/ABL positiv). Die Knochenmarkbiopsie zeigt vermehrt zytoplasmareiche Megakaryozyten mit großen, schlanken, hyperlobulierten, sog. „Hirschgeweih"-förmigen Kernen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.6 Diagnostisches Vorgehen bei essenzieller Thrombozythämie (ET)



Therapie: Das Thromboembolierisiko korreliert mit dem Alter und der Thrombozytenzahl. Bei **Niedrigrisikopatienten** sind Thromboembolien nicht häufiger als in der gesunden Normalbevölkerung, meist reicht eine **„Watch-and-wait"-Strategie**. Bei der **Intermediärgruppe** müssen die **Risikofaktoren** (Rauchen, Übergewicht) **ausgeschaltet** werden. Hier wird **ASS** (100 mg/d) zur Risikoreduktion empfohlen. Bei **Hochrisikopatienten** sollte man **zusätzlich** mit einer **zytoreduktiven Therapie** (z. B. Hydroxyharnstoff) beginnen (Ziel: Senkung der Thrombozyten < 400 000/µl). Problematisch ist bei Gabe von Hydroxyharnstoff jedoch v. a. bei jungen Patienten das bisher nicht sicher ausgeschlossene Leukämierisiko. **IFN-α** erreicht ebenfalls eine Senkung der Thrombozyten, wird wegen seiner Nebenwirkungen (allerdings kein Leukämierisiko) aber nur mäßig toleriert. IFN-α ist in Deutschland für die ET arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. **Anagrelid** (0,5 mg 3–5 × /d) senkt selektiv die Thrombozytenzahl und wird meist gut vertragen. Der einzige Nachteil ist, dass die Tabletteneinnahme relativ pünktlich (z. B. alle 6 h) erfolgen muss. Anagrelid-Derivate mit längerer Wirkdauer sind in der Entwicklung. Das Risiko für Blutungen steigt mit der Thrombozytenzahl (s. o.). Bei hohen Thrombozytenzahlen (z. B. > 1,5 Mio./µl) sollte man ASS meiden, weil es die Blutungsneigung verstärkt. Bei **Erythromelalgie** ist ASS hilfreich.
Bzgl. Dosierung und Wirkstoffe siehe Tab. **K-4.9**.

Therapie: Das Thromboembolierisiko korreliert mit dem Alter und der Thrombozytenzahl. Bei **niedrigem Risiko** sind **Kontrolluntersuchungen** ausreichend. Patienten mit **intermediärem Risiko** müssen **Risikofaktoren ausschalten** und **ASS** einnehmen. Bei **hohem Risiko** ist **zusätzlich** eine **zytoreduktive Therapie** indiziert. **IFN-α** ist ebenfalls wirksam, hat jedoch häufig Nebenwirkungen. **Anagrelid** senkt die Thrombozytenzahl selektiv und wird gut vertragen. Bei **Erythromelalgie** ist ASS hilfreich.

Prognose: Bei 1–4 % der Patienten geht die ET in eine Myelofibrose (sog. post essenzielle Thrombozythämie-Myelofibrose) oder in eine AML über. Bei den übrigen Patienten ist die Lebenserwartung jedoch kaum eingeschränkt.

Prognose: Selten Übergang in eine Myelofibrose oder AML, ansonsten fast normale Lebenserwartung.

Internet-Link: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

4.3.4 Primäre Myelofibrose (PM)

4.3.4 Primäre Myelofibrose (PM)

► Synonym. Osteomyelofibrose, Osteomyelosklerose, chronische idiopathische Myelofibrose, Agnogenic myeloid Metaplasia.

► Synonym.

► Definition. Erkrankung aus dem Formenkreis der chronischen myeloproliferativen Neoplasien. Das hämatopoetische Knochenmark wird zunehmend durch Bindegewebe (Myelofibrose) ersetzt, gleichzeitig übernehmen Milz und Leber die (extramedulläre) Blutbildung.

► Definition.

Epidemiologie: Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Die PM ist etwa genauso häufig wie die CML (1,5 : 100 000/Jahr).

Epidemiologie: Etwa gleich häufig wie CML (1,5 : 100 000/Jahr).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Die Ursache der Erkrankung ist unklar. Strahlung und Benzolderivate spielen eine Rolle. Bei einigen Patienten findet sich eine **JAK2-**, eine **CALR-** oder eine **MPL-Exon-10-Mutation**. Die gestörten hämatopoetischen Zellen sezernieren **Wachstumsfaktoren**, die die Fibroblasten im Knochenmark stimulieren. Das **Knochenmark fibrosiert**. Gleichzeitig beginnt die **extramedulläre Blutbildung** (autonome Proliferation von Vorstufen der Erythro- und Granulopoese) in Milz und Leber.

Klinik: Keine Beschwerden, ggf. Hepatosplenomegalie und Anämie in der **präfibrotischen Phase (hyperzelluläres Stadium)**. Zunahme der Anämie in der **fibrotischen Phase**. Charakteristisch ist ein **Milztumor**. Evtl. besteht eine Hepatomegalie und Lymphadenopathie (extramedulläre Blutbildung).

Diagnostik und Differenzialdiagnose: In der **präfibrotischen Phase** oft Leuko- und Thrombozytose, **aber noch keine Retikulinfaservermehrung**.
In der **fibrotischen Phase** weisen **Milztumor**, **Blutbild** und **Blutausstrich** auf eine PM hin. Es besteht eine normochrome **Anämie**. **Leukoerythroblastose: Dakryozyten**, **Normoblasten** und **pathologische Linksverschiebung**. Die Thrombozyten haben z. T. bizarre Formen und Größen.

Ätiopathogenese: Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Radioaktive Strahlung oder Benzolderivate erhöhen die Erkrankungshäufigkeit. Bei vielen Patienten finden sich chromosomale Veränderungen. **Mutationen der Januskinase 2 (JAK2)**, von **Calreticulin** (CALR) oder **von MPL-Exon 10** werden beschrieben. Der relevante Defekt liegt wahrscheinlich auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle, nicht bei den Fibroblasten des Knochenmarks. Man vermutet, dass bei der PM eine pathologische Freisetzung von Wachstumsfaktoren die Fibroblasten im Knochenmark stimuliert und zum progredienten Ersatz des blutbildenden Knochenmarks durch Bindegewebe (**Myelofibrose**) führt. Die mit der PM einhergehende **extramedulläre Blutbildung** ist weniger die Folge der mechanischen Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks, als Ausdruck der autonomen Proliferation von Vorläuferzellen der Erythro- und Granulopoese. Besonders die Milz und die Leber sind betroffen.

Klinik: Man unterscheidet 2 Krankheitsphasen: In der **präfibrotischen Phase (hyperzelluläres Stadium)** haben die Patienten keine Beschwerden oder nur eine leichte Hepatosplenomegalie und Anämie. Auffällig ist eine **Thrombozytose** (Abgrenzung zur ET schwierig). In der **fibrotischen Phase** nimmt die Anämie zu und wird symptomatisch (Leistungsknick, Belastungsdyspnoe, Angina pectoris). Manchmal bestehen rezidivierende Fieberschübe und rheumatische Beschwerden. Die körperliche Untersuchung zeigt den charakteristischen **Milztumor**, der oft bis ins kleine Becken reicht. Auch die Leber kann stark vergrößert sein.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: In der **präfibrotischen Phase** findet sich häufig eine Leuko- und Thrombozytose (DD: CML oder ET), **aber noch keine Retikulinfaservermehrung** (Tab. **K-4.11**). Diagnosehinweise in der **fibrotischen Phase** sind **Milztumor**, **Blutbild** und **Blutausstrich**. Es besteht eine **normochrome Anämie** mit Anisozytose und Poikilozytose (DD: andere Erkrankungen mit Splenomegalie und Anämie, z. B. Lymphome, Leberzirrhose). Charakteristisch ist eine **Leukoerythroblastose: Dakryozyten** (tränentropfenförmige Erythrozyten) im Blutausstrich in Kombination mit **Normoblasten** (kernhaltige Vorläuferzellen der Erythropoese) und **pathologischer Linksverschiebung** (alle Vorstufen der Granulopoese). Die Thrombozyten haben z. T. bizarre Formen und Größen.

K-4.11 Diagnosekriterien bei primärer Myeofibrose (PM)

Diagnoseschritte	Befund
Major-Kriterien	
1. Knochenmarkstanze	verstärkte megakaryozytäre Proliferation, mit Atypien, Retikulinfaservermehrung
2. Die Kriterien für die Diagnose einer CML, PV, ET, eines MDS oder einer anderen myeloischen Neoplasie sind nicht erfüllt.	
3. Molekulargenetik	Nachweis von JAK 2, CALR, MPL-Exon-10 oder eines anderen klonalen Markers oder – wenn auch der fehlt – Ausschluss einer reaktiven Knochenmarksfibrose oder sekundärer Knochenmarksveränderungen infolge von Infektionen, Autoimmunerkrankungen, anderen chronischen entzündlichen Prozessen, toxischen (chronischen) Myelopathien etc.
Minor-Kriterien	
Anämie, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann	
chronisch Leukozyten erhöht > 11 000/µl	
tastbare Milzvergrößerung (tastbar! Vergrößerung in der Sonografie reicht nicht)	
LDH erhöht	
leukoerythroblastisches Blutbild (Dakrozyten, Normoblasten im peripheren Blut)	
Die Diagnose PM fordert alle 3 Major-Kriterien plus ein Minor-Kriterium.	

Zum Ausschluss von MPN und MDS mittels Zytogenetik muss eine **Knochenmarkpunktion** erfolgen. Die Aspiration gelingt oft nicht (**Punctio sicca**). Das Biopsat zeigt in der **Retikulinfaserfärbung** eine Fibrose.

Therapie: Bei **Anämie** gibt man **Erythropoetin**. Bleibt ein Hb-Anstieg aus, benötigt der Patient **regelmäßige Transfusionen** (**Erythrozyten-**, bei Blutungen auch **Thrombozytenkonzentrate**).

Um die CML und andere MPN sowie myelodysplastische Syndrome mithilfe zytogenetischer Untersuchungen ausschließen zu können, muss eine **Knochenmarkpunktion** erfolgen. Hierbei registriert man zunächst einen erhöhten Knochenwiderstand. Aus den verödeten Markräumen lässt sich kein Knochenmark aspirieren (**Punctio sicca**). Das Biopsat zeigt in der **Retikulinfaserfärbung** eine Fibrose. Dadurch ist die Diagnose gesichert.

Therapie: Bei asymptomatischen Patienten wird die Therapie zurückgestellt („watch and wait"). Bei symptomatischer **Anämie** verabreicht man **Erythropoetin** (40 000 I.E. 1 × /Woche). Erythropoetin ist für diese Indikation in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Bleibt ein Hb-Anstieg nach 2 Monaten aus, kann man es durch Androgene und Steroide ersetzen. Meist benötigt der Patient jedoch **regelmäßige Erythrozytentransfusionen**, bei thrombopenischen Blutungen auch **Thrombozytenkonzentrate**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Inhibitoren von JAK2 (bisher ist nur Ruxolitinib in Deutschland zugelassen, Tab. **K-4.12**) erreichen bei PM eine Reduktion der Milzgröße, eine Senkung der Transfusionsfrequenz und eine deutliche Besserung konstitutioneller Symptome im Sinne einer partiellen Remission. Eine komplette Remission, vergleichbar der Wirksamkeit von Imatinib bei CML, kann jedoch nicht erwartet werden.

Mit den neuen **JAK2-Inhibitoren** (z. B. Ruxolitinib) erreichen PM-Patienten eine deutliche symptomatische Besserung.

K-4.12 Dosierung des JAK2-Inhibitors Ruxolitinib

JAK2-Inhibitor	Dosis
Ruxolitinib	5–20 mg 2 × tgl.
	Anfangsdosis 5 mg 2 × tgl. bei Thrombozyten 50 000–100 000/µl, 15 mg 2 × tgl. bei 100 000–200 000/µl, 20 mg 2 × tgl. bei > 200 000/µl. Weitere Dosisanpassung nach Thrombozyten- und Neutrophilenzahl.
	max. Dosis 25 mg 2 × tgl.

Eine **milde zytostatische Therapie** (z. B. Hydroxyharnstoff, Busulfan) ist indiziert bei **exzessiver extramedullärer Blutbildung** mit massiver Leber- und Milzvergrößerung sowie bei **Thrombo- und Leukozytose**. Steht die **Thrombozytose** (S. 1214) klinisch im Vordergrund, ist auch **Anagrelid** geeignet. Thalidomid (mit Prednisolon) hat in Studien gute Wirksamkeit gezeigt, ebenso Interferon-α. Beide haben für diese Indikation in Deutschland arzneimittelrechtlich keine Zulassung.
Verursacht die Splenomegalie trotz zytostatischer Therapie Beschwerden (z. B. Schmerzen, zunehmende Hämolyse, portale Hypertension), sollte die **Splenektomie** erwogen werden (Alternative: Milzbestrahlung; Cave: ggf. Zytopeniezunahme). Die **allogeneStammzelltransplantation** (S. 1280) als einzige kurative Option kommt nur bei wenigen jungen Patienten infrage.

Bei **exzessiver extramedullärer Blutbildung** oder **Leuko- und Thrombozytose** sind **Zytostatika** indiziert. Steht die **Thrombozytose** (S. 1214) im Vordergrund, ist **Anagrelid** geeignet.

Bestehen weiterhin Beschwerden durch die Splenomegalie, ggf. **Splenektomie**. Die allogene **Stammzelltransplantation** (S. 1280) kommt nur bei jungen Patienten infrage.

Verlauf und Prognose: Je nach Alter, Beschwerden (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Schwere der Anämie und ob Blasten im peripheren Blut vorkommen, schwankt das mediane Überleben zwischen 1 und 12 Jahren.
Bei bis zu 20 % der Patienten geht die PM in eine **akute Leukämie** über.

Verlauf und Prognose: Übergang in **akute Leukämie** (bis zu 20 %).

Internet-Link: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

4.4 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

4.4 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

▶ Definition. Gruppe maligner, klonaler Erkrankungen, die eine oder mehrere hämatopoetische Zellreihen betreffen. Im Gegensatz zu den ausreifenden und funktionalen Zellen bei MPN ist die Proliferation ineffektiv, d. h. die Zellen sind undifferenziert, dysplastisch und in ihrer Funktion gestört.

▶ Definition.

Epidemiologie: Da diese Erkrankungen häufig in akute Leukämien übergehen, wurden sie früher auch als **Präleukämien** bezeichnet. MDS sind mit einer Inzidenz von 5 : 100 000/Jahr in der Gesamtbevölkerung und 30–50 : 100 000 bei den über 70-Jährigen häufiger als die AML. Ca. 10 % aller AML haben eine MDS-Vorphase. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,5 : 1).

Epidemiologie: Inzidenz 5 : 100 000/Jahr, bei über 70-Jährigen 30–50 : 100 000, häufiger als die AML. Ca. 10 % aller AML haben eine MDS-Vorphase. Verhältnis Männer : Frauen = 1,5 : 1. Erkrankungsgipfel: > 70 Jahre.

Ätiopathogenese: Ebenso wie die AML entstehen MDS aus der malignen Transformation einer frühen, myeloischen Stammzelle. Auslöser der Transformation bleiben bei den meisten Patienten unklar, nur selten gibt es anamnestische Hinweise auf Risikofaktoren (z. B. Strahlung, Benzol, Chemikalen). Ca. 10 % der MDS sind durch eine zurückliegende Chemo-/Strahlentherapie für ein anderes Malignom ausgelöst (sog. sekundäre therapieassoziierte MDS). Bei > 50 % der Patienten sind klonale chromosomale Anomalien nachweisbar, bei sekundären therapieassoziierten MDS nach Chemo-/Strahlentherapie sogar in 90 % der Fälle.
Im Gegensatz zur AML kommt es nicht zu einer raschen Expansion und leukämischen Blastenausschwemmung. Der geschädigte Klon breitet sich zunächst im Knochenmark aus, verdrängt die normale Hämatopoese und produziert **ineffektive, in ihrer Funktion gestörte Erythro-, Granulo- und Thrombozyten**. Erst zu einem späteren Zeitpunkt kommt es zur akuten **leukämischen Transformation** (Ausschwemmung der Zellen in das Blut). MDS werden nach der WHO in unterschiedliche Subtypen eingeteilt (Tab. **K-4.13**). Neuerdings unterscheidet man auch eine Untergruppe gemischter myelodysplastisch-myeloproliferativer Neoplasien (s. Tab. **K-4.6**). Diese sind sehr selten und werden hier nicht weiter besprochen (s. Lehrbücher der Hämatologie).

Ätiopathogenese: Ursächlich ist die maligne Transformation einer Stammzelle. Risikofaktoren sind z. B. Benzol, Strahlung, Chemikalien, auch eine Chemo-/Strahlentherapie (für ein anderes Malignom), meist bleibt die Ursache aber unklar.

Die aberranten Zellen proliferieren im Knochenmark und bilden **ineffektive, funktionsgestörte Erythrozyten, Granulo- und Thrombozyten**. Erst spät schwemmen die Zellen in das Blut aus (**leukämische Transformation**). Zur WHO-Klassifikation s. Tab. **K-4.13**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.13 WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

Kategorie	dysplastische Reihen	Zytopenien	Ring sideroblasten (% der erythroiden Zellen)	Blasten im Knochenmark (KM) und peripheren Blut (PB)	Karyotyp (konventionelle Bänderung)
MDS mit unilinearer Dysplasie (MDS-SLD)	1	1 oder 2	< 15 % (< 5 %**)	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	alle, außer del (5q) ± 1 andere Nicht-Chr. 7-Aberration
MDS mit multilinearen Dysplasien (MDS-MLD)	2 oder 3	1–3	< 15 % (< 5 %**)	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	alle, außer del (5q) ± 1 andere Nicht-Chr. 7-Aberration
MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS)					
MDS mit Ringsideroblasten und unilinearer Dysplasie (MDS-RS-SLD)	1	1 oder 2	≥ 15 % (≥ 5 %**)	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	alle, außer del (5q) ± 1 andere Nicht-Chr. 7-Aberration
MDS mit Ringsideroblasten und multilinearen Dysplasien (MDS-RS-MLD)	2 oder 3	1–3	≥ 15 % (≥ 5 %**)	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	alle, außer del (5q) ± 1 andere Nicht-Chr. 7-Aberration
MDS mit del (5q) („5q-Syndrom“)					
	1–3	1 oder 2	irrelevant	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	Del (5q) isoliert oder mit 1 anderen Nicht-Chr. 7-Aberration
MDS mit Blastenexzess (MDS-EB)					
MDS-EB1	0–3	1–3	irrelevant	KM 5–9 %, PB 2–4 %, keine Auer-Stäbchen	irrelevant
MDS-EB2	0–3	1–3	irrelevant	KM 10–19 %, PB 5–19 %, oder Auer-Stäbchen	irrelevant
MDS, unklassifizierbar (MDS-U)					
mit 1 % Blasten im peripheren Blut*	1–3	1–3	irrelevant	KM < 5 %, PB = 1 %, keine Auer-Stäbchen	irrelevant
mit unilinearer Dysplasie und Panzytopenie	1	3	irrelevant	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	irrelevant
MDS mit definierter zytogenetischer Veränderung	0	1–3	< 15 %	KM < 5 %, PB < 1 %, keine Auer-Stäbchen	MDS-definierende Abnormität

* Zytopenie/Anämie sollte mind. 6 Monate bestehen: Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100 000/µl, Neutrophile < 1800/µl
** falls gleichzeitig SF3B1 mutiert (SF3B1 nämlich häufig bei MDS-RS)

Klinik: Leistungsminderung, Infekt- und Blutungsneigung durch ineffektive Hämatopoese.

Diagnostik: Im **Blutbild** und im **Blutausstrich** findet sich eine Bi- oder Panzytopenie. Die **Leukozyten** sind meist vermindert und in der Form gestört: Makrozytose, basophile Tüpfelung (s. Tab. **K-2.2**), **„Cabot-Ringe“**, **Pelger-Huët-Kernanomalien**.

Mithilfe der **Knochenmarkpunktion** kann eine Leukämie ausgeschlossen und Dysplasien der Hämatopoese können gezeigt werden.

Zur Abgrenzung von reaktiven Veränderungen, die an ein MDS erinnern, sollten **= 10 %** der Zellen im Knochenmark dysplastisch sein.

Klinik: Die Beschwerden erklären sich aus der ineffektiven Hämatopoese: **Leistungsminderung** (Anämie), **Fieber** und **Infektneigung** (Leukozytopenie) sowie **Hämatome** (Thrombozytopenie).

Diagnostik: Der Erkrankungsverdacht ergibt sich zunächst aus den Befunden des **Blutbildes** (Anämie, Bi- oder Panzytopenie). Der **Blutausstrich** zeigt die Störung der Erythro-, Leuko- und Thrombopoese (Bi- oder Trizytopenie). Die **Leukozyten** sind meist vermindert und zeigen morphologische Defekte (Hypogranulierung, verminderte Myeloperoxidase-Reaktion). Die **Dyserythropoese** äußert sich quantitativ durch den verminderten Hb-Wert, qualitativ durch eine Makrozytose (meist 100–115 fl, DD: bei B_{12}-Mangel eher Werte von 115–125 fl), Poikilozytose, basophile Tüpfelung (s. Tab. **K-2.2**), **Pelger-Huët-Kernanomalien** und **„Cabot-Ringe“** (blau-rote, intraerythrozytäre Fäden in Ringform als Ausdruck der gestörten Kernreifung).
Anschließend ist eine **Knochenmarkpunktion** notwendig (Diagnosesicherung und Ausschluss anderer Erkrankungen, z. B. Leukämien). Im Knochenmark ist die Zelldichte meist erhöht. Die dysplastische Erythropoese äußert sich in der gestörten Kernreifung, die manchmal an eine megaloblastäre Anämie erinnert („pseudomegaloblastäre Reifungsstörung“).
Zur Abgrenzung einer starken regenerativen Erythropoese (z. B. nach Blutungen, bei Hämolyse) mit Veränderungen, die an ein MDS erinnern, sollten zur Diagnose eines MDS **= 10 % der Zellen** dysplastisch verändert sein. Die erhöhte Eisenspeicherung ist

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

erkennbar an vermehrt anfallenden **Sideroblasten** und **Ringsideroblasten**. Bei bestimmten MDS-Untergruppen sind Myeloblasten vermehrt.
Neben der morphologischen Diagnostik werden auch **zyto-/molekulargenetische Untersuchungen** und eine **Immuntypisierung** veranlasst. Bei den seltenen MDS-Formen mit Thrombozytose sollte auch eine **JAK2-Mutation** ausgeschlossen werden (Abgrenzung zu MPN). Weil die Patienten häufig Bluttransfusionen benötigen (oder schon bekommen haben), brauchen sie eine komplette **Virusdiagnostik**, wenn der Patient für eine Transplantation infrage kommt eine **HLA-Typisierung**.

Die erhöhte Eisenspeicherung erkennt man an **Sideroblasten** und **Ringsideroblasten**. Myeloblasten können vermehrt sein.
Neben die Morphologie treten **zyto-/molekulargenetische Untersuchungen, Immuntypisierung, Virus**- und **HLA-Diagnostik**.

Differenzialdiagnose: Wichtig ist die Abgrenzung zu akuten Leukämien (10 % beginnen mit einer Leukozytopenie!), MPN, aplastischer Anämie, paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und Haarzell-Leukämie, Autoimmunerkrankungen, Virusinfektionen (z. B. HIV), Hypersplenismus, Vitaminmangelzuständen, Giftstoffen (z. B. Arsen, Alkohol, Blei) und bestimmten Medikamenten (z. B. MTX, Zytostatika).

Differenzialdiagnose: Abgrenzung zu Leukämien, MPN, aplastischer Anämie, PNH, Haarzell-Leukämie, Autoimmun-, Viruserkrankungen, Hypersplenismus, Vitaminmangel und toxischen Störungen (z. B. Alkohol).

Anmerkung: Kürzlich wurde das Krankheitsbild der **klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (Clonal Hematopoiesis of Indetermined Potential, CHIP)** beschrieben. Durch die zunehmende Zahl molekulargenetischer Untersuchungen werden immer wieder bei gesunden oder nur leicht beeinträchtigten Personen AML oder MDS-typische Mutationen gefunden (z. B. Mutationen von DNMT 3A, TET 2, ASXL 1). Die Betroffenen haben z. T. normale Blutwerte, z. T. können sie aber auch eine Anämie oder andere Zytopenien haben. Die weiteren Kriterien für eine AML oder ein MDS (Dysplasien, Blastenzahl) sind jedoch nicht erfüllt. In Analogie zur „Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS), die mit einem erhöhten Risiko für eine Myelomerkrankung verknüpft ist, oder zur „monoklonalen B-Lymphozytose“ (MBL), für die chronisch lymphatische Leukämie, wertet man CHIP als eine zunächst benigne Erkrankung mit einem gering erhöhten Risiko der Transformation in myeloische oder lymphatische Neoplasien. Hämatologische Verlaufskontrollen werden empfohlen.

Anmerkung: Bei der **klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP)** liegen zunächst nur genetische Veränderungen vor, während die weiteren MDS-Kriterien nicht erfüllt sind.

Therapie: Die Behandlung ist zunächst **symptomatisch** und supportiv: Bei Anämie Erythrozytenkonzentrate, bei thrombopenischen Blutungen Thrombozyten, bei Infektionen Antibiotika. Durch **Erythropoetin** kann bei ca. 25 % der Patienten ein Hämoglobinanstieg erreicht werden (arzneimittelrechtlich für MDS in Deutschland nicht zugelassen). **G-CSF** erhöht zwar die Leukozytenzahl, hat sich in der Behandlung jedoch bisher nicht etabliert. Bei wiederholten Infektionen und schwerer Neutropenie kann der Einsatz jedoch erwogen werden (arzneimittelrechtlich in Deutschland auch nicht zugelassen).
Intensivere therapeutische Maßnahmen sollten vom Alter des Patienten und vom individuellen Risiko abhängig gemacht werden. Zur Risikoeinschätzung dienen die **WHO-Klassifikation** und das **Revidierte Internationale Prognose-Scoring-System** (**IPSS-R**; s. Tab. **K-4.14**).

Therapie: Diese ist zunächst rein symptomatisch und supportiv: Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, ggf. Antibiotika. Durch **Erythropoetin** kann bei ca. 25 % der Patienten ein Hämoglobinanstieg erreicht werden, **G-CSF** erhöht die Leukozyten und senkt das Infektionsrisiko.

Der **IPSS-Score** (Tab. **K-4.14**) definiert Hochrisikogruppen, die für eine **Chemotherapie** oder **Transplantation** infrage kommen.

K-4.14 Revidiertes Internationales Prognose-Scoring-System (IPSS-R) für myelodysplastische Syndrome der International Working Group for Prognosis in MDS

	sehr gut	günstig	intermediär	ungünstig	sehr ungünstig
Zytogentik	Einzeldefekte: del (11q), -y	normale Zytologie Einzeldefekte: del(5q), del(12p), del(20q) Doppeldefekte inkl. del(5q)	Einzeldefekte: del (7q), + 8, i(17q), + 19 Doppeldefekte: alle anderen	Einzeldefekte: der(3q), -7 Doppeldefekte inkl. -7/7q- komplexe Aberrationen: 3 Abnormalitäten	komplexe Aberrationen: > 3 Abnormalitäten
Score (Punkte)	*0*	*1*	*2*	*3*	*4*
Blasten im KM*	< 2 %	> 2 bis < 5 %	5–10 %	> 10 %	
Score (Punkte)	*0*	*1*	*2*	*3*	
Hb	≥ 10 g/dl	8 bis < 10 g/dl	< 8 g/dl		
Score (Punkte)	*0*	*1*	*1,5*		
Neutrophile	> 800/µl	< 800/µl			
Score (Punkte)	*0*	*1*			
Thrombozyten	> 100 000/µl	50 000 bis < 100 000/µl	< 50 000/µl		
Score (Punkte)	*0*	*0,5*	*1*		

* Patienten mit > 20 % Blasten werden in diesem Score der International Working Group als MDS, nach den Empfehlungen des European LeukemiaNet 2010 (s. u.) aber bereits als AML bewertet. Diese diskrepante Interpretation ist bisher nicht gelöst.

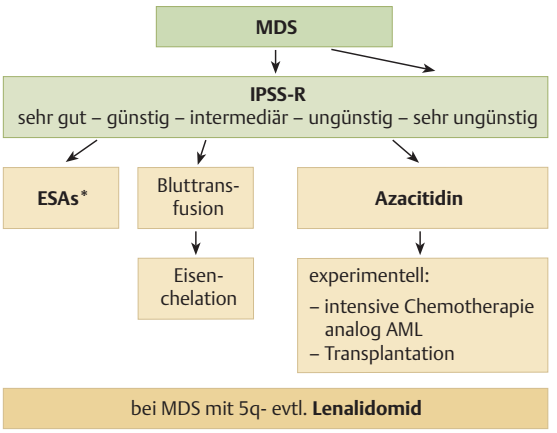
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Als kausale Therapie steht **Azacitidin** und **Decitabin** zur Verfügung. Bei MDS mit Deletionen an Chromosom 5 ist **Lenalidomide** wirksam.
Bei den wenigen jüngeren Patienten unbedingt die Möglichkeit einer allogenen **Transplantation** prüfen!
Zur Therapiesequenz bei MDS s. Abb. **K-4.7**.

Als kausale Therapie steht der Wirkstoff **Azacitidin** (5-Azacytidin) und **Decitabin** (5-Aza-2'-desoxycitidin) zur Verfügung. Beide sind Analoga des Nukleosids Cytidin und verursachen eine Hemmung des Enzyms DNA-Methyltransferase. Dadurch wird die Ablesung von Genen verändert (sog. epigenetische Therapie). Azacitidin ist für die Therapie von MDS mit Intermediär-2- und hohem AML-Risiko sowie für die CMML zugelassen (s. u). Decitabin ist in Deutschland für das MDS arzneimittelrechtlich nicht zugelassen, wohl aber in anderen Ländern.
Bei MDS mit Deletionen an Chromosom 5 (einschließlich 5q- Syndrom) führt der Wirkstoff **Lenalidomid** zu Verbesserungen des Blutbildes. Die genaue Wirkungsweise ist noch nicht geklärt.
Bei den wenigen jüngeren Patienten sollte unbedingt die Möglichkeit einer allogenen **Transplantation** geprüft werden. Eine intensive Chemotherapie, analog der AML, kann im Einzelfall sinnvoll sein.
Zur Therapiesequenz bei MDS s. Abb. **K-4.7**.

K-4.7

K-4.7 Therapiesequenz bei MDS



*ESAs = Erythropoese-stimulierende Substanzen

Verlauf und Prognose: Der Krankheitsprogress ist sehr unterschiedlich (Tab. **K-4.15**). ⅓ der Patienten verstirbt an **Blutungen**, ⅓ an **Infektionen** und ⅓ entwickelt eine **akute Leukämie**. Bei älteren Patienten resultiert aufgrund der zahlreichen Transfusionen eine Siderose mit entsprechenden kardialen Nebenwirkungen (ggf. frühzeitig Eisenchelatoren geben).

Verlauf und Prognose: Chemotherapien analog den Kombinationstherapien bei AML erreichen Ansprechraten von 50–60 %, danach kommt es jedoch bei fast allen Patienten (ca. 90 %) wieder zu einem Rezidiv des MDS. Der Krankheitsprogress ist sehr unterschiedlich (Tab. **K-4.15**). Es gilt die Faustregel: ⅓ der Patienten verstirbt an **Blutungen**, ⅓ an **Infektionen** und ⅓ durch **Transformation in eine AML**. Besonders MDS-Patienten mit > 5 % Blasten im Knochenmark (RAEB-1, -2) haben ein hohes AML-Risiko (30–70 %). Bei < 5 % Blasten (RA, RARS) treten andere Risiken in den Vordergrund: Blutungen, Infektionen und Transfusionssiderose. Bei älteren Patienten kommt es v. a. durch die Transfusionshämosiderose zu Nebenwirkungen (ggf. frühzeitig Eisenchelatoren geben).

K-4.15

K-4.15 Prognose myelodysplastischer Syndrome nach dem IPSS-R (International Prognostic Scoring System – Revised)

Score	Prognose	mittleres Überleben	Transformation in AML bei 25 % der Patienten nach
0–2	sehr gut	8,7 Jahre	nicht bekannt
2,5–3,5	günstig	5,3 Jahre	10,7 Jahren
4–5	intermediär	3,0 Jahre	4,0 Jahren
5,5–6	ungünstig	1,6 Jahre	1,4 Jahren
> 6	sehr ungünstig	0,8 Jahre	0,8 Jahren

Internet-Links: www.mds-foundation.org, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

4.5 Leukämien

► Definition. Maligne Erkrankungen der hämatopoetischen Zellen durch ungehemmte Proliferation von Leukozyten oder unreifen hämatopoetischen Vorläuferzellen.

Folge der klonalen Expansion ist eine **Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark** sowie eine **Ausschwemmung pathologischer Zellen ins Blut**. Leukämien zeichnen sich durch eine Vermehrung von Leukozyten oder unreifen Blasten im peripheren Blut aus.

Einteilung: Klinisch werden **chronische** Formen (**C**ML wird den MPN zugeordnet, **C**LL wird den NHL zugeordnet), die sich langsam über Wochen und Monate entwickeln, von **akuten** Formen (**A**ML, **A**LL) abgegrenzt (s. u.). Morphologisch, immunologisch, zyto- und molekulargenetisch werden **Leukämien** mit **myeloischer** (Zellen der Granulo-, seltener der Erythro- und Thrombopoese) von **Leukämien** mit **lymphatischer** Differenzierung unterschieden. Nach dem mikroskopischen Erscheingunsbild der pathologisch veränderten Leukozyten werden **reifzellige** von **unreifzelligen** Formen abgegrenzt. Die Bezeichnung Leukämie (= weißes Blut) ist nicht immer glücklich, da bei einem nicht geringen Teil der Patienten **aleukämische Verlaufsformen** mit initial normalen oder sogar erniedrigten Leukozytenwerten im peripheren Blut vorkommen.

4.5.1 Akute Leukämien

Akute Leukämien führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tod. Sie sind häufig sehr heterogen, da oft Zellklone mit verschiedenen Mutationen vorhanden sind, was zum Teil auch die notwendige Therapieintensität und Rezidivhäufigkeit erklärt.

Einteilung Man unterscheidet folgende Gruppen:
- akute Leukämien mit **myeloischer Differenzierung**, z. B. AML (S. 1224)
- akute Leukämien mit **lymphatischer Differenzierung**, z. B. ALL (S. 1231)
- akute Leukämien mit **nicht eindeutiger Linienzuordnung:** Akute **undifferenzierte** Leukämien (AUL) tragen **weder** Zeichen der myeloischen noch der lymphatischen Reihe; **biphänotypische Leukämien** tragen **sowohl** Zeichen der myeloischen **als auch** der lymphatischen Reihe. Diese Fälle sind jedoch sehr selten und werden hier nicht näher besprochen.

Epidemiologie: Ca. 1 % aller neoplastischen Erkrankungen sind akute Leukämien (AML, ALL). Bei Erwachsenen sind 80 % der akuten Leukämien myeloisch, 20 % lymphatisch; bei Kindern ist das Verhältnis umgekehrt (90 % lymphatisch, 10 % myeloisch).

Ätiopathogenese: In der Mehrzahl der Fälle ist die Ursache unklar. Einige Risikofaktoren sind jedoch bekannt (1–2 % der Fälle):
- **Erbkrankheiten** (z. B. Down-Sydrom, Fanconi-Anämie, Bloom-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Ataxia teleangiectatica): Bei **eineiigen Zwillingsgeschwistern** von AML-Patienten ist das Risiko erhöht, ebenfalls eine Leukämie zu entwickeln.
- **Ionisierende Strahlen:** Nach den Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki traten akute (v. a. bei jüngeren Personen) und chronische Leukämien (v. a. bei älteren Personen) häufiger auf. Auch therapeutische Strahlenexposition (ankylosierende Spondylitis, Polycythaemia vera, Krebs- und Lymphomtherapie) erhöhen das Risiko.
- **Giftstoffe und Zytostatika:** Benzole, -derivate, Zytostatika (insbesondere Alkylanzien, Anthrazykline, Topoisomerase-II-Inhibitoren) bzw. die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung im Rahmen der Therapie von Karzinomen und hämatologischen Neoplasien stellen ein Risiko dar. Die Häufigkeit einer sekundären Leukämie nach Therapie des Morbus Hodgkin beträgt z. B. 3–5 %, nach adjuvanter Chemotherapie von Brustkrebs 1–2 % (Erkrankungsgipfel nach 4–5 Jahren).
- **Vorerkrankungen:** myeloproliferative Neoplasien (MPN) und myelodysplastische Syndrome (MDS), aplastische Anämien und die PNH können in eine akute Leukämie übergehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.5 Leukämien

► Definition.

Folge der klonalen Expansion ist eine **Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark** sowie eine **Ausschwemmung pathologischer Zellen ins Blut**.

Einteilung: Klinisch werden **chronische** (**C**ML, **C**LL) von **akuten** Formen (**A**ML, **A**LL) abgegrenzt. Morphologisch, immunologisch, zyto- und molekulargenetisch werden Leukämien mit **myeloischer** von Leukämien mit **lymphatischer Differenzierung** unterschieden. Nach dem Reifegrad differenziert man reifzellige von unreifzelligen Formen. Selten sind **aleukämische Verlaufsformen**.

4.5.1 Akute Leukämien

Diese führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tod.

Einteilung: Man unterscheidet:
- akute Leukämien mit **myeloischer Differenzierung**, z. B. AML (S. 1224)
- akute Leukämien mit **lymphatischer Differenzierung**, z. B. ALL (S. 1231).
- akute Leukämien mit **nicht eindeutiger Linienzuordnung: undifferenzierte Leukämien**/ **biphänotypische Leukämien** (sehr selten).

Epidemiologie: Ca. 1 % aller neoplastischen Erkrankungen. Bei Erwachsenen sind 80 % myeloisch, 20 % lymphatisch.

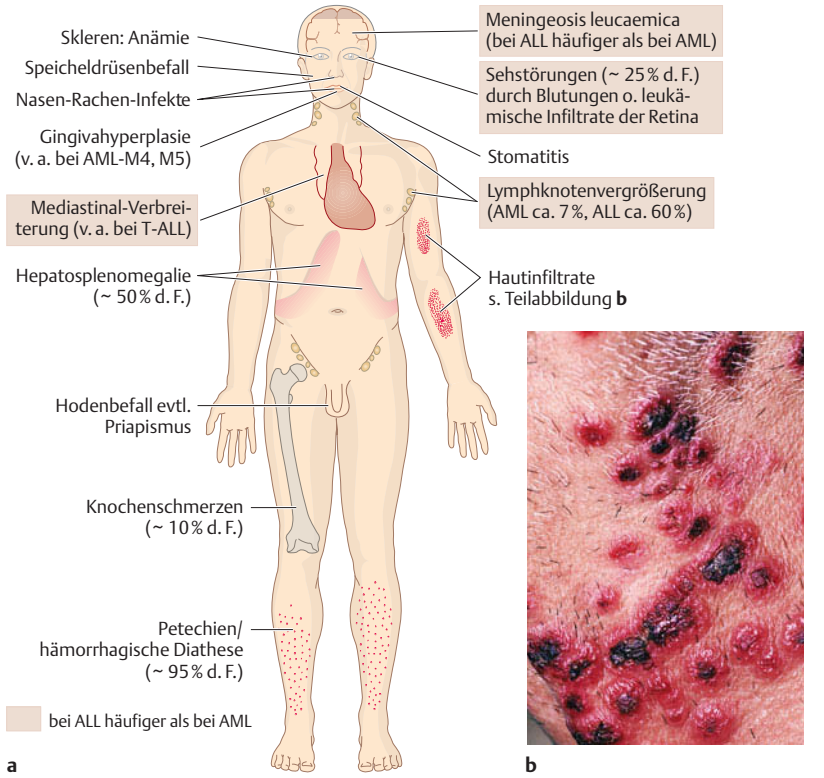
Ätiopathogenese: Meistens ist die Ursache unklar. Bekannte Risikofaktoren sind:
- **Erbkrankheiten:** Bei **eineiigen Zwillingsgeschwistern** von AML-Patienten ist das Leukämierisiko erhöht.
- **Ionisierende Strahlen:** gehäuftes Auftreten von Leukämien nach Atombombenexplosion. Auch therapeutische Strahlenexposition erhöht das Risiko.
- **Giftstoffe und Zytostatika:** Benzole und -derivate, Zytostatika sowie die Kombinations-Chemotherapie mit Bestrahlung stellen ein Risiko dar.
- **Vorerkrankungen:** Übergang in akute Leukämie bei MPN, MDS, aplastischer Anämie und PNH.

Klinik: Typische Symptome sind **Leistungsabfall, Anämie, Fieber** und **Blutungszeichen**. Es kommt zu **bakteriellen Infekten** sowie zu Pneumonie, Pyelonephritis und Enterokolitis. Die Thrombozytopenie führt zu **Zahnfleischbluten**, **Petechien** und **Hämatomneigung**. Gegebenenfalls Infiltration von Organen, häufig sind Leber und Milz vergrößert. Ein **Leukostasesyndrom** (S. 1210) ggf. mit Priapismus kann entstehen. Zu den wichtigsten Symptomen s. Abb. **K-4.8**.

Klinik: Die klinischen Symptome resultieren v. a. aus der **Verdrängung der gesunden Hämatopoese** im Knochenmark. Typische Leukämiesymptome sind **Leistungsabfall, Anämie** mit Belastungsdyspnoe und Schwäche, **Fieber** und **Blutungszeichen**. Durch das Fehlen reifer, funktionstüchtiger Granulozyten kommt es zu **bakteriellen Infekten** (v. a. im Mund- und Rachenraum, perianal). Pneumonie, Pyelonephritis und Enterokolitis werden ebenso beobachtet wie Pilzinfektionen (Soor bei Infektion mit Candida albicans). Rasch kann sich eine Sepsis entwickeln. Aufgrund der Thrombozytopenie entstehen **Zahnfleischbluten**, **Petechien** und **Hämatomneigung**. Weiterhin kann es zur Infiltration von Organen kommen, häufig sind Leber und Milz vergrößert (Hepatosplenomegalie). Bei hohen Leukozytenzahlen kann ein **Leukostasesyndrom** (S. 1210) ggf. mit Priapismus entstehen. Zu den wichtigsten Symptomen s. Abb. **K-4.8**.

K-4.8

K-4.8 Klinik der akuten Leukämien



(b aus: Voigtländer V., Maaßen D.: Dermatologie und Innere Medizin. Hippokrates; 1995)

Diagnostik: Leukämien werden mittels Zytochemie, Immunphänotypisierung, zytogenetischer und molekulargenetischer Diagnostik in **Subgruppen** eingeteilt (s. Tab. **K-4.16**, Tab. **K-4.21**, Tab. **K-4.22**). Eine diagnostische Sequenz ist in Abb. **K-4.9** dargestellt.

Diagnostik: Eine diagnostische Sequenz bei V. a. eine akute Leukämie zeigt Abb. **K-4.9**. Zytochemie, Immunphänotypisierung, zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik dienen der Einteilung der Leukämien in **Subgruppen** zur gezielten Therapie und differenzierten Prognose (s. Tab. **K-4.16**, Tab. **K-4.21**, Tab. **K-4.22**). Sonografie, CT, MRT und Liquorpunktion dienen der Diagnostik von Organmanifestationen.

Therapieprinzipien

Die Therapie ist aufwendig und sollte nur in hämatologisch-onkologischen Zentren erfolgen.

Zytostatische Therapie:

- **Induktionstherapie** (Ziel: Erreichen einer kompletten Remission; s. Abb. **K-4.10**): Initiale Senkung der Blastenzahl. Da die Patienten eine Phase der **Knochenmarkaplasie** durchlaufen, muss eine entsprechende **Infektionsprophylaxe** gewährleistet sein.

Therapieprinzipien

Die Therapie ist aufwendig und kann nur in hämatologisch-onkologischen Schwerpunktkliniken erfolgen. Sie richtet sich nach der Art der Leukämie und der individuellen Risikosituation des Patienten. Näheres siehe einzelne Krankheitsbilder.

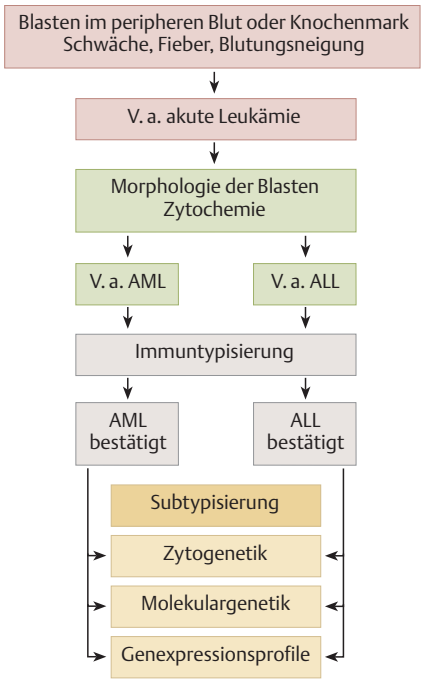
Zytostatische Therapie: Diese verläuft in verschiedenen Phasen.

- **Induktionstherapie** (Ziel: Erreichen einer kompletten Remission; s. Abb. **K-4.10**): In dieser initialen Therapiephase wird das Wachstum der leukämischen Population gestoppt und die Zahl der Blasten durch eine Kombinations-Chemotherapie idealerweise unter die mikroskopische Nachweisgrenze gesenkt (gleichzeitig werden jedoch auch die Reste der regulären Hämatopoese gehemmt). Da die Patien-

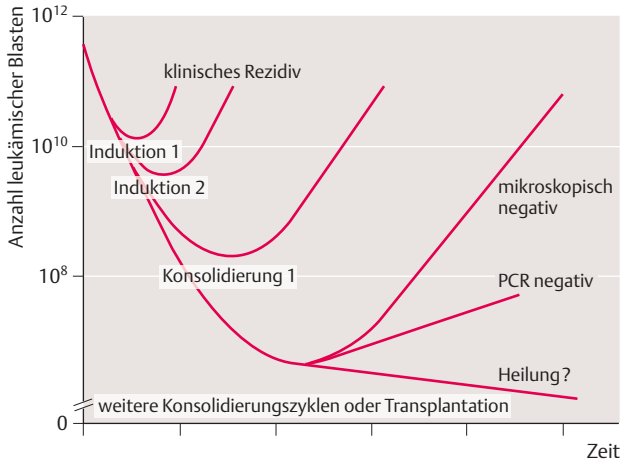
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-4.9 Diagnostische Sequenz bei Verdacht auf eine akute Leukämie

K-4.9



K-4.10 Reduktion der Blastenzahl



Hämatologisch komplette Remission: Die Blastenzahl wurde durch die Therapie bis unter die mikroskopische Nachweisgrenze reduziert. **Molekular komplette Remission:** Die Blastenzahl wurde durch die Therapie bis unter die Nachweisgrenze einer PCR reduziert. Je tiefer die Blastenzahl gesenkt wurde, umso länger ist die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs. Bei PCR-Negativität besteht die Chance, dass eine Heilung erreicht wird.

ten eine Phase der **Knochenmarkaplasie** durchlaufen, muss eine entsprechende **Infektionsprophylaxe** gewährleistet sein. Meist werden 2 intensive Zyklen der Induktionstherapie durchgeführt.

- **Konsolidierungstherapie** (Ziel: Stabilisierung einer Remission): Wenn durch die Induktion eine komplette Remission erreicht wurde und sich der Patient von den Komplikationen der Leukämie (und der Therapie) erholt hat, wird durch 2–3 Konsolidierungszyklen die Blastenzahl im Knochenmark weiter reduziert. Dabei kommen nicht kreuzresistente Zytostatika zum Einsatz.
- **Erhaltungstherapie** (Ziel: Vermeidung eines Rezidivs): Nach Ende der Konsolidierung wird bei ALL häufig eine milde Chemotherapie über 1–2 Jahre fortgesetzt. Bei der AML hat sich dieses Vorgehen nur bei der AML-M3 (Promyelozytenleukämie) etabliert.
- **Rezidivtherapie:** Leider sind Rezidive immer noch häufig. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der Vortherapie und ob das Rezidiv kurz oder lange nach Ende der ersten Therapie auftritt.

- **Konsolidierungstherapie** (Ziel: Stabilisierung einer Remission): weitere Reduktion der Blasten im Knochenmark durch 2–3 weitere Chemotherapiezyklen mit nicht kreuzresistenten Zytostatika.
- **Erhaltungstherapie** (Ziel: Vermeidung eines Rezidivs): bei ALL und AML-M3 im Anschluss an Konsolidierung.
- **Rezidivtherapie:** Die Medikamentenwahl erfolgt nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der Vortherapie und dem Zeitpunkt der Rezidivmanifestation.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Fast genauso wichtig wie die richtige Wahl der Chemotherapie ist die **Supportivtherapie**.

Supportivtherapie: Die modernen intensiven Chemotherapie-Schemata sind eigentlich erst durch die Wachstumsfaktoren (G-CSF), die für eine schnelle Erholung der Leukozytenzahl sorgen, möglich geworden. Außerdem benötigen die Patienten in der Phase der Abwehrschwäche eine begleitende **Infekt- und Stomatitisprophylaxe** mit Mundspülungen, Antibiotika (z. B. Ciprofloxazin), antipilz- (Fluconzol, Posaconazol) und antiviralen (Aciclovir, Valciclovir) Medikamenten.

Stammzelltransplantation (S. 1280): Sie sollte für Hochrisikopatienten erwogen werden und für Patienten, bei denen mit der konventionellen Therapie keine ausreichende Blastenreduktion erreicht werden kann.

Stammzelltransplantation: Diese Therapieoption muss bei Hochrisikopatienten geprüft werden oder wenn mit der konventionellen Chemotherapie keine ausreichende Remission erreicht werden kann. Findet sich kein Familienspender, kann eine allogene nicht verwandte Transplantation versucht werden. Generell kommt die Transplantation (S. 1280) nur für jüngere Patienten („biologisches" Grenzalter 65–70 Jahre) infrage.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Durch den chemotherapieinduzierten Zerfall von großen Tumoren (z. B. Burkitt-Lymphom) oder bei Leukämien mit hoher Blastenzahl (ALL, AML), nur selten bei soliden Tumoren (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, Neuroblastom), werden schlagartig **Harnsäure, intrazelluläres Kalium** und **Phosphat** freigesetzt. Die Hyperurikämie schädigt die Niere, die Hyperkaliämie kann zu Arrhythmien führen. Durch den gezielten Einsatz einer entsprechenden Prophylaxe (s. u.) ist das Syndrom heute jedoch selten geworden.

Klinik: Übelkeit, Schwäche, Krämpfe, Ödeme, Gewichtsanstieg, Dyspnoe.

Klinik: Die Patienten klagen über Übelkeit, Schwäche, Krämpfe und Palpitationen. Das Nierenversagen äußert sich in zunehmenden Ödemen, Gewichtsanstieg und Dyspnoe.

Therapie und Prophylaxe: Wichtig ist eine ausreichende **Hydrierung**. Allopurinol senkt die Harnsäureproduktion. **Rasburikase** ist noch schneller wirksam (bei Notfällen). Eine **Hyperkaliämie** muss korrigiert werden. Nur selten ist eine **Dialyse** notwendig. Prophylaxe mit sog. **Vorphasentherapie**.

Therapie und Prophylaxe: Prophylaktisch müssen alle Patienten ausreichend **hydriert** werden (insgesamt 2–3 l NaCl 0,9 % und Glukose 5 % i. v./d) und Allopurinol zur **Senkung der Harnsäureproduktion** (300 mg 1 × /d) erhalten. Durch die Alkalisierung des Urins mit **Bikarbonat** (Urin-pH auf > 7 anheben) wird die Ausscheidung verbessert (auf Hypokalzämie achten, kann durch Bikarbonat verstärkt werden!). Bei dennoch eintretender Hyperurikämie kann die Harnsäure mit **Rasburikase** im Notfall rasch gesenkt werden. Zur **Therapie der Hyperkaliämie** gibt man eine Glukose-Insulin-Infusion und kaliumbindende Substanzen (z. B. Resonium). Kalzium wird substituiert. Nur selten ist eine **Dialyse** notwendig. Eine prophylaktische sog. **Vorphasentherapie** dient der langsamen Reduktion der Tumorlast, ohne Eintreten eines massiven Zellzerfalls.

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Akute Myeloische Leukämie (AML)

▶ Definition.

▶ Definition. Klonale Proliferation von Blasten mit myeloischer Differenzierung. Die Entartung betrifft insbesondere die Vorläuferzellen der Granulozyten und Monozyten.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 2–4 : 100 000/Jahr. Betroffen sind v. a. Erwachsene.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 2–4 : 100 000/Jahr. Betroffen sind v. a. Erwachsene (mittleres Erkrankungsalter ca. 60 Jahre). Bei älteren Menschen ist die AML häufiger und nimmt deshalb in unserer Gesellschaft insgesamt zu.

Ätiopathogenese: Meist ist die Ursache unklar. Zu Risikofaktoren (S. 1221). Durch genetische Veränderung einer **hämatopoetischen Stammzelle** wird die Proliferation initiiert (Aktivierung von **Onkogenen,** Inaktivierung von **Antionkogenen**).

- Bei sog. **Core-binding-Factor-Leukämien** ist die Transkription von Genen im Zellkern gestört.
- Bei **AML-M3** ist das Retinsäure-Rezeptor-Protein verändert. Folge ist eine Verhinderung der Zellausreifung.
- **Driver-Mutationen** wurden identifiziert, die prognostisch unterschiedliche AML-Untergruppen charakterisieren

Ätiopathogenese: In den meisten Fällen bleibt die Ursache unklar. Gelegentlich entsteht eine AML als Sekundärerkrankung nach Chemotherapie einer anderen Tumorerkrankung (Beispiel: Risiko 1 % nach adjuvanter Chemotherapie bei Mammakarzinom) oder entwickelt sich aus einer MPN oder einem MDS. Zu genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren (S. 1221). Durch genetische **Veränderungen in der hämatopoetischen Stammzelle** kommt es zur ungehemmten Proliferation. Dabei werden **Onkogene**, deren Genprodukte normale Zellen zur Proliferation anregen, aktiviert und **Antionkogene** (z. B. p53-Gen), die eine ungehemmte Proliferation verhindern sollen, inaktiviert. Teilweise konnte der pathogenetische Mechanismus auf molekularer Ebene in den letzten Jahren weiter aufgeklärt werden:

- Die Proteine AML 1 und der „Core-binding-Factor"-(CBF)β steuern die Transkription von Genen im Zellkern. Bei einer Translokation t(8;21) und bei der inv(16) werden sie verändert mit der Folge, dass die Zelle nicht mehr ausreifen kann (sog. **Core-binding-Factor-Le**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- Bei der **AML-M3** entsteht durch die Translokation t(15;17) ein abnormes **Retinsäure-Rezeptor-Protein** (PML/RARα), das die Ausreifung der Zellen verhindert. **All-trans-Retinsäure (ATRA)** bindet an das abnorme Protein und induziert dessen Abbau. Dadurch wird der Differenzierungsblock wieder aufgehoben und die Zellen können ausreifen.
- Durch Sequenzierung von zahlreichen AML-Genomen wurden sog. **Driver-Mutationen** (Mutationen, die dafür sorgen, dass eine Zellpopulation einen Proliferationsvorteil hat und andere Populationen verdrängen kann) identifiziert, die prognostisch unterschiedliche AML-Untergruppen charakterisieren: NPM1, DNMT 3A, FLT 3-ITD, CEBPA – mono und biallelisch, TP53, RUNX1, u. a.

In den meisten Fällen ist die Leukämie eine systemische, den ganzen Körper betreffende Erkrankung. Sehr selten beschränkt sich die Proliferation auf eine lokal begrenzte, tumorartige Akkumulation leukämischer Blasten (z. B. **Chlorom, granulozytisches Sarkom**). Sie sitzen häufig paraossär an Wirbelkörpern, Rippen, aber auch in der Haut, ZNS u. a. Ein Chlorom wird wie eine AML behandelt.

Selten proliferieren die leukämischen Blasten lokal begrenzt (tumorartig). Man spricht dann von einem **Chlorom** oder **granulozytischen Sarkom**.

Klinik: s. akute Leukämie (S. 1222). Charakteristisch bei AML-M4 und -M5 sind Infiltrationen der Haut und Mundschleimhaut (Gingivahyperplasie).

Klinik: s. akute Leukämie (S. 1222). Charakteristisch bei AML-M4/M5 sind Infiltrationen der Haut und Mundschleimhaut (Gingivahyperplasie).
Diagnostik: Trias aus **Klinik**, **Blutbild** und **Knochenmarkbefund**.

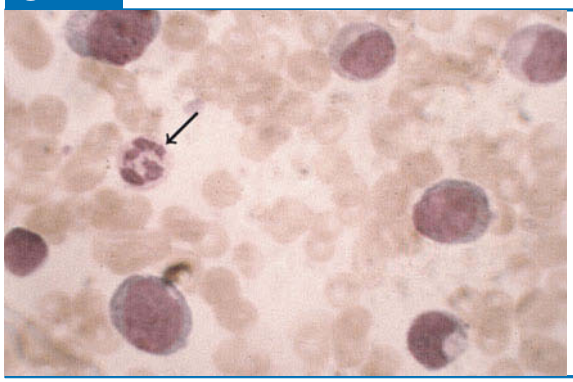
Diagnostik: Die Diagnose ergibt sich aus der Trias **klinisches Bild** (schwerkranker, fieberhafter Patient mit Blutungszeichen), **Blutbild** (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, meist Leukozytose, manchmal aber auch Leukozytopenie, > 5 % Blasten im peripheren Blut) und **Knochenmarkbefund** (hyperplastisch mit > 20 % Blasten).
Typisch und namensgebend ist die **erhöhte Leukozytenzahl** im peripheren Blutbild. Bei 10–20 % der Patienten proliferiert die Leukämie im Knochenmark, kann jedoch nicht in das Blut ausschwemmen (aleukämischer Verlauf). In diesen Fällen ist die Leukozytenzahl im peripheren Blutbild normal oder erniedrigt. Daher schließt eine Leukozytopenie eine Leukämie nicht aus.

Namensgebend ist die **erhöhte Leukozytenzahl** im peripheren Blut. Bei 10–20 % schwemmen die leukämischen Blasten jedoch nicht in das Blut aus (aleukämischer Verlauf).

Im Blutbild erkennt man überwiegend **unreife Blasten** und vereinzelt reife, **segmentkernige Granulozyten**. Alle Zwischenstufen fehlen (**Hiatus leucaemicus**; s. Abb. **K-4.11**).

Im Blut findet man v. a. **unreife Blasten**, vereinzelt Granulozyten, Zwischenstufen fehlen (**Hiatus leucaemicus;** s. Abb. **K-4.11**).

K-4.11 Hiatus leucaemicus



Nachweis eines einzelnen segmentierten Granulozyten (→), der von unreifen Blasten „umzingelt" wird (Blutausstrich).

K-4.11

► Merke. Bei der CML findet sich kein Hiatus leucaemicus!

► Merke.

Die morphologische Untersuchung des **Knochenmarkausstriches** dient der Quantifizierung des leukämischen Blastenanteils.

Der Quantifizierung des Blastenanteils dient die Untersuchung des **Knochenmarkausstriches**.

► Merke. **Auer-Stäbchen** (rötlich-blaue, nadelförmige Kristalle im Zytoplasma) sind beweisend für eine AML, man findet sie manchmal beim MDS, **nie** bei der ALL. Bei der Promyelozytenleukämie (AML-M3; Abb. **K-4.12**) treten diese charakteristischerweise in Bündeln auf (sog. faggots).

► Merke.

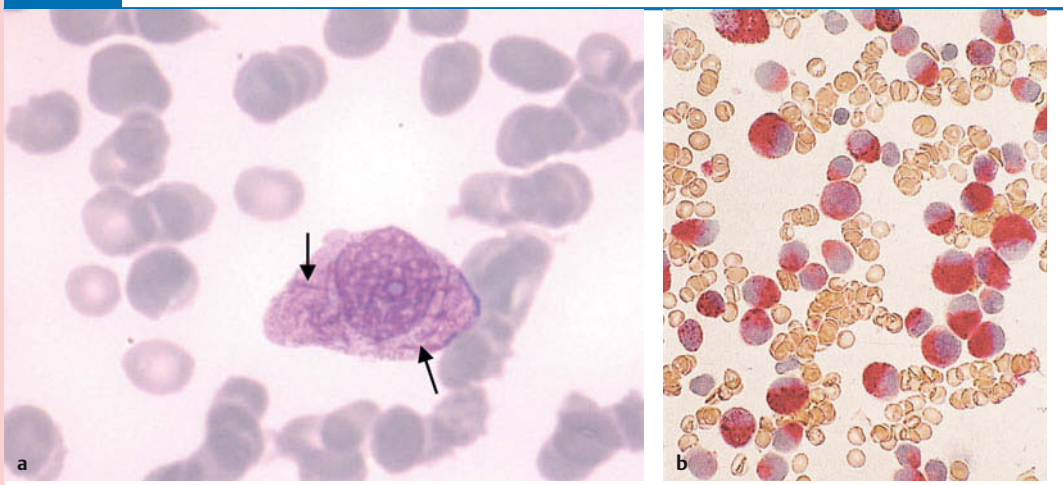
Durch die Proliferation der leukämischen Blasten sind **LDH** und **Harnsäure** erhöht. Bei bestimmten Leukämieformen (z. B. AML-M3) kommt es häufig zu einem Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren mit **Hyperfibrinolyse**. Im Rahmen von Infekten oder einer Sepsis kann sich eine **Verbrauchskoagulopathie** mit Verstärkung der hämorrhagischen Diathese entwickeln.

LDH und **Harnsäure** sind aufgrund der Proliferation der leukämischen Blasten erhöht. Die Gerinnung kann gestört sein: **Hyperfibrinolyse** bei AML-M3 oder **Verbrauchskoagulopathie** bei Infekten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.12 Akute Promyelozytenleukämie (AML-M3)



a Typisch rötlich gefärbte Auer-Stäbchen (→) im Zytoplasma (Pappenheim, Vergr. 1 : 900).
b Stark positive Peroxidasereaktion (rotes Reaktionsprodukt) (Vergr. 1 : 300).

Weiterhin sollten **Elektrolyte, Leber-, Nieren-** und **Gerinnungswerte** bestimmt werden. Bei neurologischen Symptomen Liquorpunktion.

Virusdiagnostik und **HLA-Typisierung** sollten bereits zu Beginn der Therapie veranlasst werden.

Wenn zusätzliche Dysplasien vorliegen, spricht man von einer **multilinearen Dysplasie** (schlechte Prognose).

Im Rahmen der initialen Diagnostik müssen weiterhin **Leber- und Nierenfunktionswerte** sowie **Elektrolyte** und **Harnsäure** (Tumorlysesyndrom) bestimmt werden. Bei neurologischen Symptomen ist eine **Liquorpunktion** indiziert (Meningeosis leucaemica).

Zur Vermeidung von Therapiekomplikationen wird bereits frühzeitig eine **Virusdiagnostik** (z. B. CMV, EBV, VZV, Hepatitis B und C, HIV) eingeleitet. Sofern der Patient für eine Stammzelltransplantation in Betracht kommt, sollte noch vor Beginn der Chemotherapie eine **HLA-Typisierung** erfolgen (Nutzung der Therapiezeit für die Suche nach einem kompatiblen Spender).

Bei Vorliegen von zusätzlichen Dysplasien in der Erythro-, Granulo- oder Thrombopoese (z. B. bizarre Kerne, Granulationsanomalien, Pelger-Huët-Anomalien, Mikromegakaryozyten) handelt es sich um eine AML mit **multilinearer Dysplasie** (schlechte Prognose).

Einteilung und spezielle Diagnostik: Am Anfang steht immer der Nachweis unreifer Blasten im Blut- und Knochenmarkausstrich. Zur Diagnose einer AML müssen mehr als 20 % Blasten im Knochenmark sein. Mithilfe der folgenden Labortechniken lassen sich die akuten myeloischen Leukämien in Gruppen unterteilen. Diese Einteilung ist relevant für die Auswahl der Therapie und die Prognose.

- **Zytochemie:** Durch Anfärbung mit speziellen Reagenzien Unterscheidung der **FAB-Subtypen M0–M7**. Die Zytochemie ist heute nur noch zur schnellen Unterscheidung von AML und ALL hilfreich.

- **Zytochemie:** Durch Anfärbung der leukämischen Blasten im Knochenmark- bzw. Blutausstrich mit den Reagenzien Myeloperoxidase, Esterase, PAS (Periodic-Acid-Schiff- [= Perjodsäure-Schiff]) können die AML-**Subtypen M0–M7** unterschieden werden. Dies war ehemals Grundlage der **FAB**-(= French American British)Klassifikation zur Einteilung der AML. Die Zytochemie hat heute nur noch praktische Bedeutung, wenn zeitnah mit der Therapie begonnen und eine AML (Peroxidase oder Esterase häufig positiv, PAS selten positiv) von einer ALL (Peroxidase, Esterase in der Regel negativ, PAS positiv) differenziert werden muss, bevor die Ergebnisse von Immunphänotypisierung und Molekulargenetik vorliegen. Aufgrund ihrer überragenden didaktischen und historischen Bedeutung soll die FAB-Klassifikation hier dennoch kurz dargestellt werden (Tab. **K-4.16**).

- **Immunphänotypisierung:** Nachweis der Expression bestimmter Antigene, die eine weitere Klassifizierung ermöglicht (Tab. **K-4.17**).

- **Immunphänotypisierung:** Durch Markierung der Blasten mit fluoreszierenden Antikörpern kann das Durchflusszytometer charakteristische Expressionsmuster erkennen. Insbesondere, wenn die morphologische Klassifikation und die Abgrenzung von AML zur ALL schwer fallen, ist die Immuntypisierung unentbehrlich (Tab. **K-4.17**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-4.16 Akute myeloische Leukämie (AML); FAB-Klassifikation und Immuntypisierung

Einteilung	Morphologie	Peroxidase	Esterase	Zytogenetik (Z) u. a. Marker	Häufigkeit
M0 undifferenzierte Leukämie	undifferenzierte Blasten	zytochemisch < 3 % der Zellen positiv, Peroxidase nur immunologisch im Zytoplasma nachweisbar	–	–	< 2 % der AML
M1 unreife Myeloblastenleukämie	selten Granula	> 3 % positiv	–	–	15–20 % der AML
M2 Myeloblastenleukämie mit Ausreifung	azurophile Granula, Auer-Stäbchen	++	–	(8;21)	20–30 % der AML
Subtyp: M2baso	wie M2 mit Basophilie	++	–		selten
M3 Promyelozytenleukämie	viele Granula, viele Auer-Stäbchen	+++	–	t(15;17)	10 % der AML
Subtyp: M3v	wenige, kleine Granula, wenige Auer-Stäbchen	++	–		selten
M4 myelomonozytäre Leukämie (oft Gingivahyperplasie)	Blasten, die an Myelozyten und Monozyten erinnern	++	++	–	30–40 % der AML
Subtyp: M4eo	wie M4 mit Eosinophilie	++	++	Inv. 16, t(16;16)	selten
M5 Monoblastenleukämie (Gingivahyperplasie)	monozytoide Blasten	+/-	+++	–	5–10 % der AML
M6 Erythroleukämie (Di Guglielmo)	unreife Erythroblasten	+/-	–	PAS +/-	selten
M7 Megakaryoblastenleukämie	unreife Blasten	–	+	PAS +/-	selten
Abgrenzung AML vs. ALL	PAS-Positivität spricht für ALL (AML nur selten PAS-positiv) Peroxidase-Positivität belegt AML (ALL nie peroxidasepositiv) Bei Erwachsenen ist eine akute Leukämie eher eine AML (80 % der Fälle), während ALL bei Kindern und Jugendlichen häufiger ist.				

K-4.17 Immunphänotypisierung myeloischer und lymphatischer Leukämien

Marker myeloischer Leukämien	
unreife AML (FAB M0–M1)	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
granulozytäre Marker (FAB M1–M4)	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, zytopl. Myeloperoxidase (cMPO)
monozytäre Marker (FAB M4, M5)	CD11c, CD14, CD64, Lysozyme, CD4, CD11b, CD36
erythrozytäre Marker (FAB M6)	CD235a
megakaryozytäre Marker (FAB M7)	CD41, CD42, CD61
Marker lymphatischer Leukämien	
B-ALL und Subtypen	CD10, CD19, cyto CD22, cyto CD79a
T-ALL und Subtypen	CD2, cyto CD3, CD7
unreife Blasten (AML und ALL)	CD34

K-4.17

- **Zytogenetik und Molekulargenetik:** Die zytogenetische Chromosomenanalyse zeigt bei ca. der Hälfte der Patienten spezielle Translokationen und Inversionen [t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16)]. Diese Mutationen sind so charakteristisch, dass bei ihrem Vorhandensein auch dann eine AML diagnostiziert werden kann, wenn die Blastenzahl noch < 20 % liegt. Es gibt jedoch viele Leukämien, bei denen die Zytogenetik normal ist und erst mit der **Molekulargenetik** Genveränderungen nachgewiesen werden (AML 1, CBFβ, PML/RARα).

- Die Chromosomenanalyse mittels **Zytogenetik** zeigt bei der Hälfte der Patienten charakteristische Umlagerungen. Mit der **Molekulargenetik** können weitere Genveränderungen nachgewiesen werden, auch bei zunächst unauffälliger Zytogenetik.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Zytogenetik** und **Molekulargenetik** sind für die Wahl der Therapie und die Prognose von überragender Bedeutung. Zum Beispiel haben AML mit t(8;21) und inv(16) eine so gute Prognose, dass man diese Patienten zunächst nicht für eine Transplantation vorsieht, während bei AML mit anderen Veränderungen (s. u.), wenn die Patienten nicht zu alt sind, immer eine Transplantation geplant werden sollte. Bei der AML mit t(15;17) wird man Retinsäure und Arsen einsetzen. Bei anderen molekulargenetischen Typen sind spezifische Therapien in der Entwicklung.

- Die Darstellung von **Genexpressionsprofilen** mit **Microarray-Chips** ist ein neues Verfahren (bisher jedoch nur in Speziallaboratorien möglich).

- **Genexpressionsprofile** können mit sog. „Microarray"-Chips dargestellt und mit dem biologischen Verhalten der Leukämie korreliert werden. So kann man neue Gruppen prognostisch günstiger oder ungünstiger Leukämien definieren. Die Technik steht bisher jedoch nur spezialisierten Laboratorien zur Verfügung.

Nach der WHO wird die AML in mehrere Gruppen eingeteilt (Tab. **K-4.18**):

Nach der WHO-Klassifikation wird die AML in 4 Gruppen eingeteilt (Tab. **K-4.18**).

K-4.18 WHO-Klassifikation der AML (2016)

AML mit spezifischen chromosomalen Veränderungen	■ AML mit Translokation: t(8;21) (q22;q22); FAB: häufig AML-M2; molekulargenetisch: RUNX1-RUNX1T1 ■ AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); FAB: häufig M4eo mit abnormen Eosinophilen; molekulargenetisch: CBFB-MYH11 ■ akute Promyelozytenleukämie: t(15;17) (q22;q12); FAB: AML-M3; molekulargenetisch: PML-RARα ■ AML mit t(9;11)(p22;q23); KMT2A (alte Bezeichnung: MLL) ■ AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 ■ AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 ■ AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 ■ AML mit mutiertem NPM1 ■ AML mit mutiertem CEBPA ■ *Vorläufige Entitäten: AML mit BCR-ABL, AML mit mutiertem RUNX1*
AML mit myelodysplasiebezogenen Veränderungen	■ sekundäre AML nach MDS oder MPN oder Nachweis von zyto-/molekulargenetischen Veränderungen, wie sie für ein MDS typisch sind.
therapiebedingte AML	■ nach Therapie mit Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren und anderen Zytostatika oder nach Bestrahlung
AML ohne weitere zyto-/molekulargenetische Spezifikation	■ Subtypen M0–M2 und M4–M7 (s. FAB Klassifikation Tab. **K-4.16**) mit unauffälliger Zyto-/Molekulargenetik ■ akute Panmyelose mit Myelofibrose ■ akute Basophilenleukämie

myeloisches Sarkom (Syn.: Chlorom, granulozytisches Sarkom)

myeloische Leukämien bei prädisponierender Keimbahnmutation
Im Unterschied zu den o. g. Leukämien werden diese nicht durch eine erworbene, somatische Mutation ausgelöst, sondern durch eine Mutation, die bereits in den Keimbahnzellen angelegt ist, z. B. bei **Down-Syndrom**, Neurofibromatose, Keimbahnmutationen von CEBPA, RUNX1 u. a.

Blastic plasmacytoid dendritic Cell Neoplasm (sehr selten, s. Lehrbücher der Hämatologie)

akute Leukämie mit unklarer Linienzuordnung	■ akute undifferenzierte Leukämie ■ akute Leukämie mit Expression von ALL- und AML-Markern (Mixed phenotype acute leukemia [MPAL])

Differenzialdiagnose: ALL, Lymphome, MPN, MDS und aplastische Anämie.

Differenzialdiagnose: Ausgeschlossen werden müssen ALL, Lymphome, MPN, MDS und die aplastische Anämie. Eine Perniziosa kann vom Unerfahrenen mit einer AML verwechselt werden.

Therapie: Diese erfordert große Erfahrung und sollte nur in spezialisierten Zentren erfolgen (s. Tab. **K-4.19** und Abb. **K-4.13**).

Therapie: Die Behandlung kann nur in hämatologisch-onkologischen Schwerpunktkliniken erfolgen und richtet sich nach der individuellen Risikosituation des Patienten (s. Tab. **K-4.19** und Abb. **K-4.13**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

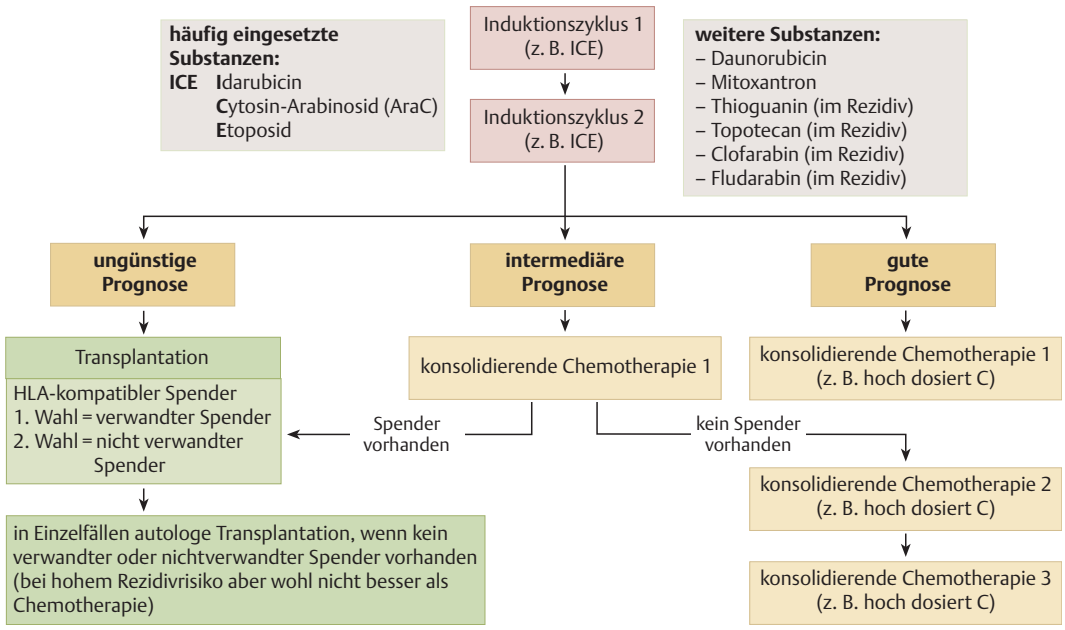
K-4.19 Risikostratifikation bei AML

zyto-/molekulargenetische Risikogruppen (gemäß Empfehlungen des European LeukemiaNet 2010)		Therapie
gut	▪ Core Binding Factor Leukämien: – t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T 1 – inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 ▪ NPM1-Mutation ohne FLT 3-ITD (bei sonst normalem Karyotyp) oder FLT 3-ITD^{niedrig*} ▪ biallelische CEBPA-Mutation (nur bei sonst normalem Karyotyp)	▪ konsolidierende Chemotherapie, Transplantation nur im Rezidiv
	▪ Sonderfall: AML-M3, t(15;17)	▪ ATRA, Arsentrioxid
intermediär	▪ NPM1-Mutation mit FLT 3-ITD^{hoch*} (sonst normaler Karyotyp) ▪ NPM1-Wildtyp mit FLT 3-ITD^{niedrig*} (mit oder ohne ungünstige weitere Aberrationen) ▪ NPM1-Wildtyp ohne FLT 3-ITD (sonst normaler Karyotyp) ▪ t(9;11)(p22;q23); KMT 2A (alte Bezeichnung: MLL) ▪ zytogenetische Aberrationen, die weder als günstig noch als ungünstig klassifiziert werden ▪ alle AML mit normalem Karyotyp, wenn nicht eine der in den anderen Kategorien genannten Veränderungen vorliegt	▪ Transplantation mit Familienspender oder HLA-kompatiblem Fremdspender ▪ Bei Patienten, die für eine regulär dosierte allogene Transplantation nicht infrage kommen: evtl. dosisreduzierte Transplantation oder in Einzelfällen autologe Transplantation erwägen (bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik ist die autologe Transplantation allerdings nicht besser als eine Chemotherapie).
ungünstig	▪ inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 ▪ t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 ▪ t(v;11)(v;q23); MLL rearrangiert ▪ −5 or del(5q); −7; abnl(17p); ▪ monosomaler Karyotyp (eine Monosomie plus weitere Aberrationen) ▪ NPM1-Wildtyp mit FLT 3-ITD^{hoch*} ▪ mutiertes RUNX1 ▪ mutiertes ASXL 1 ▪ mutiertes TP53 ▪ komplexer Karyotyp, d. h. 3 oder mehr chromosomale Veränderungen	
bei allen jungen Patienten mit Nebenerkrankungen oder bei älteren Patienten, die für eine Transplantation gar nicht infrage kommen		▪ Chemotherapie
sekundäre Risikogruppe		
kein Erreichen einer molekular- oder zytogenetischen Remission nach der Induktion		▪ Umstellung der Chemotherapie auf ein sog. Rezidiv-Schema ▪ baldmöglichst Transplantation mit Familienspender oder HLA-kompatiblem Fremdspender

* FLT 3-ITD^{niedrig} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5; FLT 3-ITD^{hoch} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5

Mittleres 3-Jahres-Überleben jüngerer Patienten ohne Transplantation bei guter Prognose 75 %, in der Gruppe intermediär 50 %, bei ungünstiger Prognose unter 20 %.

K-4.13 Therapiesequenz bei AML und häufig eingesetzte Substanzen



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Zu **Chemotherapie** (S. 1222), häufig eingesetzte Induktionsschemata s. Tab. **K-4.20**.

Die **Chemotherapie** erfolgt nach den dargestellten Prinzipien (S. 1222). Häufig eingesetzte Induktionsschemata s. Tab. **K-4.20**.

K-4.20 Häufig eingesetzte Induktionsschema- und Konsolidierungschemotherapie

Schema	
ICE-Schema	
Idarubicin	12 mg/m²/d i. v. Inf. (15 min); Tage 1, 3, 5
Cytosin-Arabinosid (AraC)	100 mg/m²/d kont. i. v. Dauerinfusion über 24 h, Tage 1–7
Etoposid	100 mg/m²/d i. v. Inf. (1 h), Tage 1–3
DC-Schema (syn. 3 + 7-Schema)	
Daunorubicin	60 mg/m²/d i. v. Inf. (2 h) Tage 3–5
Cytosin-Arabinosid (AraC)	100 mg/m²/d kont. i. v. Dauerinfusion über 24 h, Tage 1–7
Konsolidierungsschema Hochdosis-AraC	
Cytosin-Arabinosid (AraC)	3 g/m2 i. v. Inf. (3 h), 2 × tgl. im Abstand von 12 h, Tage 1–3

Die Therapie gliedert sich in **Induktions-** und **Konsolidierungstherapie**. Eine **Erhaltungstherapie** – analog dem Vorgehen bei ALL – ist kein Standard.

Man unterscheidet 3 Therapiephasen:

- Die **Induktionstherapie** beginnt möglichst umgehend, nachdem die Diagnose AML gestellt wurde. Der Name erklärt sich aus dem Ziel, eine möglichst komplette Remission zu induzieren. In der Regel besteht die Induktionstherapie aus 1–2 Therapieblöcken mit den Substanzen **AraC** (Cytarabin) und einem **Anthrazyklin** (Daunorubicin, Idarubicin).
- Wenn der Patient eine Remission erreicht hat, dann soll dieses Ergebnis mit mehreren Blöcken einer sog. **Konsolidierungstherapie** gesichert (konsolidiert) werden. Hochdosiertes AraC ist in der Regel Teil dieser Konsolidierungs-Chemotherapie.
- Während bei der ALL eine **Erhaltungstherapie** häufig angeboten wird, ist dies bei der AML mit wenigen Ausnahmen (s. u.) nicht der Fall. Die Ergebnisse werden dadurch nicht verbessert.

Bei der **Promyelozytenleukämie (AML-M3)** wird durch die Gabe von **All-Trans-Retinsäure** (Tretinoin, **ATRA**) eine spezifische Korrektur des molekularen Defektes erreicht. Die Remissionsrate liegt bei > 90 %. Nach der Induktion folgt eine Erhaltungstherapie mit ATRA. Auch die typischen **Gerinnungsstörungen** werden durch ATRA korrigiert.

Bei der **Promyelozytenleukämie (AML-M3)** kann durch die Therapie mit **All-Trans-Retinsäure** (Tretinoin, **ATRA**), ein Derivat des Vitamins A, der genetische Defekt – t(15;17) mit Fusion des PML-Gens und des Gens für den Retinsäurerezeptor α (RARA) – kompensiert werden.

Neben ATRA ist bei der AML-M3 auch Arsentrioxid (Trisenox) sehr gut wirksam. Arsentrioxid wird sowohl im Rahmen der Erstbehandlung als auch bei Rezidiven angeboten.

Bei der Promyelozytenleukämie kommt es durch die Freisetzung von Enzymen aus den geschädigten Zellen zu einer ausgeprägten **Gerinnungsaktivierung** und **Hyperfibrinolyse.** Die Patienten haben meist eine ausgeprägte Blutungsneigung. Durch die Gabe von ATRA differenzieren sich die Promyelozyten zu Granulozyten und die Gerinnungsstörung bildet sich umgehend zurück.

Ein Grund, warum bei den akuten myeloischen Leukämien die zyto- und molekulargenetische Charakterisierung immer wichtiger wird, ist die Entwicklung defektspezifischer Therapien.

Ziel der modernen Leukämieforschung ist es, die den jeweiligen Leukämien zugrunde liegenden molekularen Veränderungen genau zu charakterisieren und – analog der Therapie mit ATRA bei der Promyelozytenleukämie – eine für den molekulargenetischen Defekt spezifische Therapie zu entwickeln. Dies ist bereits in einigen Fällen gelungen. Bei den CBF-Leukämien soll der Tyrosinkinase-Hemmer Dasatinib wirksam sein, bei FLT 3-mutierten Leukämien der FLT 3-Hemmer Midostaurin. Weitere Wirkstoffe sind in der Entwicklung.

Ein weiterer Grund für die zunehmende Relevanz der Zyto-/Molekulargenetik ist, dass jüngere Patienten mit prognostisch intermediärer oder ungünstiger Zyto-/Molekulargenetik frühzeitig für die Transplantation vorgesehen werden (Tab. **K-4.19**).

Es hat sich etabliert, die Prognose der AML-Patienten nach dem zyto-/molekulargenetischen Profil zu orientieren (Tab. **K-4.19**). Bei prognostisch günstiger Zytogenetik wird man primär keine Transplantation anbieten, nur wenn diese Patienten rezidivieren (20–30 % der Fälle). Bei intermediärer oder ungünstiger Zyto-/Molekulargenetik wird man bereits so früh wie möglich nach einem passenden Spender suchen und die Transplantation planen müssen. Das gilt auch, wenn ein Patient mit initial günstiger Molekular-/Zytogenetik **nach der Induktion keine molekular-/zytogenetisch komplette Remission** erreicht.

Bei **alten Patienten** kann in den allermeisten Fällen keine Kuration erreicht werden. Man muss deshalb meist vom üblichen intensiven Therapieschema (S. 1222) abweichen und einen individuellen Weg wählen.

Bei der **AML des alten Menschen** kann in der Regel keine Kuration, sondern nur eine mehr oder weniger lange Remission erreicht werden. Die zytostatische Behandlung muss in diesen Fällen nicht nach schematischem Ablauf (S. 1222) erfolgen, vielmehr orientiert man sich an den Beschwerden und Nebenerkrankungen. Nur bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand ist eine intensive, remissionsinduzierende

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie indiziert. Mit dem Wirkstof **Azacitidin** werden bei älteren Patienten, die für eine Transplantation nicht mehr infrage kommen, gute Ergebnisse erreicht. Protrahierte Verläufe („Smouldering-Leukämie“) können ohne zytostatische Therapie rein supportiv behandelt werden.

▶ Merke. Die Fortschritte in der Leukämiebehandlung beruhen nur zum Teil auf der besseren Chemotherapie oder neuen Substanzen. Ebenso wichtig ist die Prophylaxe und Therapie von typischen Komplikationen.

▶ Merke.

Therapiekomplikationen und Supportivtherapie: Eine wichtige Nebenwirkung der ATRA-Therapie ist das **ATRA-Syndrom**. Dabei schwemmen die sich differenzierenden Blasten massiv ins Blut aus und setzen Zytokine frei. Die Patienten entwickeln **Fieber, pulmonale Infiltrate** und **Ergüsse**, **ggf. mit letalem Ausgang**. Daher sollte eine Therapie der Promyelozytenleukämie mit ATRA nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.
Zu Therapiebeginn kann durch den Zerfall der Blasten ein **Tumorlysesyndrom** (S. 1224) entstehen. Durch chemotherapieinduzierte Neutropenie ist der Patient infektgefährdet und benötigt eine adäquate **Stomatitis**- und **Infektprophylaxe**. Zur Verkürzung der Aplasiephase ist die Gabe von **Wachstumsfaktoren** (G-CSF: Filgrastim, Lenograstim, Pegfilgrastim, Lipegfilgrastim u. ä.) indiziert. Bei Thrombozytopenie, Anämie und Gerinnungsstörungen muss entsprechend substituiert werden.

Therapiekomplikationen und Supportivtherapie: Eine wichtige Nebenwirkung ist das **ATRA-Syndrom** mit **Fieber**, **pulmonalen Infiltraten** und **Ergüssen, ggf. letaler Ausgang**. Daher möglichst ATRA-Therapie nur in erfahrenen Zentren.

Wichtig ist die **Prophylaxe** und ggf. rasche Therapie von **Infektionen**, des **Tumorlysesyndroms** (S. 1224) und der Einsatz von Wachstumsfaktoren. Bei Anämie, Thrombozytopenie oder Blutungen muss entsprechend substituiert werden.

Verlauf und Prognose: Ohne Behandlung sterben die meisten AML-Patienten innerhalb von 3 Monaten. Wichtig ist das Erreichen einer molekular-/zytogenetischen Remission nach der Induktion. **Haupttodesursachen** sind **Blutungen** und **Infektionen**. Dank der modernen Chemotherapie und Transplantationsmöglichkeiten leben von den jüngeren Patienten nach 5 Jahren noch 40–50 %. Ältere Patienten haben jedoch weiterhin eine schlechte Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 10–15 %).

Verlauf und Prognose: Haupttodesursache sind **Blutungen** und **Infektionen**. Trotz vieler Fortschritte überleben auch heute nur 40–50 % der AML-Patienten. Die Teilnahme an Therapiestudien sollte allen Patienten angeboten werden.

Internet-Links: www.kompetenznetz-leukaemie.de, www.leukaemie-hilfe.de, www.dgho.de

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

▶ Definition. Die ALL ist gekennzeichnet durch eine klonale Proliferation unreifzelliger Blasten mit lymphatischer Differenzierung.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 1 : 100 000 (zum Vergleich AML 2–4 : 100 000). Sie tritt gehäuft im Kindes- und Jugendalter auf (mittleres Erkrankungsalter 13 Jahre). 20 % der akuten Leukämien im Erwachsenenalter sind lymphatische Leukämien.

Epidemiologie: Inzidenz 1 : 100 000, gehäuft im Kindesalter. 20 % der akuten Leukämien im Erwachsenenalter sind lymphatische Leukämien.
Einteilung: Man unterscheidet B-Linien- und T-Linien-ALL (s. Tab. **K-4.21**).

Einteilung: Abhängig von der betroffenen Lymphozyten-Zellreihe werden B-Linien- und T-Linien-ALL unterschieden (s. Tab. **K-4.21**).

Ätiologie: Meist bleibt der Auslöser der ALL unbekannt, einige Risikofaktoren (S. 1221) wie **knochenmarktoxische Einflüsse** (Chemotherapie, Bestrahlung) und **Erbkrankheiten** (Ataxia teleangiectasia, Trisomie 21 = Down-Syndrom) sind jedoch bekannt. Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit Virusinfektionen: Das **HTL-Virus 1** (Vorkommen in Asien sowie einigen Regionen Afrikas) ist Auslöser einer bestimmten Form der T-Zell-Leukämie bei Erwachsenen. Für **EBV** wird ebenfalls eine auslösende Wirkung diskutiert.

Ätiologie: Meist bleibt der Auslöser unbekannt, einige **Risikofaktoren** (S. 1221) sind jedoch bekannt (z. B. knochenmarktoxische Einflüsse, Erbkrankheiten). In einigen Fällen besteht ein Zusammenhang mit Virusinfektionen (z. B. **HTL-Virus 1, EBV**).

Pathogenese: In einigen Fällen findet man Mutationen: Am häufigsten ist die **t(12;21)-Translokation**. Sie tritt besonders bei der pädiatrischen ALL auf. Das entstehende abnormale Fusionsprotein führt zu einer gestörten Ablesung von Differenzierungsgenen. Etwas weniger häufig ist die t(4;11)-Translokation, die zu einer Störung der hämatopoetischen Stammzelle führt. An dritter Stelle steht die Philadelphia-positive (Ph^+) ALL. Hier ist es zu einer **Philadelphia-Translokation t(9;22)** in einer lymphatischen Vorläuferzelle gekommen. Die aberrante Tyrosinkinase induziert eine ungehemmte Proliferation der lymphatischen Blasten. Das Philadelphia-Chromosom ist **zytogenetisch** nicht von dem einer CML (S. 1206) zu unterscheiden. **Molekulargenetisch** findet man bei kindlicher Ph^+-ALL jedoch meist ein kleineres Fusionsprotein ($p190^{BCR\text{-}ABL}$), bei der Erwachsenen-ALL beide Formen ($p190^{BCR\text{-}ABL}$, $p210^{BCR\text{-}ABL}$, p210 ist auch das typische Fusionsprotein der CML). Die Ph^+-ALL hat eine schlechte Prog-

Pathogenese: Mutationen bei ALL: Charakteristisch sind die **Translokationen t(12;21)** sowie t(4;11) und besonders die **Philadelphia-Translokation t(9;22)**. Die Prognose einer Ph^+-ALL ist besonders schlecht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

nose. Weitere Mutationen und zytogenetische Veränderungen (Verlust und Zugewinn von Chromosomen, Hyperdiploidie) wurden beschrieben.

Klinik: Zunächst Symptome wie bei AML. Im Gegensatz zur AML treten häufiger **vergrößerte Lymphknoten** und eine **Meningeosis leucaemica** auf (s. Abb. **K-4.8**).

Klinik: Klinisch besteht zunächst kein Unterschied zur AML (**Leistungsabfall, Anämie, Fieber und Blutungszeichen**). Bei der ALL treten jedoch relativ häufiger als bei der AML **Lymphknotenvergrößerungen** und eine **Meningeosis leucaemica** mit Hirnnervenfunktionsstörungen auf. Bei T-ALL findet man häufig einen Mediastinaltumor (s. Abb. **K-4.8**).

Diagnostik: Blutbild (**zirkulierende lymphatische Blasten**, **Verminderung der Erythrozyten** und **Thrombozyten**). Bei normaler oder erniedrigter Leukozytenzahl **Knochenmarkpunktion** zur Erkennung der ALL-Blasten.

Diagnostik: Das periphere Blutbild zeigt **zirkulierende lymphatische Blasten** und eine **Verminderung der Erythrozyten** und **Thrombozyten**. In ca. 10 % der Fälle ist die Leukozytenzahl normal oder erniedrigt. In diesen Fällen ist die **Knochenmarkpunktion** zur Erkennung der ALL-Blasten nötig. Dabei hat sich ein willkürlich gewählter Grenzwert von 25 % eingebürgert.

▶ Merke.

▶ Merke. Sind > 25 % der kernhaltigen Knochenmarkzellen lymphatische Blasten, spricht man von einer ALL, bei niedrigeren Werten von einem lymphoblastischen Lymphom.

LDH und **Harnsäure** sind erhöht.

Durch den erhöhten Zellumsatz sind **LDH** und **Harnsäure** erhöht, manchmal finden sich bereits Zeichen der beginnenden Leber- und Nierenfunktionsstörung.

Auch bei fehlenden Symptomen ist die **Liquorpunktion** indiziert. Bereits im Rahmen der Erstdiagnostik sollte eine **Virusdiagnostik** und **HLA-Typisierung** mit Hinblick auf eine spätere Transplantation veranlasst werden.

Im Rahmen der Erstdiagnostik sollte bereits Material für die Zyto- und Molekulargenetik gewonnen werden. Da die ALL häufiger mit einem Meningealbefall einhergeht, ist eine **Liquorpunktion** auch bei fehlenden Symptomen notwendig. Zusätzlich sind die **Bestimmung von Leber-, Nieren- und Gerinnungswerten** sowie die **Virusdiagnostik** indiziert. Kommt der Patient für eine Transplantation infrage, wird eine **HLA-Typisierung** veranlasst.

Spezielle Laboruntersuchungen:

- **Morphologie:** Knochenmarkausstrich.

Spezielle Laboruntersuchungen:

- **Morphologie:** Der Knochenmarkausstrich zeigt die Blasteninfiltration (per Definition > 25 % Blasten). ALL-Blasten haben nie (!) Auer-Stäbchen.
- **Zytochemie:** Die zytochemischen Färbungen sind weitgehend verlassen und haben eigentlich nur noch historische Bedeutung. Bei der ALL sind die Blasten immer myeloperoxidase- und esterasenegativ.
- **Immuntypisierung:** Mit dem Durchflusszytometer werden Differenzierungsantigene erkannt und bestimmten **ALL-Subtypen** zugeordnet (Tab. **K-4.21**), die ALL kann von der AML unterschieden werden.
- **Immuntypisierung:** Entsprechend der Vorstellung, dass die maligne Transformation auf verschiedenen Stufen der normalen Lymphozytenausreifung stattfinden kann, unterscheidet die durchflusszytometrische Immuntypisierung verschiedene **ALL-Subtypen**, die Antigene früherer oder späterer Differenzierungsstufen tragen (Tab. **K-4.21**). Weiterhin gelingt durch Immuntypisierung der Blasten in Blut und Knochenmark die Abgrenzung zur AML.

K-4.21 Immunphänotypen bei ALL

	B-Linien-ALL				T-Linien-ALL			
	Pro-B-ALL	common B-ALL	Prä-B-ALL	B-ALL	Pro-T-ALL	Prä-T-ALL	thymische T-ALL	reife T-ALL
Häufigkeit	10 %	50 %	10 %	5 %	6 %		16 %	6 %
CD79a	+	+	+	+				
CD22	+	+	+	+				
CD19	+	+	+	+				
CD20	(+)	(+)	(+)	+				
CD10		+	+					
cy*-IgM			+					
m**-IgM				+				
TDT	+	+	+		+	+	+	(+)
cy*-CD3					+	+	(+)	
CD7					+	+	+	+
CD2						+	+	+
CD1a							+	
m**-CD3							(+)	+

*cy = zytoplasmatische Expression, **m = Expression auf der Zellmembran, TdT = terminale Deoxynukleotidyl-Transferase

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Zytogenetik und Molekulargenetik:** Bei ¾ der ALL-Patienten findet man Chromosomenveränderungen. Die häufigsten zeigt Tab. **K-4.22**.

- **Zytogenetik und Molekulargenetik:** s. Tab. **K-4.22**.

K-4.22 Häufige zytogenetische Veränderungen bei ALL

Pro-B-ALL	t(4;11)
common und Prä-B-ALL	t(9;22), t(1;19), t(12;21), Hyperdiploidie (> 50 Chromosomen), Hypodiploidie (< 45 Chromosomen)
B-ALL und Burkitt-Lymphom	t(8;14), t(8;22), t(2;8)
T-ALL und Vorformen	t(11;14), t(7;9)

K-4.22

Differenzialdiagnose: Wichtig ist die Abgrenzung zur **AML** und zu **Lymphomen** mit leukämischer Aussaat. Wenn der lymphatische Charakter der Blasten feststeht, muss differenzialdiagnostisch (Immuntypisierung) ein **Non-Hodgkin-Lymphom** ausgeschlossen werden (Leitbefund Lymphknotenvergrößerung). Nur molekulargenetisch kann ein lymphatischer CML-Blastenschub von der Ph^+-ALL unterschieden werden (Nachweis von $p210^{BCR\text{-}ABL}$ spricht für eine CML, von $p190^{BCR\text{-}ABL}$ für eine Ph^+-ALL).

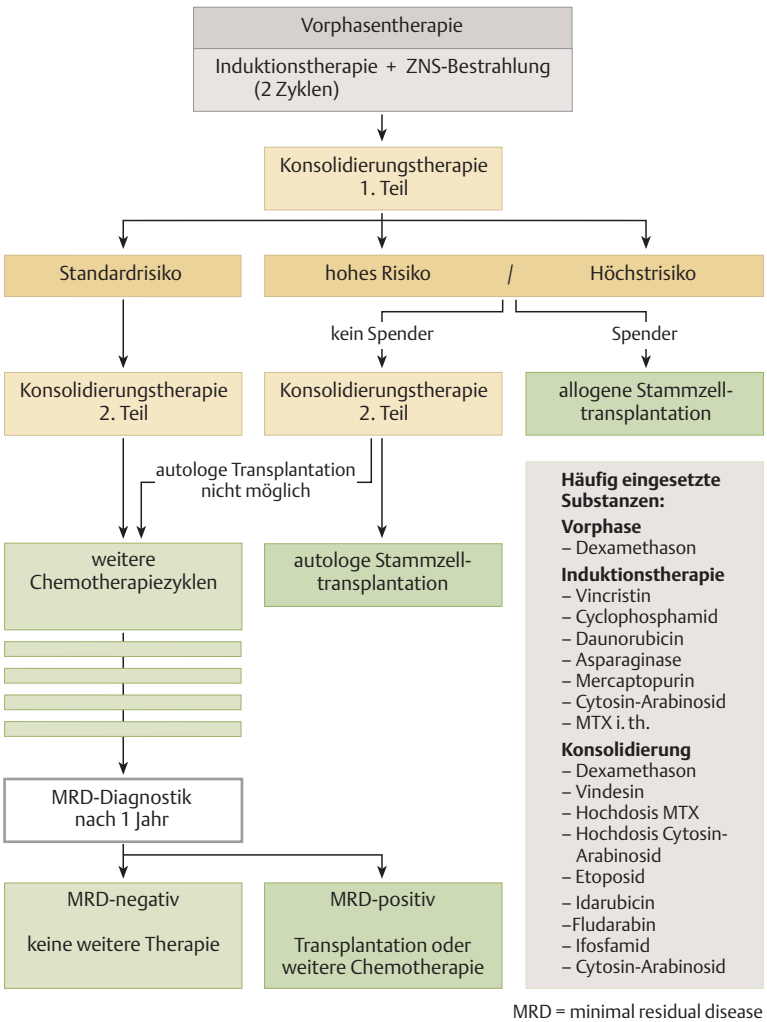
Differenzialdiagnose: Abgrenzung zur **AML** und zu **Lymphomen**. Nur molekulargenetisch kann ein lymphatischer CML-Blastenschub von der Ph^+-ALL unterschieden werden.

Therapie: Die Therapie erfolgt in verschiedenen Therapiephasen (S. 1222), z. B. Induktions-, Konsolidierungs-, Erhaltungs- bzw. Rezidivtherapie. Beispielhaft ist eine Therapiesequenz bei ALL in Abb. **K-4.14** dargestellt.

Therapie: Man unterscheidet verschiedene Therapiephasen (s. Abb. **K-4.14**).

K-4.14 Therapiesequenz bei ALL und häufig eingesetzte Substanzen (in Anlehnung an das 07/2003-Protokoll der GMALL-Studiengruppe)

K-4.14



MRD = minimal residual disease

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Patienten mit hohem oder höchstem Risiko (s. Tab. **K-4.23**) werden einer Transplantation zugeführt. Bei Patienten mit Standardrisiko oder wenn eine Transplantation aus anderen Gründen nicht möglich ist, erhalten weitere Chemotherapiezyklen.

Patienten mit hohem oder höchstem Risiko (s. Tab. **K-4.23**) werden einer Transplantation zugeführt.

K-4.23 Risikostratifikation bei ALL (analog dem Protokoll der GMALL-Studie 07/2003)

Risikoeintilung	
▪ **Standardrisiko**	▪ in < 3 Wochen nach Induktion II hämatologisch **komplette Remission (CR)** (d. h. bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks, aber noch nicht molekular- oder zytogenetisch) ▪ Leukozyten < 30 000/µl (B-ALL/B-Vorläufer-ALL) ▪ thymische T-ALL ▪ keine pro-B-ALL, kein t(4;11) ▪ keine Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL-positive ALL
▪ **hohes Risiko**	▪ nach > 3 Wochen keine CR ▪ Leukozyten > 30 000/µl (B-ALL/B-Vorläufer-ALL) ▪ T-Vorläufer oder reife T-ALL (außer thymischer T-ALL) ▪ Pro-B-ALL, t(4;11) ▪ keine Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL-positive ALL
▪ **Höchstrisiko**	Philadelphia-Chromosom- oder BCR-ABL-positive ALL

Mittels **PCR** kann man bei einigen Formen der ALL die residuelle Blastenmenge im Knochenmark quantifizieren (**Minimal Residual Disease = MRD**) und mit diesem Ergebnis über das Ende der Therapie oder eine Intensivierung entscheiden.

Mittels **PCR** lassen sich die genetischen Aberrationen der ALL (Translokationen und Rearrangierungen im Bereich der Immunglobulin-Gene oder des T-Zell-Rezeptors) charakterisieren und die Blastenmenge im Knochenmark quantifizieren. Diese Methode ist sensitiver als die Durchflusszytometrie und erkennt eine leukämische Zelle unter 10^4–10^6 gesunden (sog. **Minimal Residual Disease** = MRD). Ein hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidation oder ein MRD-Anstieg unter Therapie spricht für eine schlechte Prognose und impliziert die Indikation zur Stammzelltransplantation.

Bei der ALL findet man häufiger als bei der AML einen **ZNS-Befall**, deshalb sollte prophylaktisch immer Methotrexat i.th. gegeben werden. Ein **Mediastinaltumor** bei T-ALL muss bestrahlt werden.

Eine Besonderheit der ALL im Vergleich zur AML ist die relative Häufigkeit von **ZNS-Rezidiven**. Daher benötigen alle Patienten eine intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat und eine ZNS-Bestrahlung. Bei T-ALL ist ein **Mediastinaltumor** häufig. Falls dieser resistent gegenüber der Chemotherapie ist, muss dieses Rückzugsgebiet der ALL ebenfalls bestrahlt werden.

Häufig ist die ALL positiv für CD20 (Tab. **K-4.21**); hier kann der Antikörper **Rituximab** probiert werden.

B-lymphozytäre ALL-Formen sind häufig CD20-positiv (Tab. **K-4.21**). Durch die Gabe des Anti-CD20-Antikörpers **Rituximab** (MabThera) zusätzlich zur Chemotherapie wird eine weitere Verbesserung der Ansprechraten versucht.

Neue Therapieentwicklungen:

- mit Hilfe von **BiTE-Antikörpern** kann gezielt ein Lymphozyt an die Tumorzelle gebunden und eine viel stärkere Immunantwort gegen einen soliden Tumor oder eine hämatologische Neoplasie gestartet werden.
- **CAR-T-Zellen** sind gentechnisch veränderte und mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) versehene T-Lymphozyten. Sie exprimieren neue Rezeptoren, die eine Erkennung von Tumorzellen über Oberflächenmerkmale ermöglichen.

Neue Therapieentwicklungen:

- **BiTE**-Antikörper (von engl. **Bi-specific T-cell engagers**) bestehen aus 2 „Armen“, die über eine Peptidbrücke miteinander verbunden sind. Ein Arm bindet an Lymphozyten, der andere an die Tumorzelle. Auf diese Weise kann mit Hilfe von BiTE-Antikörpern gezielt ein Lymphozyt an die Tumorzelle gebunden und eine viel stärkere Immunantwort gegen einen soliden Tumor oder eine hämatologische Neoplasie gestartet werden. Der BiTE-Antikörper **Blinatumomab** (Blincyto) wurde kürzlich zugelassen und erreicht bei fast 70 % der Patienten mit rezidivierter/refraktärer ALL eine komplette oder fast komplette Remission und ein mittleres Überleben von fast 10 Monaten.
- **CAR-T-Zellen** sind gentechnisch veränderte und mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) versehene T-Lymphozyten vom Patienten oder gesunden Spendern, die genetisch modifiziert und anschließend dem Patienten rückinfundiert werden. Sie exprimieren neue Rezeptoren, die eine Erkennung von Tumorzellen über Oberflächenmerkmale ermöglichen (z. B. Erkennung von CD19 auf ALL-Zellen). CAR-T-Zellen werden aktuell in zahlreichen Studien erprobt, weil man mit ihnen viele Patienten mit rezidivierter/refraktäre ALL doch noch einmal in Remission bringen kann.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe eines Tumorlysesyndroms (S. 1224) beginnt man die Behandlung mit einer sog. **Vorphasentherapie** mit Steroiden.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe eines Tumorlysesyndroms (S. 1224) erfolgt die sog. **Vorphasentherapie** mit Steroiden. Hinzu treten weitere Prophylaxemaßnahmen zur Verhinderung von Stomatitis u. a. Infekten. Wachstumsfaktoren (G-CSF) und Blutprodukte müssen substituiert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Verlauf und Prognose: Mit den bisherigen intensiven Therapieprotokollen inklusive der Transplantation kann bei 30–35 % aller Patienten ein langfristig rezidivfreies Überleben erreicht werden. Bei den jüngeren Patienten (< 35 Jahre) ist diese Zahl höher (50–60 %), bei älteren Patienten (> 55 ist) die Überlebensrate leider immer noch niedrig (10–15 %). Die Prognose einer Ph^+-ALL ist außerordentlich schlecht (dauerhafte Remission bei ca. 5 %). Die Behandlung von ALL-Patienten im Rahmen kontrollierter Studien hat die Lebenserwartung in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert. Deshalb sollte allen Patienten die Studienteilnahme angeboten werden.

Verlauf und Prognose: Bei 30–50 % aller Patienten kann ein langfristig rezidivfreies Überleben erreicht werden. 50–60 % der jüngeren Patienten können geheilt werden, bei den älteren Patienten bisher nur 10–15 %. Die Prognose bei Ph^+-ALL ist außerordentlich schlecht und beträgt nur ca. 5 %.

Spezielle Therapie der Philadelphia-positiven ALL und der B-ALL

Mit den **Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib** (Glivec) und **Dasatinib** (Sprycel) kann die molekulare Fehlsteuerung durch die BCR-ABL-Translokation selektiv blockiert und (wie bei der CML) auch bei der **Ph^+-ALL** eine Remission erreicht werden. Dadurch konnte das Überleben dieser prognostisch sehr schlechten ALL-Unterform deutlich verbessert werden. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Nilotinib (Tasigna) ist für diese Indikation arzneimittelrechtlich nicht zugelassen.

Spezielle Therapie der Philadelphia-positiven ALL und der B-ALL

Wie bei der CML kann auch bei der **Ph^+-ALL** durch die **Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib** und **Dasatinib** die Blastenproliferation zumindest vorübergehend gebremst werden.

Internet-Links: www.kompetenznetz-leukaemie.de, www.leukaemie-hilfe.de, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

4.5.2 Chronische Leukämien

CML s. unter myeloproliferative Neoplasien (S. 1206); CLL s. unter maligne Lymphome (S. 1247).

4.5.2 Chronische Leukämien

CML (S. 1206); CLL (S. 1247).

4.6 Maligne Lymphome

4.6 Maligne Lymphome

▶ Definition. Die Gruppe der malignen Lymphome umfasst eine heterogene Gruppe von neoplastischen Erkrankungen lymphatischer Zellen. Man unterscheidet **Hodgkin-Lymphome** (Morbus Hodgkin) von **Non-Hodgkin-Lymphomen** (NHL), welche wiederum in niedrig- und hochmaligne Varianten eingeteilt werden (s. Tab. **K-4.32**).

▶ Definition.

Als Sonderformen des NHL gelten das Plasmozytom (S. 1257) und die CLL (S. 1247) sowie eine Reihe seltener lymphatischer Erkrankungen (S. 1264). Je nach betroffener Zellreihe oder nach der Ausbreitung werden maligne Lymphome nach unterschiedlichen Klassifikationen eingeteilt. Die **WHO-Klassifikation** der Non-Hodgkin-Lymphome ist in Tab. **K-4.24**, die Klassifikation der Hodgkin-Lymphome in Tab. **K-4.25** dargestellt.

Als Sonderformen des NHL gelten das Plasmozytom (S. 1257) und die CLL (S. 1247) sowie seltene lymphatische Erkrankungen (S. 1264). Zur aktuellen **WHO-Klassifikation** s. Tab. **K-4.24** und Tab. **K-4.25**.

4.6.1 Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose)

4.6.1 Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose)

▶ Definition. Es handelt sich um ein monoklonales malignes B-Zell-Lymphom. Charakteristisch ist der histologische Nacweis von Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei ~3 : 100 000/Jahr und hat 2 Gipfel (zwischen 15 und 25 Jahren und wieder nach dem 60. Lebensjahr). Männer erkranken häufiger als Frauen (5 : 3).

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei ~3 : 100 000/Jahr mit 2-gipfligem Verlauf.

Ätiopathogenese: Ursachen sind weitgehend unbekannt. Man vermutet einen Zusammenhang mit EBV-Infektionen. Kofaktoren können Immundefekte wie z. B. durch Immunsuppression nach Organtransplantation oder bei HIV-Infektion sein. Die malignen Zellen stammen meistens von **B-Lymphozyten des Keimzentrums** ab. Das Lymphom entwickelt sich an einer einzelnen Lymphknotenstation und breitet sich von dort kontinuierlich aus (z. T. auch gegen den Lymphstrom; s. Abb. **K-4.15**). Die Ausbreitung erfolgt zunächst lymphogen von Lymphknoten zu Lymphknoten, dann per continuitatem in benachbarte Organe und Gewebe und erst in fortgeschrittenen Stadien hämatogen (z. B. in Leber und Knochenmark). Das Ausbreitungsstadium ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose.

Ätiopathogenese: Die Ursachen sind weitgehend unbekannt. Kofaktoren können EBV-Infektion und Immunsuppression sein. Das Lymphom entsteht aus **B-Lymphozyten des Keimzentrums**. Es entwickelt sich **zunächst in einem Lympknoten** und breitet sich von dort kontinuierlich aus (Abb. **K-4.15**). Das Ausbreitungsstadium ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.24 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome nach WHO (2016)

B-Zell-Lymphome (85 %)

- **chronische lymphatische Leukämie (CLL) und kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) (20 %*)**
- monoklonale B-Zell-Lymphozytose
- Prolymphozytenleukämie (PLL) vom B-Zell-Typ
- splenisches Marginalzonen-Lymphom
- **Haarzell-Leukämie (1 %*)**
- splenisches Lymphom/Leukämie, nicht klassifizierbar*
- lymphoplasmozytisches Lymphom inkl. Makroglobulinämie-Waldenström
- monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz Typ IgM
- Schwerekettenkrankheit mit den Untertypen α, γ, μ
- **monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz Typ IgG, IgA**
- **multiples Myelom (Plasmozytom) (20 %*)**
- solitäres Plasmozytom des Knochens
- extramedulläres Plasmozytom
- Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)
- extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassozierten Lymphgewebes (MALT-Lymphom)
- nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZL)
- **follikuläres Lymphom (12 %*)**
- follikuläres Lymphom beim Kind
- großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Rearrangement
- primär kutanes Follikelzentrum-Lymphom
- Mantelzell-Lymphom (4 %*)
- **diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), NOS ("not otherwise specified") (27 %*)**
- T-Zell-/histiocytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- primäres großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS
- EBV-positives diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS
- EBV-positives mukokutanes Ulkus
- diffus großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischen Entzündungen
- lymphomatoide Granulomatose
- primär mediastinales B-Zell-Lymphom
- intravaskuläres B-Zell-Lymphom
- primär kutanes großzelliges B-Zell-Lymphom „Leg Type"
- ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom
- plasmoblastisches B-Zell-Lymphom
- primäres Effusionslymphom
- HHV8-assoziiertes großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS
- Burkitt-Lymphom (1 %)
- Burkitt-Lymphom mit Aberration von q11
- hochmalignes B-Zell-Lymphom mit Rearrangement von MYC, BCL 2 und/oder BCL 6
- hochmalignes B-Zell-Lymphom, NOS
- B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, mit Merkmalen intermediär zwischen diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und Hodgkin-Lymphom

T-Zell-Lymphome (6 %)

- Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL) (4 %**)
- T-Zell-Leukämie mit großen granulären Lymphozyten
- chronische lymphoproliferative Störung der NK-Zellen (vorläufige Klassifizierung)
- aggressive NK-Zell-Leukämie
- systemische EBV-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung des Kindes
- Hydroa-vacciniforme-ähnliches Lymphom
- **adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom**
- **extranodales NK-/T-Zell-Lymphom**
- enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom
- hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
- subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom
- Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom **(29 %**)**
- primäre kutane CD30-positive T-Zell-Proliferationen
- primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom *
- primär kutanes γδ-T-Zell-Lymphom
- primär kutanes CD8-positives aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom
- primär kutanes CD8-positives akrales T-Zell Lymphom
- primär kutane klein-/mittelgroßzellige CD4-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung
- **peripheres T-Zell-Lymphom, NOS (34 %)**
- **angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)**
- follikuläres T-Zell-Lymphom
- nodales peripheres T-Zell-Lymphom mit TFH(Follicular Helper T-Cell)-Phänotyp
- **anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ALK-positiv (7 %)**
- **anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ALK-negativ**
- anaplastisch großzelliges Lymphom assoziiert mit Brustimplantaten

Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders, PTLD)

- plasmazelluläre Hyperplasie PTLD
- PTLD assoziiert mit infektiöser Mononukleose
- floride follikuläre Hyperplasie PTLD
- polymorphe PTLD
- monomorphe PTLD (B- und NK-Zell-Typ)
- klassisches Hodgkin-Lymphom PTLD

Neoplasien von Histiozyten und Dendritischen Zellen

- histiozytisches Sarkom
- Langerhans-Zell-Histiozytose
- Langerhans-Zell-Sarkom
- indeterminierter Tumor dendritischer Zellen
- interdigitierendes Sarkom dendritischer Zellen
- follikuläres Sarkom dendritischer Zellen
- fibroblastischer Retikulum-Zell-Tumor
- disseminiertes juveniles Xanthogranulom
- Erdheim-Chester-Erkrankung

Fettdruck = Lymphome, die in den folgenden Kapiteln besprochen werden

* = %-Anteil an allen B-NHL, ** = %-Anteil an allen T-NHL, die %-Zahlen wurden aus den standardisierten Inzidenzen pro 100 000 Personen-Jahren in den USA von 1992 bis 2001 abgeleitet und können in anderen Regionen der Welt durchaus abweichen. Auch die Ergänzungen der aktuellen WHO-Klassifikation 2016, die sich natürlich noch nicht in den Registerdaten niedergeschlagen haben, können in Zukunft zu leichten Veränderungen führen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Einteilung: Man hat erkannt, dass das Hodgkin-Lymphom (HL) zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten umfasst, das **noduläre lymphozytenprädominante HL** und das **klassische HL**. Man unterscheidet mehrere Unterformen (Tab. **K-4.25**). Das noduläre lymphozytenprädominante HL wird heute vom „klassischen" HL abgegrenzt und als eigenständiges B-Zell-Lymphom aufgefasst.

Einteilung: Man unterscheidet mehrere Unterformen des HL (Tab. **K-4.25**).

K-4.25 Histologische Klassifikation der Hodgkin-Lymphome nach WHO 2008 mit Ergänzungen von 2016

Einteilung	Charakteristika	Häufigkeit
▪ **noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL, synonym häufig auch Paragranulom)**	große Zellen mit gefaltetem Kern (sog. lymphozytär-histiozytäre = **L&H-Zellen**), auch als **„Popcorn"-Zellen** bezeichnet (Kernform); die Zellen sind typischerweise $CD20^+$ Wenn viele T-Lymphozyten vorhanden sind, dann Klassifizierung als: **„T-cell histiocyte rich large B-cell lymphoma (THRLBCL)-like transformed NLPHL"**	**5 %**
▪ **klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)***	mononukleäre **Hodgkin**- und multinukleäre **Sternberg-Reed-Zellen (HRS)** (s. Abb. **K-4.17**); HRS-Zellen sind typischerweise $CD30^+$ und $CD15^+$	**95 %**
▪ lymphozytenreicher Typ (LRHL)	▪ viele kleine Lymphoyzten, wenige HRS-Zellen	5 %
▪ nodulär sklerosierender Typ (NSHL)	▪ noduläre Lymphknotenstruktur, variable Anzahl von HRS-Zellen	66 %
▪ gemischtzelliger Typ („mixed cellularity" = MCHL)	▪ Mischung verschiedener Zellen (Eosinophile, Histiozyten, Plasmazellen, Granulozyten) neben HRS	23 %
▪ lymphozytenarmer Typ („lymphocyte-depleted", LDHL)	▪ viele HRS und relativ wenige Lymphozyten	1 %

* Nach der histologischen Einteilung besteht eine Zunahme der Aggressivität in der Reihenfolge: LRHL → NSHL → MCHL → LDHL.

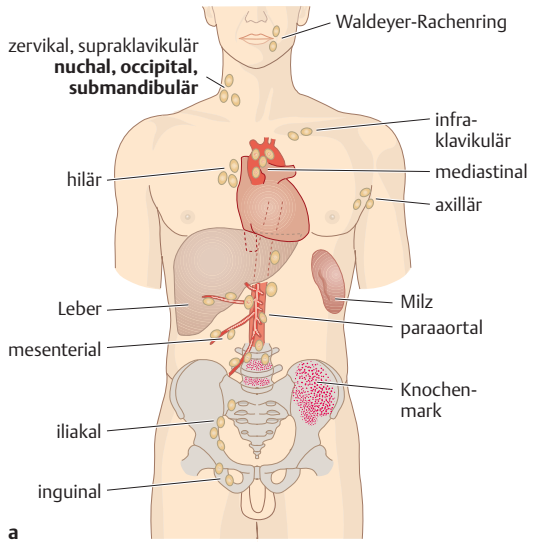
Die **Ann-Arbor-Klassifikation** (Abb. **K-4.15**) dient der Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin im Rahmen des Stagings. Man unterscheidet klinische Stadien (CS) von pathologischen Stadien nach invasiver Diagnostik (PS). Die beim Staging identifizierten befallenen Lymphknotenregionen werden während (Zwischenstaging) und nach Ende einer Therapie (Abschlussstaging) kontrolliert, ob eine ausreichende Therapieansprache erreicht wurde.

Die klinische Stadieneinteilung erfolgt nach der **Ann-Arbor-Klassifikation** (Abb. **K-4.15**).

Bei Befall der Leber ist die Milz immer befallen, bei Befall der Milz ist die Leber nur in 40 % betroffen. Von einem **Mediastinaltumor** spricht man, wenn die mediastinalen Lymphome größer sind als ⅓ des Thoraxdurchmessers im konventionellen Röntgenbild.

Von einem **Mediastinaltumor** spricht man, wenn die mediastinalen Lymphome größer als ⅓ des Thoraxdurchmessers sind.

K-4.15 Schematische Darstellung der Ausbreitung des Morbus Hodgkin mit Lymphknotenregionen; (a) Klinische Stadieneinteilung entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation (b)



a

b Klinische Stadieneinteilung entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation.

Stadium I:
Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines einzigen lokalen extranodalen Herdes.

Stadium II:
- Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen.
- Befall eines extralymphatischen Gewebes plus einer oder mehrerer Lymphknotenregionen

auf der **gleichen Seite** des Zwerchfells.

Stadium III:
- Befall von mehreren Lymphknotenregionen.
- oder Befall von extralymphatischem Gewebe plus einer oder mehrerer Lymphknotenregionen

auf **beiden Seiten** des Zwerchfells.

III 1: subphrenischer Befall beschränkt auf Milz (IIIS), paraaortale und zöliakale Lymphknoten.
III 2: subphrenischer Befall paraaortaler, iliakaler und inguinaler Lymphknoten.

Stadium IV:
Disseminierter Befall eines oder mehrerer Organe (z. B. Leber, Knochenmark) mit oder ohne gleichzeitigen Lymphknotenbefall.

A Keine Allgemeinsymptome.
B Fieber (> 38 °C, nicht anderweitig erklärbar), Nachtschweiß (so stark, dass Nachtwäsche gewechselt werden muss), Gewichtsverlust (> 10 % des KG in ½ Jahr).
E Extranodaler Befall (z. B. Befall der Lunge, Niere, Haut).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

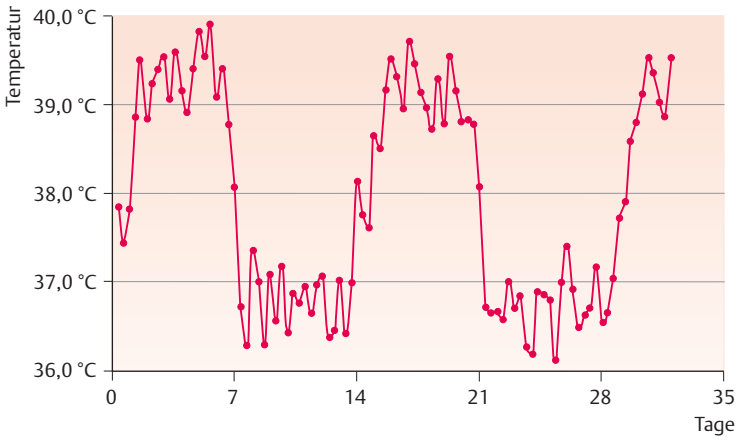
Klinik: Schmerzlose Lymphknotenschwellung und **B-Symptomatik** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) prägen das klinische Bild. Typisch sind periodische Fieberepisoden (**Pel-Ebstein-Fieber**; Abb. **K-4.16**) mit wiederholten, zyklischen Temperaturanstiegen über mehrere Tage.

Die **vergrößerten Lymphknoten** sind charakteristischerweise nicht schmerzhaft, aber **„verbacken“**. Bei großen Lymphomen kann eine obere Einflussstauung zu Halsschwellung (**Stokes-Kragen**) und Kurzatmigkeit führen. Zu **Allgemeinsymptomen** s. Tab. **K-4.26**.

Klinik: Die Symptomatik ist geprägt durch **schmerzlose Lymphknotenschwellungen** meist im Halsbereich (zu Beginn der Erkrankung bei > 75 % der Patienten) und eine sog. **B-Symptomatik** (Fieber > 38 °C, Nachtschweiß [der sollte wenigstens so ausgeprägt sein, dass der Schlafanzug gewechselt werden muss] und Gewichtsverlust > 10 % des KG innerhalb der letzten 6 Monate). Typisch sind periodische Fieberepisoden (**Pel-Ebstein-Fieber**; s. Abb. **K-4.16**) mit hohem Fieber für mehrere Tage bis zu 1 Woche und dann wieder normalen Temperaturen im zyklischen Wechsel.
Die **vergrößerten Lymphknoten** sind charakteristischerweise nicht schmerzhaft, aber **„verbacken“** und als nicht verschiebliche, schwer von der Umgebung abgrenzbare Pakete tastbar (typischerweise Hals, Axilla, Leisten). Bei großen Lymphomen ist der venöse Blutrückfluss zum Herzen behindert, was zu einer oberen Einflussstauung mit Halsschwellung (**Stokes-Kragen**) und Kurzatmigkeit führen kann. Ursache der Atemnot kann aber auch ein Übergreifen hilärer oder mediastinaler Herde auf die Lunge oder ein direkter Befall der Lungen durch das Lymphom sein. Weiterhin können die in Tab. **K-4.26** aufgeführten **Allgemeinsymptome** auftreten.

K-4.16

K-4.16 Pel-Ebstein-Fieber bei Morbus Hodgkin



Die Fieberepisoden dauern 5–10 Tage und wechseln sich mit fieberfreien Phasen ab.

K-4.26 Allgemeinsymptome bei Morbus Hodgkin

Symptom	Ursachen
Anämie mit Abgeschlagenheit und Leistungsabfall	meist Tumoranämie (Ferritin ↑), seltener Verdrängungsanämie durch Knochenmarkbefall oder autoimmunhämolytische Anämie
Infektneigung	durch geschwächte Immunabwehr (v. a. Pilzinfektionen, TBC, Zoster und andere Virusinfekte) Tuberkulinreaktion kann negativ werden
Hautjucken	Möglich ist ein direkter Hautbefall. Häufiger (10–15 % der Patienten) sind jedoch unspezifisches Erythem, Urtikaria oder Hautjucken aufgrund einer Zoster-Infektion. Hautjucken ist kein B-Symptom!
Alkoholschmerz	Schmerzen in den befallenen Lymphknoten bei Alkoholgenuss, relativ spezifisch aber selten (< 5 %)
Rückenmarkkompression	Seltene, aber gefährliche Komplikation durch Übergreifen des Tumors in den Spinalkanal (ausgehend von paravertebralen Lymphknoten durch die Foramina intervertebralia). Sofortige diagnostische Abklärung bei neurologischen Symptomen (z. B. Rückenschmerzen, Schwäche in den Beinen und Inkontinenzbeschwerden)!
ZNS-Befall	gehäuft bei HIV-Infizierten
paraneoplastische neurologische Syndrome	progressive multifokale Leukoenzephalopathie, zerebelläre Degeneration, Guillain-Barré-Syndrom, Neuropathien (sensorisch und motorisch)
„B-Symptome“	Fieber (> 38 °C) ohne ersichtliche Ursache Nachtschweiß (Nachtschweiß ist häufig, deshalb nur relevant, wenn Patient so gestört ist, dass er Schlafbekleidung wechseln muss) Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichtes innerhalb von sechs oder weniger Monaten

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus **Anamnese, körperlicher Untersuchung** und **charakteristischen Laborbefunden** (Tab. **K-4.27**).

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus **Anamnese** (ggf. B-Symptomatik) und **körperlicher Untersuchung** (Lymphknotenstatus) sowie **charakteristischen Laborbefunden** (Tab. **K-4.27**).

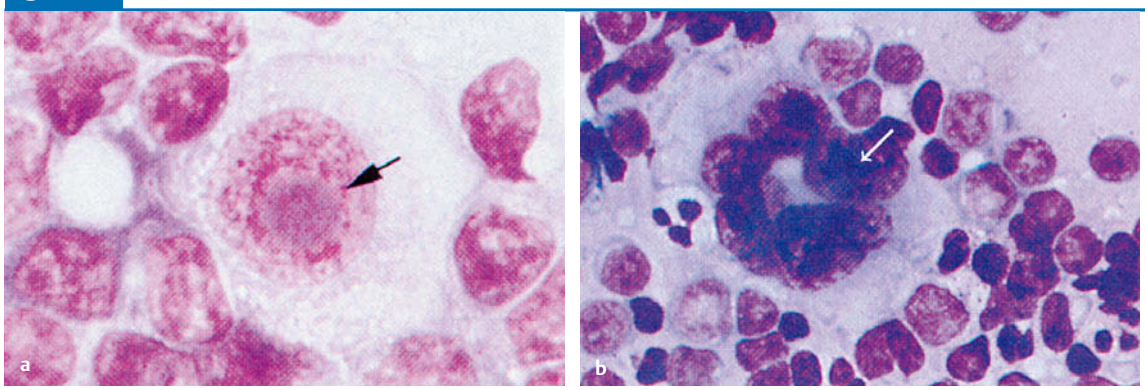
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.27 Charakteristische Laborbefunde bei Morbus Hodgkin

Laborbefund		Bemerkung
▪ **BSG**	normal oder erhöht	bei 50 % der Patienten erhöht (in diesem Fall schlechter Prognosefaktor, da mit B-Symptomatik oder fortgeschrittenem Erkrankungsstadium assoziiert)
▪ **CRP**	normal oder erhöht	
▪ **Serumalbumin**	vermindert	prognostisch ungünstig: Werte < 4 g/dl
▪ **LDH**	erhöht	guter Marker für die Zellproliferation
▪ **Lymphozytopenie**	< 600/µl	bei ca. 20 % der Patienten (prognostisch ungünstig)
▪ **Blutbild**	Granulozytose, Eosinophilie, ggf. Monozytose	prognostisch ungünstig: Leukozytose > 15 000/µl
▪ **alkalische Phosphatase, γ-GT, Transaminasen**	erhöht	bei Leberbefall
▪ **Tumoranämie**		bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung
▪ **Serumeisen**	erniedrigt	typischer Befund bei Infekt- oder Tumoranämie (S. 1181)
▪ **Ferritin**	erhöht	
▪ **Coombs-Test**	positiv	autoimmunhämolytische Anämie (selten)
▪ **Urinstatus**	Proteinurie	tumorassoziiertes nephrotisches Syndrom (selten)

K-4.17 Zytologische Befunde bei Morbus Hodgkin



a Hodgkin-Zellen.
b Sternberg-Reed-Zellen.

Die Diagnosesicherung und der Ausschluss anderer Non-Hodgkin-Lymphome können ausschließlich durch **Lymphknotenexstirpation** mit anschließender **histologischer Untersuchung** erfolgen (Nachweis von einkernigen Hodgkin- und mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen sowie Eosinophilenvermehrung; s. a. Abb. **K-4.17**). Bevorzugt werden zervikale und axilläre Lymphknoten exstirpiert (Veränderungen inguinaler Lymphknoten sind häufig unspezifisch!).

Insbesondere für die Therapieplanung ist das **Tumor-Staging** (= Clinical Staging = CS) von Bedeutung. Zur **Feststellung der Tumorausdehnung** und des **Lymphknotenbefalls** werden folgende Untersuchungen durchgeführt: **Sonografie** aller Lymphknotenstationen (z. B. zervikal, axillär, inguinal) und des Abdomens, **Röntgen-Thorax** in 2 Ebenen und **CT** (Hals, Thorax und Abdomen inkl. Beckenbereich). Bei V. a. Knochenmarkbefall: **Skelett- oder Knochenmarkszintigrafie**, bei verdächtigen Befunden anschließend **MRT-Aufnahmen**. Eine Bestätigung erfolgt durch **Knochenmarkbiopsie** mit Histologie und Zytologie. Bei V. a. Leberbefall ist eine **Leberbiopsie** indiziert, wenn dies das therapeutische Vorgehen ändern würde. Bei diffusem Leberbefall ist der Nachweis meist nur mit Biopsie möglich, bei Leberrundherden kann dagegen ein Leberbefall auch ohne histologische Sicherung angenommen werden. Zur frühzeitigen Erkennung von Risiken vor Chemo-/Strahlentherapie werden **Toxizitätsuntersuchungen** durchgeführt (EKG, Echokardiografie, Lungenfunktion). Weitere notwendige Untersuchungen sind Virusserologie, Schilddrüsenwerte und HNO-Untersuchung.

Diagnosesicherung und Ausschluss anderer NHL erfolgen durch **Lymphknotenexstirpation** mit anschließender **histologischer Untersuchung** (Nachweis von einkernigen Hodgkin- und mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen sowie Eosinophilenvermehrung; s. a. Abb. **K-4.17**).

Tumorstaging zur Therapieplanung:
- Sonografie
- Röntgen-Thorax
- CT-Hals, -Thorax, -Abdomen, -Becken
- ^{18}FDG-Positronen-Emissions-Tomografie (PET)
- Skelett- oder Knochenmarkszintigrafie, ggf. anschließend MRT
- Knochenmarkbiopsie
- Leberbiopsie (bei V. a. diffusen Leberbefall, der sich sonst nur schwer verifizieren lässt, bei fokalen Leberrundherden ist ein Befall der Leber auch ohne Biopsie anzunehmen)
- Splenektomie nur noch Spezialindikation.

Toxizitätsuntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Risiken für die geplante Chemo- oder Strahlentherapie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei nach der Therapie verbleibenden vergrößerten Restlymphomen kann mittels **Abschluss-PET** zwischen Narben- und aktivem Lymphomgewebe gut differenziert werden. Die Splenektomie erfolgt heute selten.

Die **^{18}FDG-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) vor Therapiebeginn** kann bei grenzwertig großen Lymphknoten mit hoher Sicherheit einen Befall nachweisen und ggf. zu einer Therapieänderung führen. Ein unauffälliges PET schließt außerdem mit hoher Sicherheit einen Knochenmarksbefall aus und die z. T. schmerzhafte Knochenmarkbiopsie kann entfallen. Mit Hilfe eines **PETs nach 2–3 Zyklen Chemotherapie (Interim-PET)** oder nach Chemotherapie-Abschluss (Abschluss-PET) kann über die weitere Therapie entschieden werden (ggf. Therapieintensivierung).
Häufig nach Chemotherapie sind vergrößerte Restlymphknoten im Gebiet des initialen Krankheitsbefalls. Die **Abschluss-PET** kann als nichtinvasives Verfahren zwischen residuellen narbigen Veränderungen und aktivem Lymphomgewebe unterscheiden und ermöglicht die Darstellung der Stoffwechselaktivität in Restlymphomen nach Therapieabschluss. Bei unauffälliger PET nach Therapieende bleiben ca. 90 % der Patienten rezidivfrei. Bei positivem Befund beträgt die Rezidivwahrscheinlichkeit in dieser Region ca. 60 % (deshalb Bestrahlung des betroffenen Lymphknotenareals). Die Kosten der PET werden nicht in allen Indikationen von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen (z. B. noch nicht für das Interim-PET) und müssen ggf. im Einzelfall beantragt werden.
Auf die **Splenektomie** wird heute weitgehend verzichtet.

Bei Männern erfolgt ggf. eine Spermakonservierung, bei Frauen Kryokonservierung von Oozyten vor Chemotherapie oder eine Ovarverlagerung vor Bestrahlung im Becken.
Differenzialdiagnose: Andere NHL, Sarkoidose, Infektions- und Immunkrankheiten müssen ausgeschlossen werden, ebenso solide Tumoren (v. a. abdominal, mediastinal, zervikal).

Vor Therapiebeginn erfolgt bei Männern mit Kinderwunsch eine Spermakonservierung, bei Frauen ggf. eine operative Verlagerung der Ovarien (bei geplanter Bestrahlung im Beckenbereich) oder eine Kryokonservierung von Oozyten vor Chemotherapie.

Differenzialdiagnose: Wichtig ist insbesondere die Abgrenzung von Lymphknotenvergrößerungen anderer Ursache (Tab. **K-4.28**). Non-Hodgkin-Lymphome sowie Sarkoidose, Infektionskrankheiten und Autoimmunsyndrome (z. B. rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom) müssen ausgeschlossen werden. Bei abdominalen, mediastinalen oder zervikalen Lymphomen sollte man auch an einen soliden Tumor in diesem Bereich denken, bei mediastinalem Hodgkin des jungen Menschen speziell an Thymus- oder Keimzelltumoren.

K-4.28 Differenzialdiagnostik bei Lymphknotenvergrößerung

Ursachen	Beispiele
▪ **Infektionskrankheiten***	**viral**: HIV, CMV, EBV (Mononukleose), Hepatitis, Toxoplasmose, Masern, Röteln, Herpes zoster **bakteriell**: TBC, Katzenkratzkrankheit, Lues, Lymphogranuloma (DD bei inguinalen Lymphomen) u. a.
▪ **Autoimmunerkrankungen**	rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom
▪ **Tumoren**	Non-Hodgkin-Lymphome
	Lymphknotenmetastasen
▪ **Medikamente**	Phenytoin
▪ **weitere**	Sarkoidose

* Lymphknoten von Umgebung abgrenzbar, verschieblich und meist druckdolent

Therapie: kombinierte Strahlen- und Chemotherapie oder alleinige Chemotherapie. Intensität und Auswahl der Behandlung sind abhängig von Krankheitsstadium, Allgemeinzustand und Risikofaktoren (s. Abb. **K-4.18**).

Therapie: Die Behandlung erfolgt mittels kombinierter Strahlen- und Chemotherapie oder alleiniger Chemotherapie (möglichst in Therapiezentren nach speziellen Therapieprotokollen; z. B. DHSG = deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe). Intensität und Auswahl der Behandlung richten sich nach Krankheitsstadium (s. u.), Allgemeinzustand des Patienten und Vorhandensein von Risikofaktoren (Tab. **K-4.29**). Im Rahmen der Chemotherapie bewährte Schemata zeigt Abb. **K-4.18**.
Ein neuer Wirkstoff ist **Brentuximab Vedotin** (ein Anti-CD30-Antikörper, an den ein Zytostatikum gekoppelt wurde). Brentuximab wird zur Behandlung des nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder nach autologer Stammzelltransplantation rezidivierten/refraktären CD30-positiven Hodgkin eingesetzt.
Neuere Studien zeigen, dass die sog. **Checkpoint-Inhibitoren** Nivolumab und Pembrolizumab (blockieren PD1) beim rezidivierten/refraktären Hodgkin erstaunlich gut wirksam sind. Nivolumab wurde 2016 als erster Checkpoint-Inhibitor für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms zugelassen.

Therapienebenwirkungen: Zu beachten sind folgende Langzeitwirkungen:

Therapienebenwirkungen: Mit zunehmenden Gesamtüberlebensraten sind die Langzeitwirkungen und durch Medikamententoxizität verursachte Nebenwirkungen (NW) zu beachten:

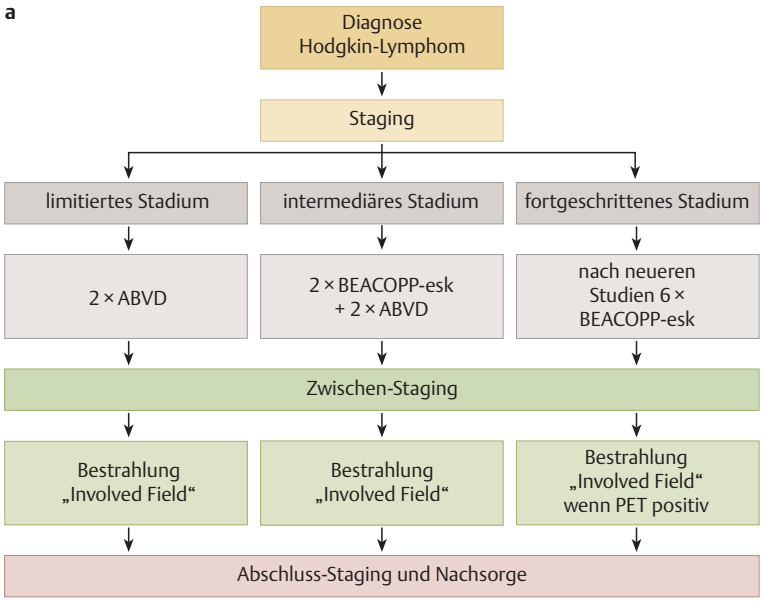
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-4.29 Risiko- und Prognosefaktoren bei Morbus Hodgkin

▪ **klinische Risikoindikatoren der Deutschen Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe**	Mediastinaltumor > ⅓ des Thoraxdurchmessers	
	extranodaler Befall	
	Befall ≥ 3 Lymphknotenareale (Cave: diese sind nicht identisch mit den Lymphknotenregionen der Ann-Arbor-Klassifikation!)	
	BSG > 50 mm (1. h) bei A-Stadien	
	BSG > 30 mm (1. h) bei B-Stadien	
▪ **Internationaler Prognose-Score (IPS)** – günstige Prognose: 0–2 P – ungünstige Prognose: ≥ 3 P	Serum Albumin < 4 g/dl	1 P
	Hämoglobin < 10,5 g/dl	1 P
	Stadium IV	1 P
	männliches Geschlecht	1 P
	Alter > 45 Jahre	1 P
	Leukozyten > 15 000/µl	1 P
	Lymphozyten < 600/µl oder < 8 %	1 P
▪ **weitere Risikofaktoren**	**„Bulky Disease“**: Lymphknotenkonglomerate > 5 cm oder Mediastinaltumor mit Durchmesser > ⅓ des maximalen Thoraxquerdurchmessers im Röntgenbild	
	Progression unter laufender Therapie oder **Rezidiv** < 12 Monate nach Therapieende	

K-4.18 Therapiebaum (a) und -schemata (b) bei Morbus Hodgkin

a



b Therapieschemata: BEACOPP-eskaliert (Zyklusdauer: 21 Tage): Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (früher Oncovin), Procarbazin, Prednison.
ABVD-Schema (Zyklusdauer: 28 Tage): Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin.

- Im Rahmen der **Akut-Toxizität** können folgende NW resultieren: Knochenmarkinsuffizienz (mit Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie), reversibler Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, Prednisoneffekte, bakterielle Infektionen (Neutropenie), hämorrhagische Zystitis (Cyclophosphamid), paravenöse Nekrosen (Vincaalkaloide, Anthrazykline) und periphere Neuropathie (Vincaalkaloide).
- Die **Spät-Toxizität** führt zu einer Einschränkung der Fertilität, Hypothyreose (Risikofaktor: Bestrahlung im Halsbereich), Kardiomyopathie (Risikofaktor: Adriamycindosis > 550 mg/m^2 oder mediastinale Bestrahlung), Brustkrebs (bei Frauen nach Thoraxbestrahlung) sowie Pneumonitis und Lungenfibrose (Risikofaktoren: Bleomycin, v. a. bei älteren Patienten; Bestrahlung). Ein Risikofaktor für bakterielle Infekte ist die Splenektomie.

- **Akut-Toxizität:** Knochenmarkinsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall (reversibel), bakterielle Infektionen und periphere Neuropathie.
- **Spät-Toxizität:** Fertilitätseinschränkungen, Hypothyreose, Kardiomyopathie sowie Pneumonitis und Lungenfibrose.

Verlauf und Prognose: Der Morbus Hodgkin verläuft ohne Therapie tödlich, mithilfe moderner Behandlungsstrategien (Polychemo-, Strahlentherapie) können abhängig vom Krankheitsstadium gute Heilungsraten erzielt werden (bei Patienten im Stadium I und II > 90 %, im Stadium III und IV ca. 70–80 %).

Verlauf und Prognose: Ohne Therapie tödlicher Verlauf, mit Therapie hohe Heilungsrate (in Stadium I und II > 90 %, in fortgeschrittenen Stadien ca. 70–80 %).

▶ Merke. Aufgrund der relativ hohen Rezidivquote sind in den ersten Jahren nach Therapieabschluss regelmäßige Verlaufskontrollen notwendig.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

10–20 % der Patienten erkranken in den Folgejahren an einem Zweittumor. Bei Rezidiv oder Nichtansprechen auf die erste Therapie muss eine **autologe Transplantation** erwogen werden.

Sonderform: noduläres Paragranulom

Das **noduläre lymphozytenprädominante HL** betrifft häufiger Männer und wird bereits in frühen Stadien erkannt. Die **Prognose ist sehr gut**.

10–20 % der Patienten erkranken in den Folgejahren an einem Zweittumor, davon sind 80 % solide Tumoren, ca. 20 % hämatologische Neoplasien. Bei Rezidiven oder Nichtansprechen auf die erste Therapie müssen intensivierte Chemotherapien inklusive der **autologen Transplantation** versucht werden. Diese Patienten haben eine deutlich schlechtere Prognose.

Internet-Links: www.ghsg.org, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

Sonderform: noduläres Paragranulom

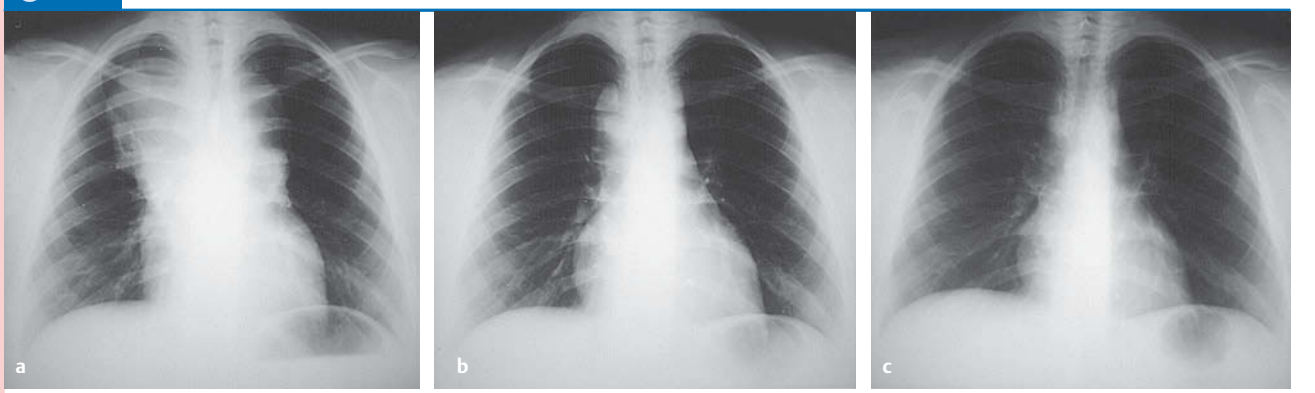
Eine **Sonderform** des Morbus Hodgkin stellt das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (= noduläres Paragranulom) dar. Es handelt sich um ein B-Zell-Lymphom, das vom klassischen Hodgkin-Lymphom heute als separates Krankheitsbild unterschieden wird. Es betrifft überwiegend Männer und wird häufig bereits in frühen Stadien erkannt. Frühe Stadien (IA) werden nur bestrahlt, sonst erfolgt die Therapie ähnlich wie beim klassischen Morbus Hodgkin (Tab. **K-4.30**). Die **Prognose ist außerordentlich gut**.

K-4.30 Häufige Therapieschemata bei Morbus Hodgkin

ABVD-Schema, Wiederholung Tag 29	
Doxorubicin	25 mg/m² i. v. (30 min), Tag 1, 15
Bleomycin	10 mg/m² i. v. (Bolus), Tag 1, 15
Vinblastin	6 mg/m² i. v. (Bolus), Tag 1, 15
Dacarbazin	375 mg/m² Inf. (2 h), Tag 1, 15
BEACOPP-eskaliert, Wiederholung Tag 22	
Bleomycin	10 mg/m² i. v. (Bolus), Tag 8
Etoposid	200 mg/m² i. v. (60 min), Tag 1–3
Doxorubicin	35 mg/m² i. v. (30 min), Tag 1
Cyclophosphamid	1250 mg/m² i. v. (60 min), Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m² i. v. (Bolus), Tag 8, < 65 J max. 2 mg, > 65 J max 1 mg
Procarbazin	100 mg/m² p. o., Tag 1–7
Prednison	40 mg/m² p. o., Tag 1–14

► Klinischer Fall. Die 28-jährige Patientin klagt seit ca. 6 Wochen über Nachtschweiß, morgendliche Temperaturen bis 38,5 °C, Hautjucken am ganzen Körper und eine Gewichtsabnahme von 10 kg. Bei der körperlichen Untersuchung findet man bis zu 5 cm große Lymphome links supraklavikulär und links axillär. Die Histologie des links supraklavikulär entfernten Lymphoms ergibt einen nodulär sklerosierenden Typ des Hodgkin-Lymphoms. Die Untersuchungen zur Stadieneinteilung ergeben ein Stadium IIB mit ausgedehntem Mediastinalbefall. Aufgrund des Mediastinalbefalls mit „Bulky Disease“ (Mediastinaltumor ≥ 5 cm) wird primär für eine Chemotherapie entschieden. Die Patientin erhält daraufhin eine Chemotherapie, nach dem „BEACOPP-eskaliert“-Schema. Abb. **K-4.19** zeigt die Rückbildung der Mediastinallymphome im Röntgenbild der Lunge nach einem Kurs Chemotherapie. Nach 4 Zyklen wurde die Patientin einer konsolidierenden Strahlentherapie zugeführt. Die klinischen Untersuchungen beim Restaging ergaben eine komplette Remission, die durch regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen bis heute anhält. Eine Zweitneoplasie im Sinne einer akuten Leukämie oder andere neoplastische Erkrankungen sind bisher nicht aufgetreten. Die Herzfunktion ist regelrecht.

K-4.19 Morbus Hodgkin Stadium IIB: Röntgenbefund einer 28-jährigen Patientin



a Rechtsbetonte mediastinale Lymphome **vor** Therapie.
b **Nach** 1 Kurs **BEACOPP-eskaliert**.
c **3 Jahre später** (anhaltende klinische Vollremission).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.6.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

4.6.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

▶ Definition. Heterogene Gruppe klonaler Neoplasien des lymphatischen Systems, die in den meisten Fällen von Vorläuferzellen der T- und B-Lymphozyten ausgehen. NHL unterscheiden sich zytologisch vom Hodgkin-Lymphom durch das Fehlen von Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen.

▶ Definition.

Als Sonderformen bzw. verwandte Entitäten gelten das Plasmozytom aufgrund der primären Manifestation im Knochenmark und die CLL als niedrigmalignes B-Zell-Lymphom mit leukämischem Verlauf.

Sonderformen bzw. verwandte Entitäten: Plasmozytom und CLL.

Epidemiologie: NHL sind ~10 × häufiger als das Hodgkin-Lymphom. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und liegt bei ~30 : 100 000/Jahr (ca. 6 % aller malignen Erkrankungen).

Epidemiologie: Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und liegt bei ~30 : 100 000/Jahr.

Ätiologie: Pathogenetische Bedeutung für die Lymphomentstehung haben maligne Transformationen auf verschiedenen Stufen der Lymphozytenentwicklung (Abb. **K-4.20**). Man unterscheidet B- und T-Zell-Lymphome. Abhängig vom betroffenen Reifungsstadium entsteht ein schnell proliferierendes, **aggressives bzw. hoch malignes Lymphom** (Transformation wachstumsaktiver, unreifer Vorläuferzellen) oder ein langsam proliferierendes, **indolentes bzw. niedrig malignes Lymphom** (Transformation ausgereifter Lymphozyten mit geringer Teilungsaktivität).

Ätiologie: Man nimmt an, dass Lymphome durch maligne Transformation auf verschiedenen Stufen der Lymphozytenentwicklung entstehen. Je nachdem, welches Reifungsstadium betroffen ist, entsteht ein **aggressives** oder ein **indolentes Lymphom**.

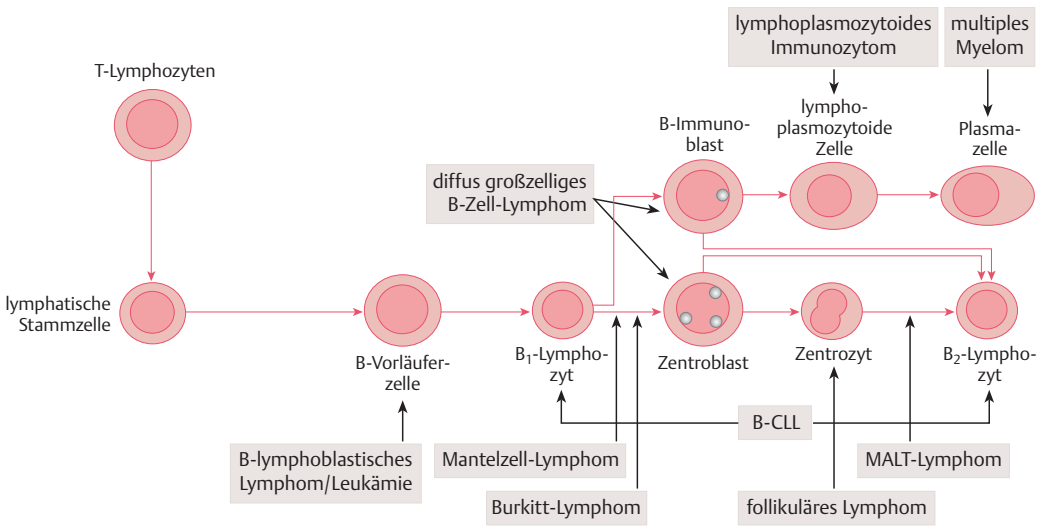
Eine Reihe von Risikofaktoren sind bekannt:

- **Immundefekte:** z. B. Wiskott-Aldrich-Syndrom (angeboren), Aids, Immunsuppression nach Transplantation (erworben)
- **Autoimmunsyndrome:** z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Sjögren-Syndrom, Zöliakie
- **Infektionen:** z. B. EBV bei Burkitt-Lymphom, HHV 8, HTLV-1 (T-Zell-Lymphom), HCV, H. pylori (MALT-Lymphom des Magens)
- **Radioaktive Strahlung, Chemikalien** und **berufliche Exposition** scheinen bei einigen Lymphomen eine Rolle zu spielen.
- **familiäre Prädisposition:** Direkte Verwandte von Patienten mit NHL haben ein 1,5–2-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.
- **genetische Veränderungen:** Sie spielen eine wesentliche Rolle. Chromosomale Translokationen bewirken eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und eine Unterdrückung der Apoptose sowie eine vermehrte Expression bestimmter Onkogene (Tab. **K-4.31**). Auslöser dieser genetischen Veränderungen sind bisher unbekannt.

Risikofaktoren für NHL sind:

- **Immundefekte:** z. B. Aids, Immunsuppression
- **Autoimmunsyndrome:** z. B. Hashimoto-Thyreoiditis
- **Infektionen:** z. B. EBV, HHV 8, HTLV-1, HCV, H. pylori
- **Strahlung, Chemikalien, berufliche Exposition**
- **familiäre Prädisposition**
- **genetische Veränderungen:** Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und Unterdrückung der Apoptose durch chromosomale Translokationen (Tab. **K-4.31**).

K-4.20 B-Zell-Differenzierung und die davon abgeleiteten Lymphomtypen



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-4.31

K-4.31 Typische molekulargenetische Veränderungen bei Non-Hodgkin-Lymphomen

Non-Hodgkin-Lymphom	Translokation	vermehrt exprimiertes Onkogen
Burkitt-Lymphom	t(8;14), t(8;2), t(8;22)	C-MYC
Mantelzell-Lymphom	t(11;14)	BCL-1
Follikuläre Lymphome	t(14;18)	BCL-2
MALT-Lymphome (bis zu 60 %)	t(11;18)	API2-MALT 1
anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ALK-positiv	t(2;5)	NPM-ALK

Einteilung: Bis 1998 existierten unterschiedliche Klassifikationen der NHL (z. B. **Kiel-** und **REAL-Klassifikation**). Die WHO Klassifikation ordnet Lymphome nach **B-** oder **T/NK-Linienzugehörigkeit** und nach dem **Differenzierungsgrad**. Eine weitere Unterteilung richtet sich nach dem **Befallsmuster** (Tab. **K-4.32**).

Einteilung: Bis 1998 existierten unterschiedliche Klassifikationen der NHL. In der **Kiel-Klassifikation** wurde zwischen niedrig malignen („zytischen") und hochmalignen („blastischen") NHL unterschieden. Nach der **REAL**(= Revised European-American Lymphoma)-**Klassifikation** wurden die Lymphomtypen abhängig von der Entwicklungsstufe der Lymphomzellen eingeteilt (Vorläufer-B- oder T-Zell-Neoplasien und periphere B- oder T-Zell-Neoplasien). Gemäß der aktuellen **WHO-Klassifikation** werden die Lymphome nach **B-** oder **T/NK-Linienzugehörigkeit** eingeteilt (s. Tab. **K-4.24**). Eine weitere Unterteilung richtet sich nach dem **Befallsmuster** (Tab. **K-4.32**).

K-4.32

K-4.32 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ausbreitung

Einteilung	Beispiele
▪ **primär nodale Lymphome**	follikuläres Lymphom, Mantelzell-Lymphom, nodales MALT-Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Burkitt-Lymphom
▪ **primär extranodale Lymphome**	extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten Lymphgewebes (MALT-Lymphom), viele T-Zell-Lymphome: z. B. enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom, Mycosis fungoides u. a.
▪ **disseminierte, leukämische Lymphome**	B-CLL, Prolymphozytenleukämie, Haarzell-Leukämie, Sézary-Syndrom, selten leukämische Verläufe von lymphoplasmozytoidem Immunozytom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom, follikulären Lymphomen, Plasmozytom (dann Plasmazell-Leukämie)

Einteilung nach klinischem Verlauf (Tab. **K-4.33**).

Weiterhin werden NHL nach dem klinischen Verlauf eingeteilt (Tab. **K-4.33**).

K-4.33

K-4.33 Klassifikation der B-Zell-Lymphome nach klinischer Dynamik

Einteilung	Beispiele
▪ **niedrig maligne, indolent**	B-CLL, PLL, SLL, Immunozytom, Haarzell-Leukämie, MALT-Lymphome, follikuläres Lymphom
▪ **hoch maligne, aggressiv**	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Mantelzell-Lymphom
▪ **sehr aggressiv**	B-ALL, B-lymphoblastisches Lymphom, Burkitt-Lymphom

Die Ausbreitung der NHL wird nach dem **Ann-Arbor-Schema** (Abb. **K-4.15**) definiert.

Die Ausbreitung der NHL wird ähnlich wie beim Hodgkin-Lymphom nach dem **Ann-Arbor-Schema** definiert (Abb. **K-4.15**), wobei hier nach **primär nodaler** (ca. 70 % d. F.) und **primär extranodaler** Manifestation (ca. 30 % d. F.) unterschieden wird.

Bulky Disease: Lymphknoten oder **Mediastinaltumor** mit ≥ 7,5 cm Durchmesser. Für primär disseminierte, leukämische Lymphome (s. Tab. **K-4.32**) wurden separate Klassifikationsschemata entwickelt.

Von **Bulky Disease** spricht man erst ab einem Lymphknotenkonglomerat von ≥ 7,5 cm Durchmesser (bei Hodgkin-Lymphom bereits ab ≥ 5 cm; s. a. Tab. **K-4.29**). Bei primär disseminierten NHL (s. Tab. **K-4.32**) ist die Ann-Arbor-Klassifikation jedoch nicht anwendbar (hierfür wurden eigene Klassifikationen entwickelt, die in den entsprechenden Kapiteln dargestellt werden).

Klinik: Initial finden sich meist unspezifische Allgemeinsymptome (z. B. Abgeschlagenheit, erhöhte Infektanfälligkeit) und **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). **Lymphknoten** können zunächst an Hals, Axilla und Leiste getastet werden. Durch **Verdrängung des gesunden Knochenmarks** (Abb. **K-4.21**) oder **Hepatosplenomegalie** können Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie resultieren. Dazu kann ein **Organbefall** kommen (z. B. Haut, Magen, Darm, ZNS).

Klinik: Unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und erhöhte Infektanfälligkeit oder prognostisch ungünstige **B-Symptomatik** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) führen viele Patienten zum Arzt. Eine tastbare **Lymphknotenvergrößerung** wird zunächst an den leicht zugänglichen Regionen (Hals, Axilla, Leiste) bemerkt. Niedrig maligne, indolente Lymphome sind meist über lange Zeit gewachsen, bevor sie entdeckt werden. Der Lymphknotenbefall ist häufig disseminiert und betrifft auch intrathorakale und abdominale Lymphknoten. Im Gegensatz dazu fallen rasch progrediente, hoch maligne Lymphome häufig noch in einem begrenzten Stadium auf. Bei **Verdrängung des gesunden Knochenmarks** (Abb. **K-4.21**) und bei **Hepatosplenomegalie** kann es zu Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.21 Niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ im Knochenmark



In der Mitte Nachweis einer Mastzelle (→).

K-4.21

mit Blutungsneigung kommen. In manchen Fällen ist die **Haut** infiltriert. Bei Organbefall (z. B. Magen, Darm, ZNS, Lunge) entstehen entsprechende Beschwerden.

Diagnostik: Diagnostische Hinweise ergeben sich aus Anamnese und klinischer Untersuchung mit Erhebung des Lymphknotenstatus sowie Laborwerten. Zur Diagnosesicherung sowie für Therapieplanung und Prognose ist der **histologische Nachweis** des malignen NHL nach Lymphknotenexstirpation unerlässlich. Eine Punktionszytologie ist meist nicht ausreichend, da nur einzelne Zellen und nicht die Follikelstruktur dargestellt werden (Tab. **K-4.34**).

Diagnostik: Anamnese, klinische Untersuchung (Lymphknotenstatus!) und Labor führen zur Verdachtsdiagnose. Die **Diagnosesicherung** beruht auf der **Lymphknotenhistologie**. Eine Punktionszytologie ist meist nicht ausreichend (Tab. **K-4.34**).

K-4.34 Diagnostik bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

diagnostische Maßnahmen		Indikationen und charakteristische Befunde
Labor	▪ Blutbild (inkl. Differenzialblutbild und Retikulozyten)	Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie (bei Knochenmarkinfiltration)
	▪ Blutausstrich	zirkulierende Lymphomzellen bei disseminiert leukämischem NHL (z. B. CLL)
	▪ Coombs-Test	positiv bei Autoimmunhämolyse oder (seltener) Autoimmunthrombozytopenie
	▪ Leberwerte	erhöht bei Leberinfiltration
	▪ Nierenfunktionswerte	Harnsäure erhöht bei vermehrtem Zellumsatz, zur Dosisanpassung bei Chemotherapie Bestimmung der Kreatinin-Clearance
	▪ Serum-LDH, Harnsäure	erhöht (LDH = ausgezeichneter und preiswerter Verlaufsparameter)
	▪ Ferritin, β_2-Mikroglobulin, Elektrophorese	Ferritin und β_2MG häufig erhöht. Elektrophorese zeigt ggf. Antikörpermangel
	▪ Virusdiagnostik	HIV, CMV, EBV, Hepatitis B und C
	▪ Immuntypisierung der Lymphozyten im peripheren Blut	bei leukämischen Lymphomen
	▪ Immunglobuline, ggf. Immunfixation	Hypogammaglobulinämie (bei Plasmozytom, CLL), M-Gradient (bei Morbus Waldenström, Plasmozytom)
	▪ alkalische Phosphatase, Ca^{++}	erhöht bei Osteolysen (z. B. bei Myelom)
Staging	▪ Knochenmarkaspiration und Stanze (ggf. beidseitige Punktion) mit Zytochemie und Immuntypisierung und Zyto-/Molekulargenetik des Knochenmarkpräparates	
	▪ Sonografie (Hals, Axilla, Leisten, Abdomen,)	
	▪ Rö-Thorax, CT-Thorax, CT/MRT-Abdomen, CT/MRT-Becken	
	▪ ggf. MRT-Achsenskelett oder Knochenszintigrafie (bei V. a. Osteolysen)	
ggf. zusätzlich	▪ Gastroduodenoskopie, Koloskopie, Endosonografie (bei MALT-Lymphomen)	
	▪ CT und MRT des Schädels, Lumbalpunktion bei ZNS-Lymphomen oder neurologischen Auffälligkeiten	
	▪ CT-Hals, Sono-Hals, Ösophagoskopie (bei Lymphomen im HNO-Bereich)	
	▪ Sonografie des Hodens, wg. häufig assoziiertem ZNS-Befall auch Liquorpunktion und CT-Schädel (bei Hoden-Lymphomen)	
	▪ PET bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen, follikulären Lymphomen, Mantel-Zell-Lymphomen, z. B. zum Nachweis eines Knochenmarksbefalls (bisher keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung)	
weitere	EKG, Echokardiografie, Lungenfunktion, HNO-ärztliche, gastroenterologische Untersuchung, ggf. Spermakonservierung (bei Männern), ggf. Verlagerung der Ovarien (bei Frauen, wenn Bestrahlung im Becken geplant) oder Kryokonservierung von Oozyten. Zytogenetik häufig bei der Charakterisierung des Lymphoms hilfreich.	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: Andere Erkrankungen mit Lymphknotenvergrößerung (s. Tab. **K-4.28**).

Therapie: Niedrig maligne NHL sind meist inkurabel, während hoch maligne NHL selbst in fortgeschrittenen Stadien z. T. geheilt werden können.

- **Niedrig maligne NHL** im **Stadium I und II** werden bestrahlt. Fortgeschrittene Stadien werden nur behandelt, wenn Beschwerden (z. B. Anämie, Thrombozytopenie, Druckbeschwerden durch vergrößerte Lymphome) bestehen. Es werden eine Reihe von Therapieschemata (Tab. **K-4.35**) eingesetzt, der Antikörper Rituximab hat bei B-NHL die Wirksamkeit deutlich verbessert.

- Bei **hoch malignen NHL** sofortige Behandlung, ein bei B-NHL häufig eingesetztes Schema ist R-CHOP. Restlymphome werden bestrahlt. **Stammzell-Transplantation** bei rezidivierten hoch malignen Lymphomen.

Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf Lymphozyten und zerstört die Zellen durch Komplement-Lyse, zellvermittelte Zytolyse und Apoptose-Induktion. Die Effektivität der Lymphomtherapie wurde durch Rituximab erheblich verbessert.

Verlauf und Prognose: Niedrig maligne NHL verlaufen über Jahre, Todesursachen sind Infekte und Blutungen. Bei hoch malignen Lymphomen kann eine Kuration mit intensiver Therapie erreicht werden. Zum **Prognoseindex** für hoch maligne Lymphome s. Tab. **K-4.36**.

Differenzialdiagnose: Auszuschließen sind ein Hodgkin-Lymphom und andere Erkrankungen mit Lymphknotenvergrößerung (s. Tab. **K-4.28**).

Therapie: Die Behandlungsstrategie ergibt sich aus dem Krankheitsstadium. Bei der Therapieplanung ist zu beachten, dass niedrig maligne NHL bei Diagnosestellung häufig bereits disseminiert und in der Regel nicht heilbar sind. Bei hoch malignen NHL ist dagegen eine Kuration selbst in fortgeschrittenen Stadien noch möglich.

- Bei **niedrig malignen NHL im Stadium I und II** erfolgt eine alleinige Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung. In den **Stadien III und IV** ist eine Kuration i. d. R. nicht möglich. Die Zellen proliferieren langsam und sind gegenüber zytostatischen Medikamenten relativ unempfindlicher. Asymptomatische Patienten werden daher nicht behandelt. Eine Therapieindikation ergibt sich erst bei Beschwerden (z. B. Anämie, Thrombozytopenie, Druckbeschwerden durch Kompression von Organstrukturen oder andere funktionelle Beschwerden). Zum Einsatz kommen unterschiedliche Therapieschemata (Tab. **K-4.35**). Durch Kombination dieser Therapieschemata mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (R-CHOP, R-Bendamustin) konnten die Therapieergebnisse bei einigen hoch und niedrig malignen B-Zell-Lymphomen in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Bei niedrig malignen Lymphomen ist die **Stammzell-Transplantation** bisher nur wenig erfolgreich.

K-4.35

K-4.35 Ausgewählte Therapieschemata bei Non-Hodgkin-Lymphomen

R-CHOP-Schema, Wiederholung nach 14 (R-CHOP14) oder 21 Tagen (R-CHOP21), i. d. R. gibt man 6 Zyklen	
▪ **Rituximab**	375 mg/m² i. v. (60 min), Tag 1
▪ **Cyclophosphamid**	750 mg/m² i. v. (60 min), Tag 1
▪ **Doxorubicin** (Hydroxydoxorubicin)	50 mg/m² i. v. (30 min), Tag 1
▪ **Vincristin** (Oncovin®)	1,4 mg/m² i. v. (Bolus), Tag 8, < 65 J max. 2 mg, > 65 J max. 1 mg
▪ **Prednison**	40 mg/m² p. o., Tag 1–5
R-Bendamustin, Wiederholung nach 28 Tagen, i. d. R. 6 Zyklen	
▪ **Rituximab**	375 mg/m² i. v. (60 min), Tag 1
▪ **Bendamustin**	90 mg/m² i. v. (60 min), Tag 1 und 2

- Bei **hoch malignen NHL** muss nach Diagnosestellung jedes Stadium umgehend behandelt werden. Therapiestandard war bisher das CHOP-Schema. Bei B-NHL wird die Chemotherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert (R-CHOP). Bestehen Restlymphome nach Ende der Behandlung, werden diese (wie beim Hodgkin-Lymphom) bestrahlt. Zur weiteren Therapie hoch maligner Lymphome s. Abb. **K-4.18**. Bei **rezidivierten hoch malignen Lymphomen** gehört die Stammzell-Transplantation zu den Standard-Therapieoptionen, wenn der Patient grundsätzlich geeignet ist.

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das CD20-Antigen, der an CD20-positive B-Lymphomzyten bindet. Durch Aktivierung des Komplementsystems, durch zellvermittelte Zytolyse und durch Apoptose-Induktion werden die Lymphomzellen zerstört. Der Einsatz von Rituximab hat in Kombination mit der traditionellen Chemotherapie die Effektivität der Lymphombehandlung deutlich erhöht. Eine Reihe von weiteren Antikörpern, z. T. gekoppelt mit Toxinen oder radioaktiven Nukliden, wird aktuell in die Lymphomtherapie eingeführt und bei den einzelnen Entitäten besprochen.

Verlauf und Prognose: Der Verlauf der **niedrig malignen NHL** ist sehr variabel und erstreckt sich meist über mehrere Jahre. Die Patienten sterben oft an nicht beherrschbaren Infektionen oder thrombopenischen Blutungen. Daher sind das rechtzeitige Erkennen und die konsequente Behandlung dieser Komplikationen von großer Bedeutung. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Verläufe existieren bei niedrig malignen Lymphomen nur individuelle Indizes. Für hoch maligne Lymphome wurde ein **internationaler Prognoseindex (IPI)** entwickelt (s. Tab. **K-4.36**).

Internet-Links: www.lymphome.de; https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.36 Revidierter internationaler Prognoseindex (Revised IPI) für hoch maligne Lymphome

Risikofaktoren		
Alter > 60 Jahre		1 Punkt
Stadium III oder IV		1 Punkt
2 oder mehr extranodale Manifestationen		1 Punkt
LDH erhöht		1 Punkt
ECOG 3–4		1 Punkt
Risikogruppe		**4-Jahres-Überlebensrate**
niedriges Risiko	0 P	94 %
intermediäres Risiko	1–2 P	79 %
hohes Risiko	3–5 P	55 %

Der Revised-IPI wurde aus Patientendaten bis 2006 generiert. Mit den heute zur Verfügung stehenden neuen Wirkstoffen dürften die Überlebenszahlen besser sein.

K-4.36

▶ Klinischer Fall. Die 67-jährige Patientin bemerkte seit mehreren Wochen einen zunehmenden Hustenreiz und Abgeschlagenheit. Bei der körperlichen Untersuchung waren keine auffälligen Lymphknoten palpabel, im CT-Thorax zeigte sich jedoch ein großes mediastinales Lymphknotenkonglomerat. Die histologische Diagnostik (Mediastinoskopie) ergab ein diffus großzelliges B-Zell-NHL. Das Stadium wurde mit I (Bulky Disease) festgelegt. Die LDH war nicht erhöht. Die Patientin erhielt 6 Zyklen R-CHOP, anschließend wurde die Region bestrahlt. Die Patientin ist jetzt seit 1 Jahr in kompletter Remission. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt > 70 %.

▶ Klinischer Fall.

Im Folgenden werden ausgewählte Beispiele der NHL mit Therapieprotokoll besprochen. Informationen zu weiteren Lymphomentitäten siehe Lehrbücher der Hämatologie.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

▶ Definition. Die CLL zählt zu den niedrig malignen B-Zell-Lymphomen. Sie stellt eine Lymphom-Sonderform dar und verläuft meist leukämisch. Allgemein gebräuchlich ist auch der Begriff „Altersleukämie". Charakteristisch ist die klonale Proliferation immuninkompetenter B-Lymphozyten mit Anreicherung in Lymphknoten, Blut, Milz und Knochenmark. Die Lebensdauer der malignen Zellen ist verlängert.

▶ Definition.

In seltenen Fällen fehlt die leukämische Ausschwemmung und das Lymphom beschränkt sich auf den Befall von Lymphknoten und Knochenmark, dann spricht man von einem **kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (Small lymphocytic Lymphoma, SLL)**.

Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom: ausschließlicher Befall von Lymphknoten und Knochenmark, keine leukämische Ausschwemmung.

Epidemiologie: Die CLL ist nicht das häufigste Lymphom, aber die häufigste Leukämie (40 %). Die Inzidenz beträgt 4 : 100 000/Jahr. Ca. 1 von 200 Menschen wird im Laufe seines Lebens an einer CLL erkranken. Sie betrifft vorwiegend das höhere Lebensalter (zum Zeitpunkt der Diagnose sind 70 % der Patienten 65–70 Jahre alt).

Epidemiologie: Die CLL ist die häufigste Leukämie. Sie betrifft vorwiegend das höhere Lebensalter.

Ätiopathogenese: Die CLL entwickelt sich wahrscheinlich in den meisten Fällen aus einer **monoklonalen B-Zell Lymphozytose** (MBZL, Abb. **K-4.22**). Durch eine Verminderung der Apoptose akkumulieren reife Lymphozyten. Der letztendliche Auslöser sowohl für die MBZL als auch die Progression in eine CLL ist bisher unbekannt. Die CLL tritt vermehrt bei Patienten mit angeborenen (Wiskott-Aldrich-Syndrom) oder erworbenen **Immundefekten** (z. B. HIV) auf. Es gibt **familiäre Häufungen**. **Benzol und organische Lösungsmittel** sind berufliche Risikofaktoren.

Ätiopathogenese: Patienten mit **Immundefekten** haben ein erhöhtes Risiko. **Benzol und Lösungsmittel** sind weitere Risikofaktoren. Es gibt **familiäre Häufungen**.

Anmerkung: Eine **Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBZL)** findet man bei etwa 0,5–5 % der gesunden Allgemeinbevölkerung. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter. Die MBZL ist keine Krankheit, sondern ein abnormer Laborbefund definiert durch:

- weniger als 5 000 Lymphozyten mit B-CLL-Phänotyp ($CD5^+$, $CD19^+$, $CD23^+$, $CD22^{schwach+}$, $FMC7^-$, $SmIg^{schwach+}$) pro µl (≥ 5 000/µl → CLL)
- keine lymphomtypischen klinischen Befunde, d. h. keine Lymphadenopathie, keine Hepatosplenomegalie, keine Anämie, keine Thrombopenie und keine B-Symptome.

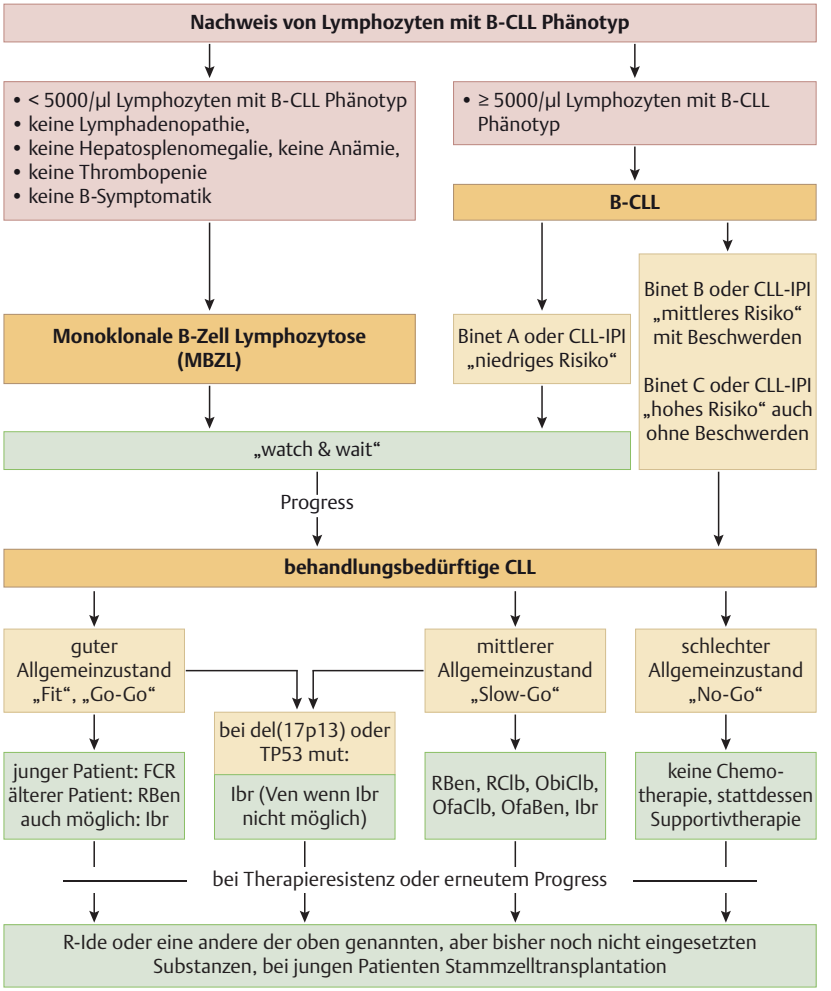
Anmerkung: Die Monoklonale B-Zell-Lymphozytose ist eine Vorform der B-CLL mit dem typischen Immunphänotyp von B-CLL-Zellen, aber noch unter 5 000 atypische B-Lymphozyten/µl und ohne die klinischen Symptome (keine Lymphome, etc.).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.22

K-4.22 Therapeutisches Vorgehen bei chronischer lymphatischer Leukämie



Ben = Bendamustin, C = Cyclophosphamid, Clb = Chlorambucil, F = Fludarabin, Ibr = Ibrutinib, Ide = Idelalisib, Obi = Obinutuzumab, Ofa = Ofatumumab, R = Rituximab, Ven = Venetoclax

Die MBZL wird als „prämaligne“ Veränderung aufgefasst. MBZL-Patienten bedürfen regelmäßiger Kontrollen (alle 3–6 Monate), weil ca 1 % pro Jahr in eine CLL übergehen (analog der Situation bei MGUS und Plasmozytom).

Klinik: Leitsymptome sind **Lymphadenopathie** und **Splenomegalie**. Nach längerem Verlauf Hypogammaglobulinämie mit Infektneigung.

Klinik: Leitsymptome sind **Lymphadenopathie** und **Splenomegalie**, nach mehrjährigem Verlauf kommt es zur **Hypogammaglobulinämie** mit Infektneigung (z. B. Candida-, Herpes-zoster-Infektion). In fortgeschrittenen Stadien finden sich auch B-Symptome und ggf. eine Hepatomegalie.

Diagnostik: Typisch ist die **chronische Lymphozytose**.

Diagnostik: Typisch ist die **chronische Lymphozytose** (≥ 5000 Lymphozyten/µl mit B-CLL-Phänotyp).

► Merke.

► Merke. Jede chronische Lymphozytose bei älteren Menschen sollte an eine CLL denken lassen.

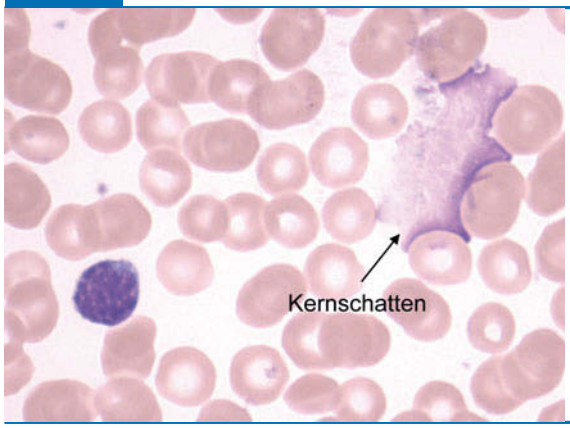
Bei geringerer Lymphozytenzahl ist der Nachweis des charakteristischen Phänotyps durch Immuntypisierung Voraussetzung für die Diagnose (die Zellen sind $CD5^+$, $CD19^+$, $CD23^+$, $CD22^{schwach+}$, $FMC7^-$, $SmIg^{schwach+}$) im Blutausstrich sieht man **Gumprecht-Kernschatten** (Abb. **K-4.23**) und **Prolymphozyten** (< 55 %). 20 % haben **Erythrozytenantikörper**, die Hälfte davon hat auch klinisch eine hämolytische Anämie.

Bei einer geringeren Lymphozytenzahl ist der Nachweis des charakteristischen Phänotyps durch Immuntypisierung Voraussetzung für die Diagnose (die Lymphozyten sind $CD5^+$, $CD19^+$, $CD23^+$, $CD22^{schwach+}$, $FMC7^-$, $SmIg^{schwach+}$). Im **Blutausstrich** sieht man reife, ausdifferenzierte Lymphozyten und **Gumprecht-Kernschatten** (Abb. **K-4.23**) und häufig einige **Prolymphozyten** (< 55 %, bei mehr Prolymphozyten wäre es nicht mehr eine B-CLL, sondern eine Prolymphozytenleukämie). Anämie, Thrombozytopenie und Hypogammaglobulinämie sind häufig. Im Knochenmarkausstrich ist meist eine diffuse Infiltration nachweisbar. Bei 20 % der Patienten werden **Erythrozytenantikörper (pos. Coombs-Test)** nachgewiesen, glücklicherweise

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.23 Lymphozyten und ein Gumprecht-Kernschatten



Die Kernschatten (→) entstehen, wenn beim Ausstreichen des Blutes CLL-Lymphozyten zerplatzen. Es handelt sich um ein Ex-vivo-Phänomen; in vivo (d. h. im Blut) zirkulieren keine Kernschatten. Gumprecht-Kernschatten sind typisch für die CLL, finden sich selten aber auch bei anderen NHL oder akuten Leukämien.

K-4.23

zeigt nur die Hälfte auch klinisch eine hämolytische Anämie. Eine Autoimmunthrombozytopenie ist seltener.

Die Klassifikationen der unterschiedlichen CLL-Stadien nach **Binet** und **Rai** stützen sich auf den körperlichen Untersuchungsbefund (Lymphknoten, Leber, Milz) und das Blutbild. Aufgrund ihrer überragenden didaktischen und historischen Bedeutung werden sie hier noch aufgeführt (Tab. **K-4.37** und Tab. **K-4.38**). Der aktuelle **CLL-IPI** (Chronic Lymphocytic Leukemia – International Prognostic Index, Tab. **K-4.39**) berücksichtigt neben den traditionellen Stadien und dem Alter auch modernere Parameter wie β_2-Mikroglobulin, Mutation der Schwere-Ketten-Region des Immunglobulins (Immunoglobulin Heavy Chain Variable region = **IGHV**) und bestimmte zytogenetische Veränderungen (**del(17p13)** und **Mutationen von TP53**, Tab. **K-4.38**).

Vor Beginn einer Chemotherapie sollte eine del(17p13)-Mutation und Mutationen von TP53 immer ausgeschlossen werden, weil bei diesen Veränderungen Standard-Chemotherapien nur sehr schlecht ansprechen. Diese Patienten müssen mit einem der neuen Wirkstoffe (s. u.) behandelt werden.

Wichtige traditionelle Prognosefaktoren im **Binet und Rai-Score** sind: Zahl der befallenen Lymphknotenstationen, Vorliegen einer Anämie, Thrombozytopenie. **Der modernere GCLLSG-Prognose-Index** berücksichtigt auch zytogenetische Veränderungen, den Zustand der Schwere-Ketten-Region des Immunglobulins und einige weitere Marker. Die Bestimmung von del(17p) vor Therapie wird empfohlen. Zur Stadieneinteilung s. Tab. **K-4.37** und Tab. **K-4.38**.

Differenzialdiagnose: Bei chronischen Lymphknotenvergrößerungen muss man an ein Lymphom denken. Der Nachweis der chronischen Lymphozytose über Wochen bis Monate verengt das differenzialdiagnostische Spektrum auf die CLL und einige wenige andere leukämische Lymphome (s. Tab. **K-4.32**).

Differenzialdiagnose: zu anderen leukämischen Lymphomen s. Tab. **K-4.32**.

K-4.37 Klinische Stadieneinteilung und geschätzte Überlebenszeiten der CLL nach Binet-Klassifikation

	Anzahl der befallenen Regionen*	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/µl)	mediane Überlebenszeit (Jahre)
Stadium A	< 3	≥ 10	≥ 100 000	> 10
Stadium B	≥ 3	≥ 10	≥ 100 000	6
Stadium C	beliebig		< 10 oder < 100 000	2

*Als jeweils eine Region gelten: zervikale, axilläre, inguinale Lymphome (gleichgültig, ob ein- oder beidseitig), Leber und Milz. Es zählen nur die bei der körperlichen Untersuchung tastbaren Lymphknoten. Lymphknoten, die sich nur in der Sonografie, in CT/MRT nachweisen lassen, aber nicht tastbar sind, zählen nicht für die Binet-Stadieneinteilung.

K-4.38 Klinische Stadieneinteilung und geschätzte Überlebenszeiten der CLL nach der Rai-Klassifikation

Stadien	Charakteristika	mediane Überlebenszeit (Jahre)
Stadium 0	B-Lymphozyten im peripheren Blut ≥ 5000/µl (bei < 5000/µl MBZL) und im Knochenmark ≥ 30 %	> 10
Stadium I	wie Stadium 0, zusätzlich Lymphknotenvergrößerung	
Stadium II	wie Stadium 0, ggf. mit Stadium I, zusätzlich Hepato- oder Splenomegalie	6
Stadium III	wie Stadium 0, ggf. mit Stadien I oder II, zusätzlich Anämie mit Hb < 11 g/dl	4
Stadium IV	wie Stadium 0, ggf. mit Stadien I, II oder III, zusätzlich Thrombozytopenie < 100 000/µl	2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-4.39 Chronic Lymphocytic Leukemia – International Prognostic Index (CLL-IPI)

Risikofaktor			Punkte
del(17p13) oder Mutationen von TP53			4
β_2-Mikroglobulin im Serum > 3,5 mg/l (> 0,301 nmol/l)			2
unmutierter IGHV-Status			2
Stadium Binet B und C (vs. A) oder Rai I bis IV (vs. Rai 0)			1
Alter > 65 Jahre			1
Risikogruppe	**Punkte**	**5-Jahres-Überleben**	**klinische Konsequenz**
niedriges Risiko	0–1	97 %	„watch & wait“
mittleres Risiko	2–3	91 %	in der Regel watch & wait, Therapie nur bei Beschwerden
hohes Risiko	4–6	68 %	in der Regel Therapie, watch & wait nur wenn völlig beschwerdefrei
sehr hohes Risiko	7–10	21 %	immer Therapie

Die Angaben zum 5-Jahres-Überleben wurden aus den Daten von Patienten abgeleitet, die bis 2007 in Studien betreut wurden. Heute dürften die Überlebensraten deutlich höher sein.

Therapie: Planung und Intensität der Therapie nach Risikokonstellation. Bei **niedrigem Risiko** wird man meist nicht behandeln (Ausnahme schnelle Lymphozytenverdoppelung, B-Symptome, Autoimmunzytopenie). Bei **mittlerem Risiko** wird behandelt, wenn Symptome vorliegen, bei **hohem Risiko** und **sehr hohen Risiko** wird immer behandelt.

Therapie: Planung und Intensität der Therapie richten sich nach der Risikokonstellation, den Beschwerden, dem Allgemeinzustand des Patienten und neuerdings auch nach genetischen Veränderungen.

Patienten mit niedrigem Risiko (**Binet A**, modif. Rai 0, CLL-IPI 0–1) bedürfen in der Regel keiner Behandlung („watch and wait“).

Patienten mit **mittlerem Risiko** (Binet B, modif. Rai I/II, CLL-IPI 2–3) werden in der Regel nur bei Beschwerden behandelt:

- schmerzhafte Hepatosplenomegalie
- störende große Lymphknoten (i. d. R. > 10 cm)
- zunehmende Anämie, Thrombozytopenie.

Zeichen der raschen Krankheitsprogression (Lymphozyten-Verdopplungszeit < 6 Monate):

- B-Symptome (siehe Hodgkin Erkrankung)
- nicht mit Steroiden kontrollierbare Autoimmunphänomene (Autoimmunhämolyse, Autoimmunthrombozytopenie).

Patienten mit **hohem Risiko** (Binet C, modif. Rai III/IV, CLL-IPI 4–6) werden immer behandelt mit Ausnahme weniger Patienten, die noch völlig asymptomatisch sind.

Patienten mit **sehr hohem Risiko** (CLL-IPI 7–10) werden immer behandelt und wenn möglich auch transplantiert.

Des Weiteren haben der Allgemeinzustand des Patienten (z. B. **CIRS Score, Cumulative Illness Rating Scale**) und das Vorliegen einer **del(17p13)-** oder einer **TP53-Mutation** Einfluss auf die Therapiewahl.

► Merke.

► Merke. Eine hohe Lymphozytenzahl alleine ist keine Behandlungsindikation!

Rituximab, Fludarabin und **Cyclophosphamid** sind Medikamente der ersten Wahl. Bei älteren Patienten oder bei erheblicher Komorbidität werden **Obinutuzumab** und **Chlorambucil** eingesetzt, weitere neue Wirkstoffe sind **Ofatumumab, Idelalisib, Ibrutinib** und **Venetoclax.**

Fludarabin (F), Cyclophosphamid (C) und **Bendamustin** sind heute Medikamente der ersten Wahl. Sie werden mit dem gegen das CD20-Antigen gerichteten Antikörper **Rituximab** (R) kombiniert (Standard-Erstlinientherapie-Schemata: R-FC, R-Benda).

Neue Wirkstoffe: Die Kombination des neuen CD20-Antikörpers **Obinutuzumab** mit dem Zytostatikum **Chlorambucil** wird bei Patienten > 65 Jahren oder bei erheblicher Komorbidität eingesetzt (Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) Score > 6).

Ofatumumab ist ein weiterer Anti-CD20-Antikörper und wird ebenfalls mit Chlorambucil oder mit Bendamustin kombiniert, man kann ihn aber auch als Monotherapie bei Unwirksamkeit von Fludarabin geben.

Idelalisib ist ein selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3Kδ). PI3K spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von B-Lymphozyten. Idelalisib ist bei CLL mit del(17p13)- oder TP53-Mutation gut wirksam. Es wird meist mit Rituximab kombiniert (R-Ide s. o.).

Ibrutinib ist ein selektiver Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib ist auch bei CLL mit del(17p13)- oder TP53-Mutation gut wirksam. Ibrutinib ist für alle Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen.

Venetoclax ist ein hochpotenter Inhibitor von BCL2 (B-cell lymphoma 2 Protein). BCL-Proteine steuern die Zellapoptose, BCL2 wirkt dabei antiapoptotisch. Wenn BCL2 durch Venetoclax inhibiert wird, kann bei den CLL-Lymphozyten der Zelltod induziert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die autologe Transplantation wird nicht empfohlen. Eine **allogene Transplantation** kann bei Patienten mit schlechter Prognose (z.B Therapierefraktärität, Richter-Transformation [s. u.], del(17p13)-/TP53-Mutation) erwogen werden.

Besondere Komplikationen und Supportivtherapie: 4–9 % der CLL-Patienten entwickeln eine **autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombopenie**. Wenn Immunhämolyse und Immunthrombozytopenie gleichzeitig auftreten, spricht man von einem **Evans-Syndrom**. Zur Therapie gibt man Prednison (initial 1 mg/kg KG), bei Therapieresistenz kann man Rituximab-Bendamustin probieren. Fludarabin ist kontrainidiziert weil es Autoimmunhämolyse auslösen bzw. bestehende Immunhämolyse verstärken kann, was die Notwendigkeit eines Coombs-Test vor Therapie nach FCR-Schema erklärt.

Wichtige Komplikationen sind Autoimmunzytopenien, die „pure red cell aplasia", Antikörpermangel, opportunistische Infektionen, Reaktivierung einer Hepatitis B und das Richter-Syndrom. Bei Therapie mit Purin-Analoga sollten nur bestrahlte Blutprodukte eingesetzt werden.

► **Merke.** Eine Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombozytopenie bei CLL wird mit Kortison und anderen Immunsuppressiva (Azathioprin, Rituximab) behandelt. Die Autoimmunerkrankung ist keine Indikation, eine CLL in einem frühen Stadium (Binet A oder B ohne Beschwerden) bereits zytostatisch anzugehen. Eine zytostatische Therapie der CLL würde man nur erwägen, wenn die Autoimmunhämolyse auf die reguläre Therapie nicht anspricht.

► **Merke.**

Die **„Pure Red Cell Aplasia" (PRCA)** ist eine seltene CLL-Komplikation (Therapie mit Steroiden, Ciclosporin). Bei schweren oder gehäuften Infekten infolge eines **sekundären Antikörpermangel**-Syndroms gibt man Immunglobuline. CLL-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für **opportunistische Infektionen** (Listerien, Pneumocystis jirovecii, Mykobakterien, Pilze, Herpes Zoster; sehr selten progressive multifokale Leukenzephalopathie). Eine **Hepatitis B** kann unter der Therapie reaktiviert werden, deshalb Hepatitis-Serologie vor Therapiebeginn und ggf. regelmäßiges Monitoring. Alle Patienten unter Therapie mit Purin-Analoga (Fludarabin) sollen wegen des Risikos der Übertragung vitaler, immunkompetenter Lymphozyten (Gefahr einer **Graft-versus-Host-Reaktion**) ausschließlich mit **bestrahlten zellulären Blutkomponenten** transfundiert werden (Leitlinie BÄK). Bei wenigen Patienten (ca. 3 %) kann eine Transformation in ein aggressives immunoblastisches Lymphom auftreten (**Richter-Syndrom**); das wie ein hochmalignes Lymphom behandelt wird, die Prognose ist schlecht (ÜLZ < 1 Jahr).

Die **„Pure Red Cell Aplasia" (PRCA)** ist eine seltene CLL-Komplikation (Therapie mit Steroiden, Ciclosporin). CLL-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für **opportunistische Infektionen**.

Prognose: Bisher ging man bei Patienten in frühen Stadien von einer Lebenserwartung von 10–15 Jahren aus. Durch die neuen Therapien dürfte sich diese Zeit deutlich verlängern.

Prognose: Durch die neuen Therapien darf eine deutliche Verlängerung der Lebenserwartung von CLL-Patienten erwartet werden.

Internet-Links: www.dcllsg.de, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

Lymphoplasmozytisches Lymphom (Immunozytom) mit IgM-Paraproteinämie (Morbus Waldenström)

Lymphoplasmozytisches Lymphom (Immunozytom) mit IgM-Paraproteinämie (Morbus Waldenström)

► **Synonym.** Makroglobulinämie Waldenström, Immunozytom

► **Synonym.**

► **Definition.** Wenn ein lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) ein IgM-Paraprotein bildet, spricht man von einem **Morbus Waldenström**. Der Morbus Waldenström ist somit eine Untergruppe der lymphoplasmozytischen Lymphome. Es gibt auch lymphoplasmozytische Lymphome ohne IgM-Paraprotein und IgM-Paraproteinämien ohne lymphoplasmozytisches Lymphom, in beiden Fällen spricht man nicht von einem Morbus Waldenström. Ein älterer Ausdruck für lymphoplasmozytisches Lymphom ist Immunozytom. Der Morbus Waldenström zählt zu den niedrig malignen B-Zell-Lymphomen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei > 60 Jahren.

► **Definition.**

Ätiologie: Ein auslösender Zusammenhang mit Hepatitis C wird vermutet.

Klinik: Typisch ist eine deutliche Milzvergrößerung, auch Lymphknoten und Knochenmark sind infiltriert. Durch die Vermehrung des IgM-Paraproteins können spezifische Beschwerden entstehen:

- **Hyperviskositätssyndrom** (10–30 % der Patienten) mit Seh- und Bewusstseinsstörungen, im Blutausstrich (S. 1160) sieht man „Geldrollen"-Formationen der Erythrozyten.

Ätiologie: Zusammenhang mit Hepatitis C vermutet.
Klinik: Typisch sind: Milzvergrößerung, IgM-Paraprotein. Bei 10–30 % der Patienten kann es durch hohes IgM zu

- **Hyperviskositätssyndrom,**
- **Neuropathie,**
- **Kryoglobulinämie, Blutungen** kommen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- **Neuropathie** (10 % der Patienten) durch Assoziation von IgM an Nervenzell-Scheiden
- **Kryoglobulinämie**; Kryoglobuline sind Plasmaproteine (meist IgM, selten IgG oder IgA), die bei Abkühlung ausfällen und sich bei Erwärmung wieder lösen. Viele Patienten mit Kryoglobulinen sind asymptomatisch (die Präzipitation fällt nur auf, weil sich das Blut auf dem kühlen Objektträger nicht richtig ausstreichen lässt). Manchmal bestehen jedoch Beschwerden: Kälteschmerz, Akrozyanose, Raynaud-Symptomatik, Purpura.
- **Blutungsneigung** durch Interaktion von IgM mit Gerinnungsfaktoren, insbesondere Fibrin und sog. „Coating" der Thrombozyten.

Diese durch IgM-Paraproteine ausgelösten Beschwerden werden als **Morbus** oder **Makroglobulinämie Waldenström** bezeichnet. Eine IgM-Paraproteinämie findet man selten auch bei anderen B-Zell-Lymphomen, z. B. MALT-Lymphome (S. 1254), IgM-Myelom, allerdings wird nur die symptomatische IgM-Paraproteinämie des lymphoplasmozytischen Lymphoms als Morbus Waldenström klassifiziert.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Durch die Splenomegalie kommt es zur Anämie und Thrombozytopenie. Charakteristisch ist der sog. **M-Gradient** in der Eiweißelektrophorese. Eine Lymphozytose ist eher untypisch. Die Lymphozyten sind $CD19^+$, $CD20^+$, $CD5^-$. Es gibt nicht selten LPL-Formen, die kein IgM sezernieren (hier fehlt die IgM-Paraproteinämie), dann spricht man aber nicht von einem Morbus Waldenström.

Diagnostikund Differenzialdiagnose: Obligat ist der Nachweis des **lymphoplasmozytischen Lymphoms im Knochenmark**. Das Blutbild zeigt häufig eine Anämie und Thrombozytopenie (bedingt durch die Knochenmarkinfiltration und Splenomegalie). Charakteristisch ist der sog. **M-Gradient** in der Eiweißelektrophorese (Cave: Verwechslungsgefahr: M-Gradient und IgM-Vermehrung sind nicht synonym! Der Ausdruck **M-Gradient** leitet sich einerseits von dem Begriff „**m**onoklonales Protein", andererseits von der Form der zusätzlichen Zacke im γ-Globulin-Bereich der Elektrophorese ab und findet sich nicht nur bei IgM-Vermehrung, sondern auch bei Anstieg von IgG, IgA und anderen Paraproteinen [s. Abb. **K-4.28**]). Eine Lymphozytose wie bei der CLL ist eher untypisch. Die weitere Abgrenzung zur CLL und den Marginalzell-Lymphomen erfolgt durch Immuntypisierung (B-Lymphozyten mit $CD19^+$, $CD20^+$ und IgM auf der Oberfläche; CD5 ist meist negativ [Abgrenzung zur CD5-positiven CLL]). Es gibt nicht selten LPL, die kein IgM sezernieren, dann spricht man aber nicht von einem Morbus Waldenström.

Therapie: wie bei CLL (S. 1250). Plasmapherese bei klinisch relevanter Hyperviskosität.

Therapie: Bei Hyperviskosität wird man durch eine Plasmapherese das Paraprotein entfernen. Die Behandlung ist ansonsten ähnlich der CLL (S. 1250), die mittlere Lebenserwartung jedoch etwas kürzer.

Internet-Link: www.iwmf.com

Haarzell-Leukämie (HZL)

Haarzell-Leukämie (HZL)

▶ Definition.

▶ Definition. Niedrig malignes, leukämisches Lymphom der B-Zell-Reihe mit charakteristischen feinen Zytoplasmaausläufern der Lymphozyten (sog. hairy cells).

Epidemiologie: in Deutschland selten (ca. 150 neue Fälle/Jahr). Mittleres Erkrankungsalter 50–55 Jahre.

Epidemiologie: Die HZL ist selten (in Deutschland ca. 150–200 neue Fälle/Jahr). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50–55 Jahren, betroffen sind überwiegend Männer (ca. 80 %).

Pathogenese: Bei HZL-Patienten kann man die BRAF-V600E-Mutation nachweisen.

Pathogenese: Kürzlich wurde bei Patienten mit HZL die BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen. Die BRAF-Mutation führt zur Aktivierung des MAP-Kinase (Mitogen Activate Protein) Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen finden sich auch bei anderen Tumorerkrankungen, sodass die genauen pathogenetischen Zusammenhänge mit der HZL noch offen sind.

Klinik: Panzytopenie und Splenomegalie sind typisch.

Klinik: Typisch sind eine Panzytopenie des peripheren Blutes bei gleichzeitiger Splenomegalie und deutlicher Infektneigung.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Im peripheren Blut findet man Zellen mit feinen Zytoplasmaausläufern (**Haarzellen**), die unter Tartrat nicht entfärben (**Tartrat-Resistenz;** Abb. **K-4.24**). Differenzialdiagnostische Abgrenzung zu aplastischer Anämie, CLL, Immunozytom und Haarzell-Leukämie-Variante.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Im peripheren Blut finden sich Zellen mit fransenartigen Zytoplasmaausläufern, sog. **Haarzellen** (manchmal nur wenige, dafür charakteristisch). Die Saure-Phosphatase-Reaktion ist sowohl mit als auch ohne Vorbehandlung mit Tartrat positiv (**tartratresistente saure Phosphatase**; Abb. **K-4.24**). Typisch ist eine Monozytopenie. Im Rahmen der Differenzialdiagnose ist eine Abgrenzung zu CLL, Immunozytom und MALT-Lymphomen durch Immuntypisierung wichtig. Eine aplastische Anämie kann mit einer ähnlichen Panzytopenie auftreten wie die HZL. Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit Splenomegalie siehe Kap. Erkrankungen der Milz (S. 1277).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.24 Nachweis von Haarzellen im peripheren Blut



Die Zellen vieler Lymphome lassen sich mit saurer Phosphatase anfärben. Anschließend entfärbt sich das Material nach Zugabe von Tartrat wieder. Haarzellen entfärben sich jedoch nicht: „Tartrat-Resistenz".

K-4.24

Es gibt auch eine sog. Haarzell-Leukämie-Variante (HZL-v) mit meist höherer Leukozytenzahl und aggressiverem Verlauf (s. Lehrbücher der Hämatologie).

Therapie: Die **Purinanaloga** Cladribin (z. B. Leustatin, Litak) und Pentostatin (Nipent) werden heute als 1st-Line-Behandlung eingesetzt. Bei Rezidiv oder Therapieversagen gibt man Rituximab kombiniert mit einem Purin-Analogon. **α-Interferon** war früher eine Standardtherapie und wird heute nur noch gewählt, wenn Purin-Analoga kontraindiziert sind. Da die BRAF-Mutation und die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungswegs eine wichtige Rolle spielen, werden aktuell **BRAF-Inhibitoren** (Vemurafenib, Dabrafenib) und **MEK-Inhibitoren** (z. B. Trametinib, MEK ist ein Enzym des MAP-Kinaseweges) in Studien untersucht.

Therapie: Die **Purinanaloga** Cladribin (z. B. Leustatin, Litak) und Pentostatin (Nipent) werden heute als 1st-Line Behandlung eingesetzt. Bei Rezidiv oder Therapieversagen gibt man Rituximab kombiniert mit einem Purin-Analogon.

Prognose: Mithilfe der neuen Therapieformen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate > 90 %.

Prognose: Die Prognose ist günstig.

Follikuläres Lymphom (FL)

Follikuläres Lymphom (FL)

▶ **Synonym.** Ältere Bezeichnungen: Zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom, Brill-Symmers-Lymphom

▶ Synonym.

▶ **Definition.** Niedrigmalignes B-Zell-Lymphom. Die befallenen Lymphknoten zeigen teilweise noch eine Follikelstruktur.

▶ Definition.

Epidemiologie: Das FL ist eines der häufigsten NHL, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55–60 Jahren.

Epidemiologie: Eines der häufigsten NHL; mittleres Erkrankungsalter: 55–60 Jahre.

Ätiopathogenese: Bei 80–90 % der FL findet man die charakteristische t(14;18)-Translokation. Durch sie wird das Bcl-2-Gen von Chromosom 18 unter die Kontrolle eines Immunglobulin-Schwerketten-Gens auf Chr. 14 gestellt, was die Apoptose der Lymphomzellen blockiert.

Ätiopathogenese: Durch die Translokation t(14;18) wird die Apoptose blockiert.

Klinik: Die Patienten klagen über einen Leistungsknick (Anämie) und zeigen B-Symptome. Lymphknoten sind anamnestisch meist schon längere Zeit tastbar. Milz und Leber sind vergrößert.

Klinik: Leistungsabfall und B-Symptome, Lymphknoten sind meist schon länger tastbar.

Diagnostik: Durch die Knochenmarkinfiltration kommt es zur **Anämie** und **Thrombozytopenie**. Die LDH ist oft erhöht. In der **Lymphknotenbiopsie** zeigen sich die follikuläre Struktur sowie kleine Lymphozyten mit gefaltetem Kern (Zentrozyten) und große mit mehreren Nukleoli (Zentroblasten). Anhand der Follikelstruktur und der Zahl der Zentroblasten definiert der Pathologe Differenzierungsgrade von Grad 1 (gut differenziert) bis Grad 3b (stark entdifferenziert, fast ausschließlich Zentroblasten. FL Grad 3b sind wie hoch maligne Lymphome zu bewerten und zu behandeln). Die **Immuntypisierung** zeigt neben den Markern $CD5^-$, $CD10^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$ die Expression von membranständigen Immunglobulinen und Bcl-2.

Diagnostik: Anämie, Thrombozytopenie, häufig erhöhte LDH. In der **Lymphknotenbiopsie** zeigen sich Zentrozyten und Zentroblasten. Die **Immuntypisierung** ergibt die Marker $CD5^-$, $CD10^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$ und die Expression von membranständigen Immunglobulinen und Bcl-2.

Therapie: In den lokalisierten Stadien I und II kann durch alleinige Bestrahlung eine Kuration erreicht werden. In den höheren Stadien III und IV ist eine Heilung nicht möglich. Die Therapie wird daher erst bei Beschwerden begonnen (z. B. Anämie, symptomatische Lymphome, Splenomegalie). Die Kombination des Anti-CD20-Anti-

Therapie: In den frühen Stadien ist mit Bestrahlung manchmal noch eine Heilung möglich. In den Stadien III und IV Therapie **erst bei Beschwerden**. Man gibt eine Kombina-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

tion von **Rituximab mit CHOP** oder **Bendamustin**. Anschließend kann eine **Erhaltungstherapie** mit Rituximab oder radioaktivem Ibritumomab-Tiuxetan versucht werden. Mit autologer **Stammzelltransplantation** kann eine Remissionsverlängerung erreicht werden, keine Heilung.

körpers **Rituximab** mit dem **CHOP-Schema** oder mit **Bendamustin** erreicht sehr gute Remissionen. Eine **Erhaltungstherapie** mit Rituximab oder mit einem radioaktiv strahlenden Antikörper (z. B. Zvalin = Ibritumomab-Tiuxetan = Y^{90}-gekoppeltes Anti-CD20) kann das rezidivfreie Intervall verlängern. Ibritumomab hat gegenüber dem nicht strahlenden Anti-CD20-Antikörper Rituximab den Vorteil, dass die Strahlung auch Lymphomzellen im Zentrum eines Zellhaufens erreicht, die keinen Antikörper gebunden haben. Die Wirkstoffe **Idelalisib** und **Obinutuzumab kombiniert** mit Bendamustin wurden kürzlich für die Behandlung des FL zugelassen. Die autologe **Stammzelltransplantation** erreicht beim FL wahrscheinlich nur eine längere Remission, letztlich aber keine dauerhafte Heilung.

Verlauf und Prognose: Mittlere Überlebenszeit 10 Jahre.

Verlauf und Prognose: Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 10 Jahren. In 10–15 % transformiert dieses niedrig maligne Lymphom mit der Zeit in ein hoch malignes Lymphom.

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten Lymphgewebes (MALT-Lymphom)

▶ Definition.

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten Lymphgewebes (MALT-Lymphom)

▶ Definition. B-Zell Lymphom des „Mucosa-associated Lymphoid Tissue“ (MALT).

Ätiopathogenese: MALT-Lymphome entstehen bevorzugt im Gastrointestinaltrakt. Durch chronische Helicobacter-pylori-Infektion wird die Proliferation von Lymphozyten stimuliert.

Ätiopathogenese: MALT-Lymphome entstehen bevorzugt im Gastrointestinaltrakt (bevorzugt Magen, aber auch alle anderen Regionen). Typisch ist die Translokation t (11;18). In > 95 % kann beim MALT-Lymphom des Magens eine Helicobacter-pylori-Infektion nachgewiesen werden. Durch die chronische Infektion wird eine polyklonale Lymphozytenproliferation angeregt, die in eine monoklonale Proliferation und ein Lymphom übergeht.

Klinik und Diagnostik: Die Symptome entsprechen denen des Magenkarzinoms (S. 524). Die Diagnose wird bioptisch gestellt (charakteristisch sind lymphoepitheliale Läsionen).

Klinik und Diagnostik: Die Symptome des MALT-Lymphoms entsprechen denen des Magenkarzinoms (S. 524). Die Diagnose wird aus der **Biopsie** gestellt. Charakteristisch sind proliferierende Marginalzonen-Lymphozyten, die in das Schleimhautepithel eindringen (sog. lymphoepitheliale Läsion). Bei Knochenmarkinfiltration kommt es zur Anämie und Thrombozytopenie.

Differenzialdiagnose: Weitere Lymphome mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt (z. B. follikuläres Lymphom, Burkitt-Lymphom).
Therapie: Im **Stadium I** kann durch **Helicobacter-pylori-Eradikation** eine Heilung erreicht werden. Im **Stadium II** wird bestrahlt. Ab **Stadium III** Kombinationstherapie (Chemotherapie, Rituximab, ggf. Bestrahlung).

Differenzialdiagnose: Weitere Lymphome mit Manifestation im Magen müssen abgegrenzt werden (z. B. häufig follikuläres Lymphom, seltener Burkitt-Lymphom, Mantelzell-Lymphom, T-Zell-Lymphome).

Therapie: Da die Lymphomproliferation im **Stadium I** noch antigenabhängig ist, kann allein durch **Eradikation von Helicobacter pylori** eine Heilung erreicht werden. In fortgeschrittenen Stadien (MALT-Lymphome, die bereits die t[11;18]-Translokation tragen) erfolgt die Proliferation antigenunabhängig, daher wird im **Stadium II** bestrahlt. Ab Stadium III ist eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie, dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und ggf. zusätzlicher Bestrahlung indiziert.

Verlauf und Prognose: Nur die frühen Stadien können geheilt werden.

Verlauf und Prognose: Durch die Therapie können die frühen Stadien des MALT-Lymphoms geheilt bzw. fortgeschrittene Stadien in lang dauernde Remission gebracht werden. Selten entwickelt sich im weiteren Verlauf ein diffus großzelliges B-Zell-NHL.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

▶ Definition.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

▶ Definition. Das DLBCL ist der Prototyp des hoch malignen Lymphoms und zählt nach der WHO-Klassifikation zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Es ist durch unreife Lymphozyten mit großen Kernen gekennzeichnet.

Epidemiologie: häufigstes NHL.

Epidemiologie: Das DLBCL ist das häufigste NHL.

Ätiopathogenese: Immundefekte erhöhen das Risiko. Niedrig maligne NHL (Tab. **K-4.33**) können in ein DLBCL übergehen.

Ätiopathogenese: Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit Immundefekten. Niedrig maligne NHL (Tab. **K-4.33**) können sekundär in ein DLBCL übergehen (z. B. Richter-Syndrom bei CLL, Transformation bei follikulärem Lymphom).

Klinik: Typisch ist das rasche Lympknotenwachstum. 40 % der DLBCL entstehen extranodal.

Klinik: Die Patienten suchen den Arzt wegen eines sich rasch vergrößernden Lymphkotens auf. Trotzdem ist das Lymphom zu diesem frühen Zeitpunkt häufig bereits in andere Lymphknotenstationen disseminiert. 40 % der DLBCL entstehen in extranodalen Lokalisationen (z. B. Gastrointestinaltrakt, ZNS, Lunge, Hoden) und verursachen entsprechende Sym

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Zur Diagnose führt die Lymphknotenhistologie. Anhand von Genexpressionsprofilen unterscheidet man heute den ABC-(Activated B-Zell) und den GCB(Germinal Center B-Zell)-Subtyp. Letzterer hat eine bessere Prognose. Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom des ZNS hat eine eigene Biologie und wird hier nicht besprochen. Ausgeschlossen werden müssen Hodgkin-Lymphom, andere NHL und insbesondere andere großzellige Lymphome (Primär Mediastinales Großzelliges B-NHL, ALK-positive großzellige B-NHL, follikuläres NHL °3B).
Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Zur Ausbreitungsdiagnostik gehören CT und Knochenmarkbiopsie. Die ^{18}FDG-PET hat die höchste Sensitivität für befallene Lymphknoten und Knochenmark. Die Kosten werden von der gesetzlichen Krankenversicherung bisher nicht übernommen.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Lymphknotenhistologie. Man unterscheidet mehrere Subtypen. Ausgeschlossen werden müssen Hodgkin-Lymphom u. a. Lymphome bzw. eine B-ALL.

Therapie: Das DLBC ist auch in fortgeschrittenen Stadien prinzipiell heilbar und fordert eine intensive Chemotherapie. 6–8 Zyklen des **Rituximab-CHOP-Schemas** sind der Standard. Um eine möglichst hohe Wirksamkeit zu erreichen, sollten Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen vermieden werden.
Restlymphome werden nach der Chemotherapie bestrahlt. Eine **intrathekale Prophylaxe** ist bei speziellen Risikofaktoren (z. B. Hodenbefall) indiziert. Möglicherweise profitieren junge Patienten mit schlechter Prognose von einer frühen **Transplantation** (sonst besteht die Indikation erst nach Lymphomrezidiv). Bei älteren Patienten müssen im Rezidiv nicht kreuzresistente Chemotherapieprotokolle angeboten werden.

Therapie: Heute stellt die Kombination **Rituximab** mit **CHOP** den Therapiestandard dar.

Restlymphome werden bestrahlt. Bei jungen Patienten mit schlechter Prognose sollte die **Transplantation** erwogen werden.

Verlauf und Prognose: Mit den bisherigen Therapieprotokollen kann bei bis zu 80 % der Patienten eine Remission der Erkrankung erreicht werden (60–70 % bleiben rezidivfrei).

Verlauf und Prognose: 80 % der Patienten erreichen eine Remission (60–70 % bleiben rezidivfrei).

Burkitt-Lymphom (BL)

Burkitt-Lymphom (BL)

▶ Definition. Hoch malignes B-Zell NHL, das durch sehr schnelles Wachstum gekennzeichnet ist.

▶ Definition.

Epidemiologie: In westlichen Ländern ist das BL insgesamt selten (1–2 % der Lymphome).

Epidemiologie: In westlichen Ländern selten.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet 3 Formen: Die **endemische** Form ist in Äquatorial-Afrika verbreitet, hier findet man fast immer EBV-Genom in den Lymphomzellen. Bei der **sporadischen** Form in westlichen Ländern findet man diese nur in 30 %. Als 3. Form wird das immundefizienzassoziierte Burkitt-Lymphom abgegrenzt. Es tritt im Rahmen der Immunsuppression nach Transplantation oder bei HIV-Infektion auf. Bei 80 % der Patienten mit BL findet sich eine Translokation des C-MYC-Gens von Chromosom 8 auf Chromosom 14 [**t(8;14)**], bei den restlichen 20 % eine Translokation t(2;8) oder t(8;22). Die Ki67-Expression ist hoch (i. d. R. > 95 %).

Ätiopathogenese: Man unterscheidet 3 Formen: eine häufig EBV-positive **endemische Form** in Afrika, eine **sporadische Form** in westlichen Ländern und das HIV-assoziierte BL. Die **Translokation (8;14)** ist typisch für das BL.

Klinik: Die endemische Form manifestiert sich häufig bei Kindern im **Kieferbereich**. Die sporadische Variante betrifft dagegen Erwachsene und beginnt mit einem nodalen oder extranodalen **Befall im Abdomen**. Die Patienten klagen über Übelkeit, Bauchschmerzen, manchmal erinnert das Bild an eine Appendizitis.

Klinik: Die endemische Form manifestiert sich bei Kindern im **Kieferbereich**. Die sporadische Variante beginnt **abdominal**.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Biopsie des Lymphomgewebes. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: mittels Lymphknotenhistologie. Stadieneinteilung mit Ann-Arbor-Klassifikation.

Therapie: Aufgrund der sehr schnellen Proliferation (Verdoppelungszeit ca. 24 h) muss das Burkitt-Lymphom mit hoch aktiven Chemotherapiezyklen in kurzer Folge behandelt werden („man muss das Lymphom tottreten"). **Zytostatika** werden mit **Rituximab** kombiniert, z. B. Rituximab-CHOP oder Therapieprotokolle, wie man sie auch für lymphatische Leukämien einsetzt. Um residuelle Lymphomzellen auch im ZNS zu erreichen, wird die systemische Therapie mit einer **intrathekalen Prophylaxe** (Methothrexat, AraC, Dexamethason) kombiniert. Bei Rezidiven muss bei jüngeren Patienten eine Stammzelltransplantation angeboten werden.

Therapie: Mit hoch aktiven Therapieprotokollen, weil das Lymphom sehr aggressiv wächst. **Zytostatika** werden mit **Rituximab** kombiniert. Eine **intrathekale Prophylaxe** ist notwendig.

Verlauf und Prognose: Mit den bisherigen Therapieprotokollen kann bei 85 % der Patienten eine Remission und bei ca. 70 % ein Langzeitüberleben erreicht werden.

Verlauf und Prognose: Mit intensiver Therapie bei 85 % der Patienten Remission.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

► Definition.

Klinik: Die **Mycosis fungoides** (Abb. **K-4.25**) ist ein indolentes Lymphom und verläuft **über viele Jahre**. Das **Sézary-Syndrom** zeigt **Erythrodermie** und **Lymphadenopathie**.

Diagnostik: Charakteristische Histologie: Lymphozyten mit **zerebriformen Kernen** (Lutzner- oder Sézary-Zellen). Die Zellen sind $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$ und $CD5^+$. **Pautrier-Abszesse** sind intraepidermale Anhäufungen von Lymphozyten.

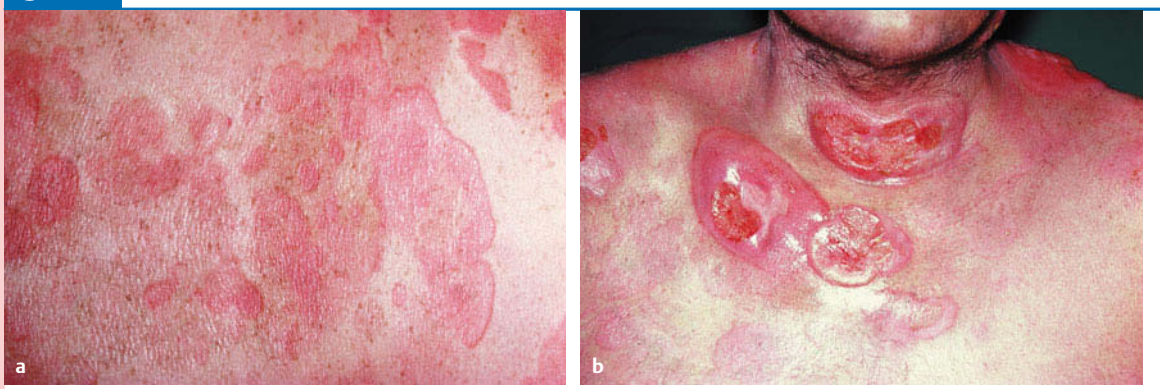
Differenzialdiagnose: Psoriasis, Tinea, Neurodermitis u. a. Hauterkrankungen. Auch andere T- und B-Zell-Lymphome können die Haut befallen.
Therapie: Diese richtet sich nach dem Krankheitsstadium. Bei **lokalisierter Mycosis fungoides** (Stadien I–II): PUVA-Therapie ggf. kombiniert mit Retinoiden, auch Steroide und α-Interferon sind wirksame Substanzen. Wei-

Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

► Definition. Niedrig maligne kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) mit einem Anteil von ca. 1 % aller NHL. Die Mycosis fungoides ist v. a. durch den umschriebenen, plaqueartigen Hautbefall gekennzeichnet, das Sézary-Syndrom stellt die generalisierte Form mit diffusem Haut- und Lymphknotenbefall dar.

Klinik: Die **Mycosis fungoides** (Abb. **K-4.25**) ist ein indolentes Lymphom und verläuft stadienhaft **über viele Jahre**. Viele Patienten haben eine über 5–10 Jahre dauernde Krankheitsvorgeschichte mit einer Vielzahl dermatologischer Diagnosen. Das **Sézary-Syndrom** zeigt bereits zu Beginn einen disseminierten Hautbefall (**Erythrodermie**) und **Lymphadenopathie**.

K-4.25 Mycosis fungoides

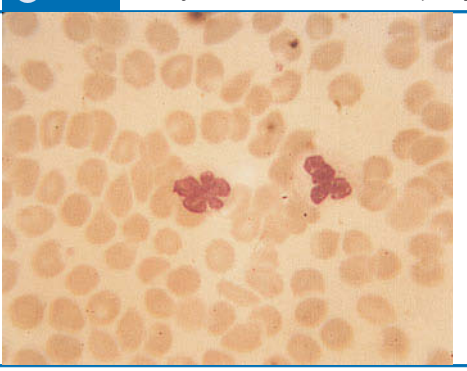


a Plaques.
b Hauttumoren.

Diagnostik: Charakteristisch für die Histologie der Hautbiopsie sind atypische T-Lymphozyten mit **zerebriform** gebuchtetem, gefurchtem **Zellkern** (sog. **Lutzner**- oder **Sézary-Zellen**, Abb. **K-4.26**). Beim Sézary-Syndrom zirkulieren die zerebriformen Zellen im Gegensatz zur Mycosis fungoides auch im Blut (> 1000 Sézary-Zellen/µl). Sie sind positiv für die T_{Helfer}-Lymphozyten-Marker: CD2, CD3, CD4 und CD5. Weiterhin finden sich intraepidermale abszessähnliche Aggregate (**Pautrier-Abszesse**). In fortgeschrittenen Stadien ist die Diagnose eine Blickdiagnose (Erythrodermie, Facies leontina, Lymphdrüsenschwellung).

K-4.26

K-4.26 Sézary-Zellen im Blutausstrich (Beispiel)



Immunologisch handelt es sich um T-Helfer-Lymphozyten.

Differenzialdiagnose: Primäre Hauterkrankungen wie Psoriasis, Tinea corporis, Neurodermitis und seborrhoische Dermatitis müssen abgegrenzt werden. Auch andere NHL können die Haut betreffen (¾ T-Zell-Lymphome, ¼ B-Zell-Lymphome).

Therapie: Sie richtet sich nach dem Erkrankungsstadium. Die **lokalisierte Mycosis fungoides** (Stadien I–II) wird mit einer Kombination aus Psoralen und UVA-Bestrahlung (**PUVA-Therapie**) behandelt, ggf. in Kombination mit **Retinoiden** (z. B. Acitretin und Bexaroten). Weitere wirksame Substanzen sind Steroide und α-Interferon. In Spezialzentren kann Röntgenweichstrahlentherapie (Dermopan-Therapie) oder

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ganzkörper-Elektronenbestrahlung angewandt werden. In **disseminierten Stadien** (III und IV) der **Mycosis fungoides** und bei **Sézary-Syndrom** ist der Versuch einer extrakorporalen Fotopherese oder Chemotherapie abhängig vom Schweregrad (z. B. CHOP, Methotrexat) indiziert.

tere Therapieverfahren in Spezialzentren (z. B. Röntgenweichstrahlentherapie). **In disseminierten Stadien** der Mycosis fungoides und bei Sézary-Syndrom i. v. Chemotherapie abhängig vom Schweregrad.

Neuere Wirkstoffe:
Denileukin Difitox (Ontak) wird bei **kutanen T-Zell-Lymphomen** eingesetzt. Es ist ein Fusionsprotein von Diphtherie-Toxin mit IL-2 und bindet an den IL-2-Rezeptor aktivierter T-Lymphozyten. Die Lymphomzelle internalisiert das Fusionsprotein und wird durch das Diphtherietoxin abgetötet. Mit **Vorinostat** (Zolinza) und **Romidepsin** (Istodax) stehen auch die ersten Wirkstoffe aus der Klasse der Histon-Deacetylase-Inhibitoren zur Therapie der **Mycosis fungoides** und des **Sézary-Syndroms** zur Verfügung. Histon-Deacetylasen regulieren die epigenetische Repression und die Transkription genetischer Informationen. Weder Denileukin Difitox noch Vorinostat und Romidepsin sind in Deutschland zur Therapie zugelassen, wohl aber in anderen Ländern (Stand 9/2016).

Denileukin Difitox ist ein Fusionsprotein von Diphtherie-Toxin und IL-2. **Vorinostat** und **Romidepsin** sind neue Wirkstoffe aus der Klasse der Histon-Deacetylase-Inhibitoren.

Zur Linderung des Pruritus sind kühle Kompressen, Diphenhydramin, Promethazin und eventuell Sedativa indiziert.

Bei Pruritus: Antihistaminika, Sedativa, Kühlung.

Verlauf und Prognose: Letztlich ist die Mycosis fungoides eine unheilbare Erkrankung (mittlere ÜZ nach Diagnosestellung 5–10 Jahre). Die Patienten versterben an bakteriellen Infektionen oder durch den Befall innerer Organe. Das Sézary-Syndrom hat eine deutlich schlechtere Prognose.

Verlauf und Prognose: Die ÜZ der Mycosis fungoides beträgt 5–10 Jahre, bei Sézary-Syndrom ist sie kürzer.

Internet-Link: S 2k-Leitlinie Kutane Lymphome, www.awmf.org

4.7 Monoklonale Gammopathien

4.7 Monoklonale Gammopathien

► Definition. Heterogene Gruppe benigner oder neoplastischer Erkrankungen mit Bildung monoklonaler Antikörper durch einen Klon immunglobulinbildender B-Zellen.

► Definition.

Paraproteine sind Immunglobuline der Klassen IgG, IgA, IgM, IgD, IgE und/oder deren Seitenketten (Leicht-[κ, λ] oder Schwer-[α, γ, μ, δ]ketten). Sie lassen sich im Serum und/oder im Urin elektrophoretisch oder immunelektrophoretisch nachweisen. Typisch ist in der Elektrophorese das **M-förmige Muster** (s. Abb. **K-4.28**). Paraproteinämien sind der Leitbefund bei der MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, s. Tab. **K-4.41**, MGUS, Differenzialdiagnose (S. 1260)), beim Multiplen Myelom und beim Morbus Waldenström (S. 1251). Man findet sie aber auch bei Amyloidose (S. 909), Kälteagglutininkrankheit (S. 1196), Kryoglobulinämie (S. 1400), Schwerketten-Krankheit (S. 1264) und anderen B-Zell-Lymphomen (S. 1235), z. B. CLL, NHL.

Paraproteine sind Immunglobuline der Klassen IgG, IgA, IgM, IgD, IgE oder deren Bestandteile (Schwer- und Leichtketten). Typisch ist in der Elektrophorese das M-förmige Muster (s. Abb. **K-4.28**). Paraproteinämien findet man bei einer Reihe von Erkrankungen, z. B. multiples Myelom (S. 1257), Morbus Waldenström (S. 1251), B-Zell-Lymphome (S. 1235), Amyloidose (S. 909), Kryoglobulinämie (S. 1400).

4.7.1 Multiples Myelom (MM)

4.7.1 Multiples Myelom (MM)

► Synonym. Plasmozytom, Morbus Kahler

► Synonym.

► Definition. Neoplastische Proliferation eines Klons plasmazellulär differenzierter B-Lymphozyten, die unkontrolliert große Mengen monoklonaler Immunglobuline (IgG, IgA, IgD, u. a.) oder nur deren Leichtketten (κ, λ) sezernieren. Die aktuelle WHO-Klassifikation ordnet das Plasmozytom den B-Zell-Lymphomen zu.

► Definition.

Anmerkung: Im angloamerikanischen Sprachraum wird der solitäre (ossäre oder extramedulläre) Plasmazelltumor als Plasmozytom bezeichnet, die disseminierte Plasmazell-Erkrankung des Knochenmarks als multiples Myelom (Abb. **K-4.27**). Im Deutschen werden beide Begriffe meist synonym verwendet.

Anmerkung: Im angloamerikanischen Sprachraum wird zwischen Plasmozytom und multiplem Myelom differenziert, im Deutschen werden beide Begriffe synonym verwendet.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 4–5 : 100 000 Personen/Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70–75 Jahren.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 4–5 : 100 000/Jahr.

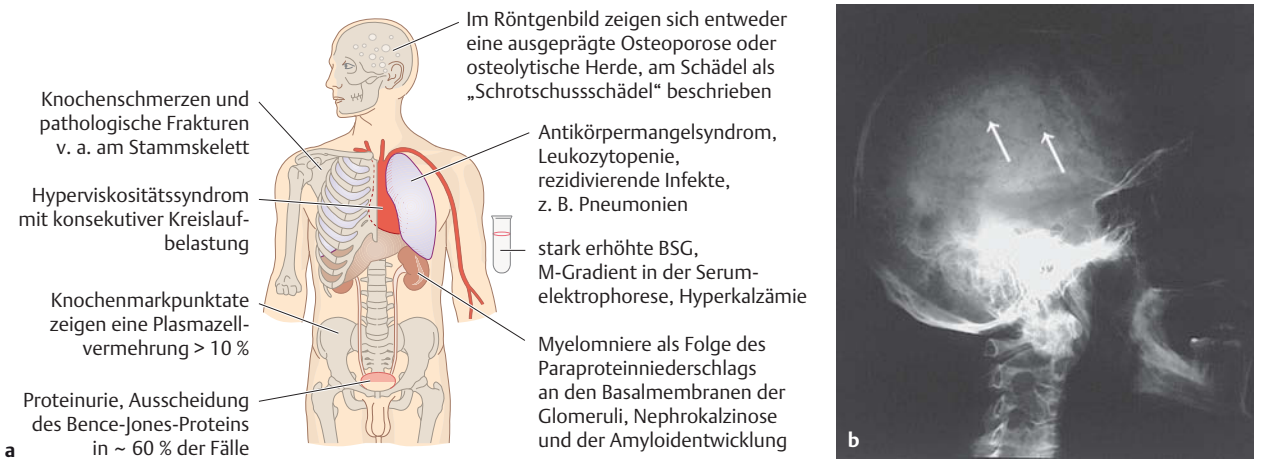
Klassifizierung: Man unterscheidet je nach vermehrten Immunglobulinklassen und Ausbreitungstyp verschiedene Myelomtypen, deren Häufigkeit in Tab. **K-4.40** dargestellt ist.

Klassifizierung: Man unterscheidet verschiedene Myelomtypen (Tab. **K-4.40**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.27 Multiples Myelom



a Klinik.
b 51-jähriger Mann mit MM: kleinfleckige Osteolysen in der Schädelkalotte.
c Oberarm fast vollständig osteolytisch durchsetzt.
d Osteolyse des BWK 11 (fehlendes „Auge“) der Bogenwurzel.
e Die Tomografie zeigt das wahre Ausmaß der Osteolyse.

(d, e aus: Niethard F. U., Pfeil J., Biberthaler P.: Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme; 2014)

K-4.40 Subtypen des multiplen Myeloms und Häufigkeit

Immunglobulinklassen	Häufigkeit	Ausbreitungstyp	Häufigkeit
▪ **IgG-Myelom**	50 %	**multiples Myelom**	ca. 90 %
▪ **IgA-Myelom**	20 %	**solitäres Plasmozytom des Skeletts**	< 5 %
▪ **Leichtketten-Myelome** (= Bence-Jones-Myelom; κ oder λ)	ca. 15 %	**solitäres extramedulläres Plasmozytom**	< 1 %
▪ **IgM-Myelom, IgD-Myelom, asekretorisches Myelom**	ca. 1 %	**Plasmazell-Leukämie**	1–2 %
▪ **IgE-Myelom**	extrem selten		

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Man geht davon aus, dass Strahlung, Lösungsmittel und chronische Infektionen eine Rolle spielen.

Die **Myelomzellmasse** korreliert mit der Menge des **sezernierten Paraproteins**, während parallel die Menge normaler Immunglobuline abnimmt (**sekundäres AK-Mangelsyndrom**). Die Verdrängung der normalen Hämatopoese führt zu Anämie, Granulozyto- und Thrombozytopenie.

Ätiopathogenese: Man vermutet, dass eine Mutation in einem noch nicht genau definierten Onkogen die unkontrollierte Proliferation des Plasmazellklons auslöst (Auslöser unklar). Strahlung, chronische Infektionen und Lösungsmittel scheinen das Erkrankungsrisiko zu erhöhen. Man geht davon aus, dass jedem Myelom eine **M**onoklonale **G**ammopathie **u**nbestimmter **S**ignifikanz (MGUS) vorausgeht.
Die **Sekretion des Paraproteins** korreliert in etwa mit der **Tumorzellmasse**. Entsprechend der quantitativen Zunahme an monoklonalem Immunglobulin nimmt die Menge an normalem polyklonalem Immunglobulin ab mit der Folge eines **sekundären Antikörpermangelsyndroms**. Durch die Proliferation der Plasmazellen im Knochenmark wird die normale Hämatopoese verdrängt. Es kommt zu einer Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ein starker Anstieg der Paraproteine (z. B. > 10–12 g/dl) führt zu **Mikrozirkulationsstörungen** und einem **Hyperviskositätssyndrom** (S. 1263). Weiterhin führen verschiedene Mechanismen zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, sog. Myelomniere (S. 935). Die gestörte Niere bildet weniger **Erythropoetin**, was sekundär die Anämie verstärkt.

Ein starker Anstieg der Paraproteine (z. B. > 10–12 g/dl) führt zu **Mikrozirkulationsstörungen** und **Hyperviskositätssyndrom** (S. 1263). Das Paraprotein schädigt die **Niere**. Die **gestörte Erythropoetin-Produktion** verstärkt sekundär die Anämie.

Knochenschmerzen, insbesondere Rückenschmerzen, sind häufig das erste Symptom eines MM. Die für das MM charakteristischen **umschriebenen Osteolysen** und eine **diffuse Osteoporose** entstehen durch eine Überproduktion von osteoklastenaktivierendem **RANKL-Faktor** (Receptor-Activator of nuclear Factor κB) und osteoblastenhemmendem **DKK1-Faktor** (Dickkopf1). Dies verursacht die typische Hyperkalzämie und Hyperkalziurie.

RANKL und **DKK1** aktivieren Osteoklasten und hemmen Osteoblasten, es kommt zu **Osteolysen** und **Osteoporose** mit Hyperkalzämie und Hyperkalziurie.

Klinik: Typische Symptome sind **Leistungsminderung** und **Schwäche** (Anämie) sowie **Infektneigung** (Leukozytopenie, Verminderung der physiologischen γ-Globuline). **Rücken**- und **Knochenschmerzen** werden oft monatelang orthopädisch und mit Schmerzmitteln behandelt. Wenn die Erkrankung nicht erkannt wird, kommt es schließlich zu **Spontanfrakturen** (Frakturen ohne oder bei nur minimaler Belastung; z. B. Wirbelkörperfrakturen).

Klinik: Die Patienten bemerken einen **Leistungsabfall**, **Schwäche**, **Infektneigung** sowie **Rücken**- und **Knochenschmerzen**.

► Merke. Nieren von Myelompatienten sind hinsichtlich der nephrotoxischen Wirkung von Kontrastmitteln (i. v. Pyelogramm, CT), Antibiotika (z. B. Aminoglykoside) und Schmerzmitteln (z. B. nonsteroidale Antiphlogistika) sehr empfindlich. Häufig führt die Behandlung von Rückenschmerzen mit nonsteroidalen Antiphlogistika bei Nichterkennen eines Myeloms zur Niereninsuffizienz. Erst dann wird das Myelom diagnostiziert.

► Merke.

Kopfschmerzen sind trotz der häufigen Schädelosteolysen selten. Die Nierenfunktionseinschränkung äußert sich durch **Ödeme** und **Luftnot** und ist meist ebenso wie eine **Hyperkalzämie** oder ein **Hyperviskositätssyndrom** (S. 1263) Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung.

Ödeme und **Luftnot** aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung. Bei fortgeschrittener Erkrankung **Hyperkalzämie** und **Hyperviskositätssyndrom** (S. 1263).

Diagnostik Knochenschmerzen: im Bereich der Wirbelsäule und **Anämie** in Kombination mit einer starken **BSG-Erhöhung** (oft > 100 mm in der 1. h) sollten zur Verdachtsdiagnose führen.

Die Diagnosesicherung erfolgt durch **Knochenmarkpunktion**.

Diagnostik: Knochenschmerzen, **Anämie** und starke **BSG-Erhöhung** führen zur Verdachtsdiagnose.

Letztlich erfolgt die Diagnose durch die **Knochenmarkpunktion**.

► Merke. Da das Knochenmark manchmal nur herdförmig infiltriert ist, schließt ein negativer Punktionsbefund das Myelom jedoch nicht aus und sollte an anderer Stelle wiederholt werden.

► Merke.

Osteoporose und Osteolyse manifestieren sich bevorzugt in Knochen mit hämatopoetisch aktivem Mark, d. h. in Wirbelkörpern, Rippen, Sternum, Becken und Schädel (Schrotschussschädel). Das frühere **Skelett-Röntgen** nach dem **Pariser-Schema** (Schädel, Achsenskelett, Becken, Rippenthorax, Humeri und Femora beidseits) wurde vom CT abgelöst. Das **CT-Achsenskelett** zeigt mit höherer Sensitivität Läsionen der Knochen**kortikalis** und insbesondere Frakturgefährdungen. Das **MRT-Achsenskelett** zeigt dagegen den Befall des Knochen**marks**.

Das CT-Achsenskelett zeigt Osteolysen, das MRT-Achsenskelett den Befall des Knochenmarks.

► Merke. Im Gegensatz zu Tumorosteolysen (z. B. bei Mamma- oder Bronchialkarzinom) ist beim Myelom die Osteoblastenaktivität meist supprimiert (durch DKK1-Faktor; s. o.). Voraussetzung für ein positives Knochenszintigramm ist jedoch ein aktiver Knochenanbau durch Osteoblasten. Daher ist die Skelettszintigrafie selbst bei massiven Osteolysen häufig negativ. Sensitivere Verfahren sind CT und MRT.

► Merke.

Charakteristische Laborbefunde sind **Anämie**, **Hyperkalzämie**, **hohe BSG** (Achtung: Polymyalgia rheumatica macht auch Rückenschmerzen und hat auch eine hohe BSG). Die **Serumelektrophorese** zeigt den für die monoklonale Gammopathie typischen spitzgipfligen **M-Gradienten** im γ-Globulin-Bereich (Abb. **K-4.28**). Der Gradient wird als **„M“** bezeichnet, weil die Serumelektrophorese an den **Buchstaben M** erinnert und weil das Paraprotein **m**onoklonal ist (nicht, weil es sich um ein IgM-Paraprotein handelt!). IgA-Paraproteine können in der β-Globulinfraktion wandern. Mithilfe der **Immunfixationselektrophorese** werden die Monoklonalität bestätigt und der Immunglobulintyp bestimmt.

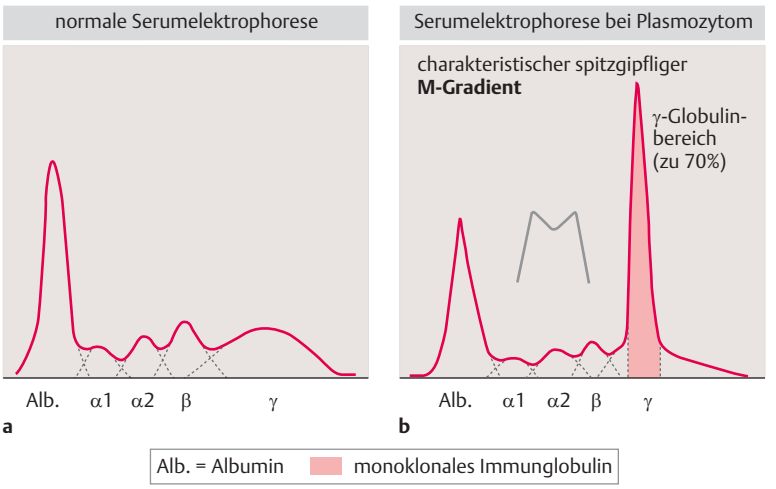
In der Serumelektrophorese bezeichnet der für die monoklonale Gammopathie typische **M-Gradient** die Zacke im Bereich der γ-Globuline (Abb. **K-4.28**). Bestätigung der Monoklonalität und Bestimmung des Immunglobulintyps mittels **Immunfixationselektrophorese**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-4.28

K-4.28 Normalbefund (a) im Vergleich mit M-Gradient (b) in der Serumelektrophorese



a Normale Serumelektrophorese.
b Serumelektrophorese bei Plasmozytom. Die Bezeichung M-Gradient geht darauf zurück, dass einerseits die Elektrophoresekurve an den Buchstaben M erinnert und andererseits, weil es sich um ein **m**onoklonales Protein handelt.

IgD- und IgE-Myelom sind selten, ebenso IgM-, Leichtketten und asekretorische Myelome.

IgD- und IgE-Myelom sind selten. Daher werden diese Immunglobuline nur bestimmt, wenn IgG, IgA und IgM nicht erhöht sind. Es gibt auch IgM-Myelome, die sich durch Plasmazellen im Knochenmark und die myelomtypischen Osteolysen vom Morbus Waldenström abgrenzen. Bei asekretorischen und bei Leichtketten-Myelomen ist die Serumelektrophorese unauffällig.

Die **Immunfixation** bestimmt den Typ des Paraproteins im **Serum**. Das **Bence-Jones-Protein** (**λ-** und **κ-Leichtketten**)kann man im **Urin** nachweisen.

Die **λ- und κ-Leichtketten** werden schnell über die Niere ausgeschieden, sodass sie mit der Elektrophorese in größeren Mengen nur im **Urin** nachweisbar sind. Diese Leichtketten werden im Urin als **Bence-Jones-Protein** bezeichnet und sind Ursache der Bence-Jones-Proteinurie. Seit einigen Jahren gibt es immunologische Assays, die Leichtketten auch im Serum mit hoher Sensitivität nachweisen (Serumassay für freie κ-, λ-Leichtketten). Diese Assays sind sensitiver als der frühere Nachweis von Bence-Jones-Protein im Urin. Sie werden zur Diagnostik früher Erkrankungsstadien (MGUS), asekretorischer Myelome oder bei der Amyloidose-Diagnostik eingesetzt. Ein pathologisches Verhältnis der κ-, λ-Leichtketten im Serum (**κ/λ-Ratio**) zeigt, dass das MGUS mit hoher Wahrscheinlichkeit in ein Myelom übergegangen ist. Eine hohe κ/λ-Ratio ist sogar eine Behandlungsindikation.

β_2-Mikroglobulin ist erhöht und korreliert mit der Myelomzellmasse. Auch bei Niereninsuffizienz kann β_2-MG ansteigen.

β_2-Mikroglobulin (β_2-MG): Bei Myelomen sind β_2-MG-Spiegel erhöht, sie korrelieren mit der Plasmazellmasse. β_2-MG wird über die Niere ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz sind die Werte überproportional erhöht und nicht mehr für die Verlaufskontrolle nutzbar.

Bestimmte zytogenetische Veränderungen sind prognostisch relevant.

Folgende zytogenetische Veränderungen sind Marker für einen schnellen Krankheitsprogress: del(13q), Monosomie 13, t(4;14), t(4;16), t(14;20), del(17p), Hypodiploidität.

Differenzialdiagnose: Osteolysen durch andere metastasierte Tumore (z. B. Mammakarzinom, Bronchialkarzinom), Paraprotein durch **MGUS** (Tab. **K-4.41**).

Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind Osteolysen bei metastasierten soliden Tumoren sowie Ursachen einer Niereninsuffizienz. Wichtig ist auch die Abgrenzung zwischen Myelom, Morbus Waldenström und **M**onoklonalen **G**ammopathien **u**nklarer **S**ignifikanz (MGUS; Tab. **K-4.41**). Diese gehen mit einer Konversionsrate von ca. 1–1,5 %/Jahr in ein multiples Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom oder eine Amyloidose über. Das MGUS wird nicht behandelt. Wichtig sind nur regelmäßige Kontrolluntersuchungen hinsichtlich der Entwicklung eines Myeloms, Lymphoms oder einer Amyloidose. Jedes Myelom hat eine MGUS-Vorphase.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-4.41 Differenzialdiagnostik von Morbus Waldenström, MGUS, Smouldering Myelom und MM

Erkrankung	Klinik	Knochenmark	monoklonales Protein
Morbus Waldenström	Anämie, Milzvergrößerung, Lymphome, Hyperviskositätssyndrom	Lymphozyten	IgM > 30 g/l im Serum
MGUS	keine Organschäden	< 10 % Plasmazellen	< 30 g/l
Smouldering Myelom (asymptomatisch, noch nicht behandlungsbedürftig)	keine Organschäden, insbesondere keine **Osteolysen**	10 %–60 % Plasmazellen	≥ 30 g/l
multiples Myelom (symptomatisch, behandlungsbedürftig)	**CRAB-Kriterien:** ▪ Hyperkalzämie (**C**a > 11,5 mg/dl) ▪ Niereninsuffizienz (**R**enal Failure, Crea > 2 mg/dl) ▪ **A**nämie (Hb < 10 g/dl) ▪ Knochen-(**B**one)schädigung: Osteolyse, Osteopenie, Frakturen	Ein behandlungsbedürftiges MM kann auch vorliegen, wenn CRAB-Kriterien nicht erfüllt sind, dafür aber folgende: ▪ > 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark und/oder ▪ Serum κ/λ-Ratio > 100 oder < 0,01 und/oder ▪ mehr als eine Läsion im MRT-Achsenskelett > 5 mm	monoklonales Protein nachweisbar (auch wenn < 30 g/l) im Serum oder Urin
solitäres Plasmozytom (ossär oder extraossär)	**in der Regel nur Knochenbeschwerden, keine CRAB-Kriterien** ▪ Klonale Plasmazellen in Biopsie von ossärem oder extraossärem Tumor gesichert	< 10 % Plasmazellen	nicht obligat nachweisbar

Therapie: Die **Stadieneinteilung** erfolgt nach Durie und Salmon (Tab. **K-4.42**) oder R-ISS (Revised-International Staging System, Tab. **K-4.43**). Bei den Frühstadien wird das sog. **Smouldering Myelom** (= Myelom ist nur in der Knochenstanze und durch das monokl. Protein nachweisbar, es gibt keine klinischen Beschwerden, keine CRAB-Kriterien) abgegrenzt. Das Smouldering Myelom wird auch noch nicht behandelt. Eine Therapieindikation besteht erst wenn die CRAB-Kriterien erfüllt sind oder – wenn die CRAB Kriterien nicht erfüllt sind – bei starkem KM-Befall, sehr hoher oder niedriger κ/λ-Ratio (κ/λ-Ratio > 100 oder < 0.01) oder bei mehreren Läsionen im MRT-Achsenskelett (Tab. **K-4.6**). Zum therapeutischen Vorgehen s. Abb. **K-4.29**. Traditionell werden dabei Substanzen wie Melphalan, Anthrazykline, Dexamethason u. a. eingesetzt. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Wirkstoffe entwickelt.

Therapie: Therapieindikation nach **Stadieneinteilung** nach Durie und Salmon (Tab. **K-4.42**) oder ISS (Tab. **K-4.43**). Asymptomatische Frühstadien werden nicht behandelt. **„Smouldering Myelom“** ist ein nur in Laboruntersuchungen nachweisbares Myelom ohne klinische Zeichen. Zum therapeutischen Vorgehen s. Abb. **K-4.29**.

K-4.42 Stadieneinteilung des multiplen Myeloms (nach Durie und Salmon 1975) ergänzt durch radiologische Kriterien (Salmon-Durie-Plus-Klassifikation)

Stadium	Kriterien	„Plus-Kriterien“	Überlebenszeit (nach Durie 2005)*
I (Tumorzellmasse niedrig)	**alle der folgenden Kriterien erfüllt:** ▪ Hämoglobin > 10 g/dl ▪ Serumkalzium normal ▪ Skelett maximal eine solitäre Osteolyse ▪ geringe Paraproteinkonzentration: – IgG < 5 g/dl – IgA < 3 g/dl – Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h	im MRT oder PET < 5 fokale Läsionen oder „mild diffuse disease“	IA 72 (Monate) IB 20 (Monate)
II	**weder Kriterien von I noch von III erfüllt**	5–20 fokale Läsionen oder „moderate diffuse disease“	IIA 61 (Monate) IIB 28 (Monate)
III (Tumorzellmasse hoch)	**eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:** ▪ Hämoglobin < 8,5 g/dl ▪ Serumkalzium > 12 mg/dl ▪ ausgedehnte Knochenläsionen im Röntgen-Skelettstatus ▪ hohe Paraproteinkonzentration: – IgG > 7 g/dl – IgA > 5 g/dl – Bence-Jones-Proteinurie > 12 g/24 h	> 20 fokale Läsionen oder „severe diffuse disease“	IIIA 40 (Monate) IIIB 19 (Monate)

Subklassifikation: A = normale Nierenfunktion (Kreatinin < 2 mg/dl), B = gestörte Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg/dl)
* Die Überlebenszeiten dürften heute mit den neuen Wirkstoffen deutlich länger sein

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

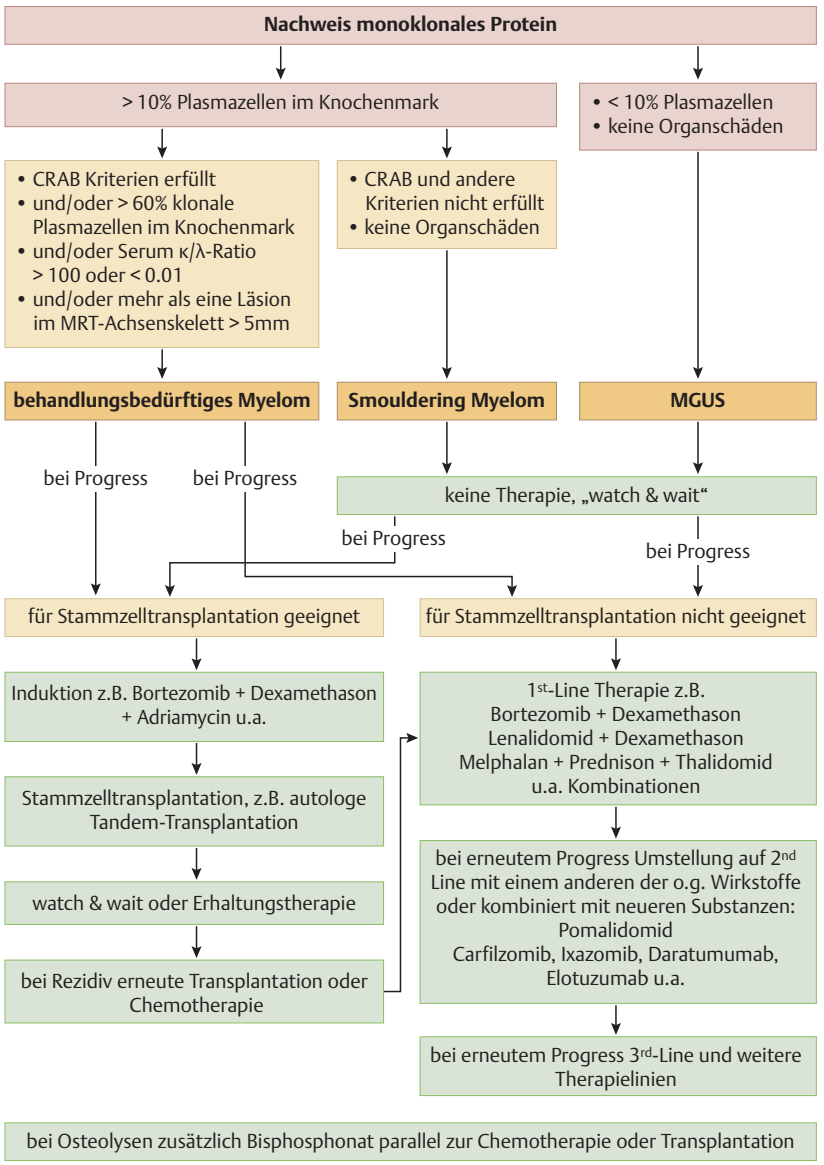
K-4.43 Revised-International Staging System (R-ISS, 2015) des multiplen Myeloms

Stadium	Kriterien	5-Jahres-Überleben*
ISS I	▪ β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/dl Albumin ≥ 3,5 g/dl ▪ LDH nicht erhöht keine Hochrisiko-Mutation [keine del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)]	82 %
ISS II	▪ β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/dl und Albumin < 3,5 g/dl oder β2-Mikroglobulin 3,5–5,5 mg/dl unabhängig vom Albuminwert ▪ LDH nicht erhöht keine Hochrisiko-Mutation [keine del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)]	62 %
ISS III	▪ β2-Mikroglobulin > 5,5 mg/dl oder ▪ LDH erhöht (andere Ursache für LDH-Erhöhung ausgeschlossen) oder ▪ Hochrisiko-Mutation [del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)]	40 %

* Das 5-Jahres-Überleben dürfte mit den neuen Wirkstoffen deutlich besser werden.

K-4.29

K-4.29 Therapeutisches Vorgehen bei multiplem Myelom (Stand Dezember 2017)



MGUS = monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **Immunomodulatory imide drugs (IMiDs, Thalidomid** und seine Analoga **Lenalidomid**, Pomalidomid) haben eine hohe Wirksamkeit beim Myelom. Sie scheinen einerseits die Immunreaktion des Körpers gegen das Myelom zu verändern („immunomodulatory"), andererseits beeinflussen sie die Gefäßversorgung der Myelomzellen (Antiangiogenese).

Proteasomen sind intrazelluläre Organellen, die Proteine abbauen. Wenn Proteasomen blockiert werden, können Tumorzellen nicht mehr wachsen. Myelomzellen reagieren besonders empfindlich auf Proteasomen-Inhibitoren: **Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib**.

Während bei der Behandlung von Lymphomen und anderen Tumorerkrankungen bereits seit vielen Jahren Antikörper eingesetzt werden, wurden beim Myelom erst kürzlich die ersten Immuntherapien zugelassen: Der Antikörper **Daratumumab** richtet sich gegen CD38, **Elotuzumab** gegen das Glykoprotein SLAMF7 (Signalling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7). Beide Strukturen werden auf Myelomzellen stark exprimiert.

Sobald Osteolysen oder eine deutliche Osteoporose vorliegen, sollte zur Prophylaxe ein **Bisphosphonat** gegeben werden (Hemmung der Osteoklasten). Wenn eine Fraktur droht oder bereits eingetreten ist, sind **operative, stabilisierende Maßnahmen** oder eine **Strahlentherapie** notwendig. Besonders gefährdet sind tragende Skelettabschnitte (z. B. Oberschenkel, Becken, Wirbelsäule).

Zur Therapie einer **Hyperkalzämie** sind physiologische Kochsalzlösung, Prednison und Bisphosphonate indiziert, ggf. zusätzlich Calcitonin und Furosemid. Infekte werden antibiotisch behandelt. Bei **Hyperviskositätssyndrom** (S. 1263) wird die Plasmapherese eingesetzt.

Bei allen jüngeren Patienten sollte die Möglichkeit einer **Stammzelltransplantation** geprüft werden. Bei **autologen Transplantationen** leben nach 5 Jahren noch 60–70 % der Patienten. Eine Heilung wird durch autologe Verfahren nicht erreicht. **Allogene Transplantationen** sind mit einer hohen Mortalität assoziiert (Ursache: Komplikationen wie z. B. Infektneigung, Nierenfunktionseinschränkung). Allogene „Mini-Transplantationen" sind auch nach autologer Transplantation noch möglich. Die Indikation kann nur individuell gestellt werden.

Verlauf und Prognose: Mit den neueren Immun- und Chemotherapie-Kombinationen > leben nach 2 Jahren noch 80 % der Patienten. Alle genannten Therapieverfahren erreichen jedoch keine Heilung im eigentlichen Sinne, die Krankheitsprogression wird lediglich verzögert.

Internet-Links: www.myeloma.org, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

Myelome sprechen gut auf sog. IMiDe an (**Thalidomid**, **Lenalidomide** und **Pomalidomide**). Hauptnebenwirkung sind Neuropathie und Thromboseneigung.

Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib sind Wirkstoffe aus der Gruppe der Proteasomen-Inhibitoren mit guter Wirksamkeit beim Myelom.

Daratumumab und **Elotuzumab** sind Wirkstoffe aus der Gruppe der Immunglobuline und richten sich gegen Oberflächenstrukturen auf Myelomzellen.

Bei Osteolysen oder deutlicher Osteoporose gibt man **Bisphosphonate**. Bei Frakturgefahr muss **operativ stabilisiert** werden, ggf. auch **Bestrahlung**.

Therapie der **Hyperkalzämie:** physiol. Kochsalzlösung, Prednison, Bisphosphonate, Calcitonin, Furosemid. Therapie des **Hyperviskositätssyndroms:**Plasmapherese (S. 1263).

Autologe Transplantationsverfahren führen nur zu einer Remissionsverlängerung, nicht zu einer Heilung. Eine **allogene Transplantation** hat ein hohes Mortalitätsrisiko. Neuerdings werden Mini-Transplantationen versucht.

Verlauf und Prognose: Mit den neuen Immun- und Chemotherapien überleben > 80 % der Patienten länger als 2 Jahre, Heilungen können jedoch nicht erreicht werden (dies ist nur bei allogener Transplantation möglich).

► Klinischer Fall. Ein 72-jähriger Patient wird wegen chronischer und zunehmender Rückenschmerzen vom Hausarzt untersucht. Dieser findet eine Anämie (Hb 9,8 g/dl), ein erhöhtes Kreatinin (2,2 mg/dl) und einen M-Gradienten in der Serumelektrophorese. Er weist den Patienten zur Abklärung ein. Das Röntgenbild des Schädels zeigt das typische „Schrotschuss-Bild", das CT-Achsenskelett multiple Lysen der Wirbelsäule. Die Immunfixation findet ein IgA-κ (4200 mg/dl), im Knochenmark sind 60 % Plasmazellen. Der Patient hat ein behandlungsbedürftiges Plasmozytom (CRAB-Kriterien erfüllt). Die nichtsteroidalen Antiphlogistika, die der Patient zuletzt in hohen Dosen und rezeptfrei eingenommen hat, werden abgesetzt sowie Flüssigkeit bilanziert. Dann erhält er einen ersten Therapiezyklus mit Bortezomib und Dexamethason (BD). Die Dosis des Bisphosphonats wird der Nierenfunktion entsprechend reduziert. Die Nierenfunktion erholt sich. Nach 3 Therapiezyklen sind die Schmerzen deutlich gebessert. Der Patient entwickelt jedoch eine leichte Neuropathie in Händen und Füßen. Die Therapie kann jedoch mit leicht reduzierter Dosis fortgesetzt werden.

► Klinischer Fall.

Sonderformen

Hyperviskositätssyndrom (HVS)

Symptomenkomplex, der durch massive Erhöhung der Paraproteine im Plasma, teilweise Aggregation und dadurch bedingten Viskositätsanstieg des Blutes entsteht. Folge ist eine **Mikrozirkulationsstörung**. Ein HVS findet man bei 10–30 % der Patienten mit Morbus Waldenström und bei 3–10 % der Patienten mit Plasmozytom. Ein HVS kann (muss aber nicht) entstehen, wenn die Konzentration von IgG 40 g/l, die von IgA 60 g/l übersteigt. Das IgM bei Morbus Waldenström ist so groß, dass ein HVS schon bei Konzentrationen von 30 g/l entstehen kann. Die Therapie besteht in der **Plasmapherese**, ergänzt durch die Behandlung der Grunderkran

Sonderformen

Hyperviskositätssyndrom (HVS)

Ein HVS kann bei Plasmozytomen oder Morbus Waldenström auftreten. Ein HVS kann entstehen, wenn die Konzentration von IgG > 40 g/l, von IgA > 60 g/l, von IgM > 30 g/l beträgt. Therapie: Senkung der Paraproteinspiegel durch **Plasmapherese** oder Plasmaaustausch. Anschließend muss die Grundkrankheit behandelt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: s. Tab. **K-4.44**.

Klinik: s. Tab. **K-4.44**.

K-4.44 Klinische Manifestation des Hyperviskositätssyndroms

Symptome		Ursache
Allgemeinsymptome	Schwäche, Müdigkeit, Atemnot, Appetitverlust	durch Perfusionsstörung von Lunge, ZNS, Magen-Darm-Trakt
ZNS	Sehstörungen, Schwindel, Hörverlust, Paresen, seltener Krampfanfälle	neurologische Symptome aufgrund der Durchblutungsstörung
kardiovaskuläre Symptome	Herzinsuffizienz, Angina pectoris	Expansion des Plasmavolumens durch Paraprotein
renale Symptome	verminderte Nierenfunktion	Verstopfung der Glomerula-Kapillaren
Blutungsneigung	Nasenbluten, Blutungen der Mundschleimhaut, verlängerte Blutungen nach inadäquatem Trauma, Anämie	▪ Thrombozytenfunktionsstörung (das Paraprotein überzieht die Thrombozytenoberfläche und behindert Rezeptoren) ▪ Interaktion des Paraproteins mit dem regelrechten Ablauf der Fibrinbildung

Weitere Sonderformen

Siehe Tab. **K-4.45**.

Weitere Sonderformen

Weitere Sonderformen des MM sind in Tab. **K-4.45** dargestellt.

K-4.45 Sonderformen des multiplen Myeloms

Erkrankung	Bemerkung
Plasmazell-Leukämie	leukämische Ausschwemmung mit pathologischen Plasmazellen im peripheren Blut (> 2000/µl bzw. > 20 % der Gesamtleukozyten). Der Verlauf ist rasch progredient, die Prognose schlecht.
solitäres ossäres oder extramedulläres Plasmozytom	Manifestation eines solitären Plasmozytoms als isolierter Tumor häufig im HNO-Bereich oder als solitäre Knochenosteolyse. Ein solitäres Plasmozytom wird nach Möglichkeit reseziert und anschließend bestrahlt. Die Prognose ist gut.
POEMS-Syndrom	Seltene Variante des Myeloms mit **P**olyneuropathie, **O**rganomegalie, **E**ndokrinopathie, **m**onoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen (**S**kin).
Schwerketten-Krankheit	▪ γ-Schwerketten-Krankheit: meist Lymphadenopathie und Hepatomegalie ▪ µ-Schwerketten-Krankheit: Plasmazellen und Lymphozyten im Knochenmark (manchmal Bild wie bei CLL) ▪ α-Schwerketten-Krankheit: Variante des MALT-Lymphoms, vergrößerte gastrointestinale Lymphknoten, betroffen sind meist Menschen mediterraner Abstammung.

4.8 Seltene leukozytäre Erkrankungen

4.8.1 Proliferative Erkrankungen der Mastzellen (Mastozytose)

Kutane oder systemische Proliferation von Mastzellen.

Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Die **kutane Mastozytose** ist indolent und verschwindet oft spontan wieder; bei der **systemischen Form** findet man häufig die KIT-D 816V-Mutation. Die indolente Form geht mit Urtikaria, Hautrötung und Bauchkrämpfen einher. Selten ist ein aggressiver Verlauf. Die **Mastzell-Leukämie** verläuft meist rasch progredient.

4.8 Seltene leukozytäre Erkrankungen

4.8.1 Proliferative Erkrankungen der Mastzellen (Mastozytose)

Diese Erkrankungsgruppe ist durch die Proliferation und Akkumulation von Mastzellen in einem oder mehreren Organen gekennzeichnet.

Die **kutane Mastozytose** ist eine indolente Erkrankung, die sich auf die Haut beschränkt und manchmal spontan wieder verschwindet. Bei der **systemischen Mastozytose** findet man häufig die KIT-D 816V-Mutation. Die **Serum-Tryptase** kann als Verlaufsmarker dienen. Es gibt eine indolente Form mit über Jahre stabilen oder nur wenig progredienten Symptomen: Urtikaria pigmentosa, Hautrötungen, Bauchkrämpfe, Hypotonie. Die aggressive systemische Mastozytose ist selten; sie zeigt eine Hepatosplenomegalie, Zytopenie, Skelettläsionen. Bei der **Mastzell-Leukämie** ist der Verlauf ebenfalls rasch progredient, im Blut zirkulieren unreife, blastäre Mastzellen. Seit 2017 steht mit Midostaurin ein neuer Wirkstoff zur Therapie der aggressiven Mastozytose und Mastzell-Leukämie zur Verfügung. Zur weiteren Diagnostik und Therapie sei auf Lehrbücher der Hämatologie verwiesen.

4.8.2 Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH)

Proliferation von Langerhans-Zellen, die sich durch die Expression von S-100, CD1a und **Birbeck-Granula** auszeichnen. Der Auslöser ist unbekannt. BRAF-Mutationen scheinen eine Rolle zu spielen.

4.8.2 Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH)

Die LZH ist eine seltene neoplastische Proliferation von Langerhans-Zellen (Inzidenz 1 : 200 000). Eine ältere synonyme Bezeichnung ist Histiozytosis X. Langerhans-Zellen sind vorwiegend in der Haut lokalisiert und für die Antigenpräsentation der T-Lymphozyten zuständig. Sie sind mit Gewebemakrophagen und dendritischen Zellen verwandt und durch die Expression von S-100, CD1a und den elektronenmikroskopischen Nachweis von **Birbeck-Granula** charakterisiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Der Auslöser ist unbekannt. Bei einigen Patienten finden sich aktivierende BRAF-V600-Mutationen.

Der **klinische Verlauf ist unterschiedlich**, letztlich handelt es sich in allen Fällen um eine Proliferation von Langerhans-Zellen. Die LZH manifestiert sich entweder als **eosinophiles Granulom** in Form pulmonaler Herde (bes. bei Rauchern) oder solitärer Osteolysen (bevorzugt im Kiefer, nicht heilende Zahnextraktionswunden, meist ältere Kinder oder Erwachsene) oder als **Hand-Schüller-Christian-Erkrankung** (multifokaler Befall eines Organsystems, meist Kinder) mit der typischen Trias: Osteolysen (insbesondere Schädelosteolysen), Exophthalmus und Diabetes insipidus. Bei der rasch progredienten **Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung**, die meist bei Kleinkindern zwischen 1 und 4 Jahren auftritt, sind **mehrere Organe** befallen (Knochen, Haut, Leber, Lunge, etc.). Es gibt aber auch Verläufe, bei denen der Krankheitsprogress über viele Jahre bis Jahrzehnte stabil ist und nur wenige Beschwerden verursacht. Lokalisierte Erkrankungen werden reseziert und bestrahlt, bei rascher systemischer Progression muss mit Zytostatika behandelt werden. Der neue BRAF-Inhibitor Vemurafenib scheint bei Patienten mit BRAF-Mutation wirksam zu sein. Die Therapieentscheidung ist immer individuell zu treffen. Näheres s. Lehrbücher der Hämatologie.

Die LZH manifestiert sich in Form solitärer Osteolysen (**eosinophiles Granulom**), multifokaler Läsionen in einem Organ (z. B. Schädelosteolysen, Exophthalmus, Diabetes insipidus = **Hand-Schüller-Christian-Erkrankung**) oder als multifokaler Befall mehrer Organsysteme (**Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung**). Lokalisierte Läsionen werden reseziert oder bestrahlt. Der rasch progrediente systemische Befall erfordert eine Zytostatikabehandlung.

4.8.3 Castleman-Erkrankung

▶ Synonym. Castleman-Lymphom, angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie

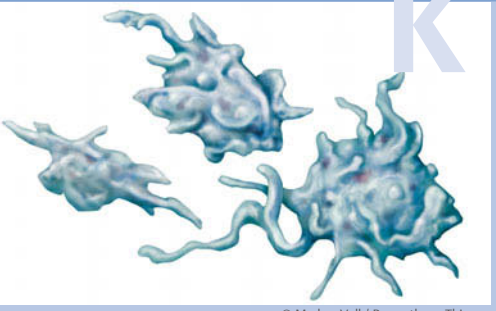
Die Castleman-Erkrankung ist durch eine Vergrößerung mediastinaler und zervikaler, weniger häufig auch anderer Lympknotenstationen und der Milz gekennzeichnet. Ursächlich scheinen eine Infektion mit Humanem Herpesvirus 8 (HHV 8) und eine vermehrte Sekretion von IL-6 eine Rolle zu spielen. B-Symptome, eine Erhöhung der Gammaglobuline und der BSG sind häufig. Die Diagnose ergibt sich aus der charakteristischen Histologie. Singuläre Läsionen werden reseziert, bei multizentrischer, systemischer Manifestation wird **Siltuximab**, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-6, eingesetzt.

4.8.3 Castleman-Erkrankung

▶ Synonym.

Charakteristisch ist eine Vergrößerung mediastinaler und zervikaler, weniger häufig auch anderer Lympknotenstationen und der Milz. Häufig sind B-Symptome, eine Erhöhung der Gammaglobuline und der BSG. Die Diagnose ergibt sich aus der charakteristischen Histologie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Markus Voll / Prometheus Thieme

5 Erkrankungen der Thrombozyten

5.1 Grundlagen 1266
5.2 Thrombozytopenien 1266
5.3 Thrombozytose 1276

5.1 Grundlagen

Man unterscheidet **qualitative** Thrombozytenstörungen (Thrombozytopathie = Plättchenfunktionsstörung) von **quantitativen** (Thrombozytose oder Thrombozytopenie). Bei einigen Erkrankungen liegen beide kombiniert vor (z. B. verminderte Thrombozytenzahl und gestörte Thrombozytenfunktion bei Bernard-Soulier-Syndrom).
Die mittlere Lebensdauer von im Blut zirkulierenden Thrombozyten beträgt ca. 10 Tage. Zu weiteren Grundlagen s. Thrombozyten (S. 1155). Thrombozyten werden von den Megakaryozyten im Knochenmark gebildet und in der Milz und Leber wieder abgebaut.

5.2 Thrombozytopenien

Thrombozytopenien sind nach Medikamenten die häufigste Ursache einer erhöhten Blutungsneigung und resultieren entweder aus eine Bildungsstörung im Knochenmark (KM) oder einem erhöhten peripheren Verbrauch.

Einteilung: Die Einteilung der Thrombozytopenien in Schweregrade wurde ursprünglich für die Beurteilung von Medikamenten – z. B. Chemotherapienebenwirkungen – entwickelt, hat sich dann aber auch für die Graduierung primärer Thrombozytopenien etabliert. Man unterscheidet:

- **normal**: ≥ 150 000 Thrombozyten /µl
- **leicht (°1)**: 75 000–99 000/µl
- **mittel (°2)**: 50 000–74 000/µl
- **schwer (°3)**: 25 000–49 000/µl
- **sehr schwer (°4)**: < 25 000/µl

Thrombozytopenien zwischen 100 000 und 150 000/µl haben keinen Schweregrad da sie in der Regel keiner Therapie bedürfen.
Zur Einteilung der Blutungsgrade siehe Tab. **K-5.1**.

Klinik: Die typischen Blutungssymptome einer Thrombozytopenie sind punktförmige, nicht erhabene, d. h. mit geschlossenen Augen nicht tastbare Blutungen, meist an den abhängigen Körperpartien (Beinen) (Abb. **K-5.1**). Bei Druck (Blutdruckmessung) können sie auch an den Armen auftreten. Mundschleimhaut- und Nasenschleimhautblutungen sind ebenfalls häufig. Bei schweren Thrombozytopenien können auch Blutungen in **parenchymatöse Organe** und **intrakranial** auf. Tastbare punktförmige Blutungen sprechen eher für eine Vaskulitis, großflächige Hämatome (**Sugillationen**) und Gelenkblutungen eher für eine plasmatische Gerinnungsstörung.

K-5.1 Hämorrhagische Diathese bei Thrombozytopenie



(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme, 2017)

5.1 Grundlagen

Es können **qualitative** oder **quantitative** Defekte vorliegen.

Thrombozyten werden im Knochenmark gebildet, zirkulieren ca. 10 Tage im Blut und werden in der Milz und Leber wieder abgebaut.

5.2 Thrombozytopenien

Thrombozytopenien sind nach medikamentös ausgelösten Hämorrhagien die häufigste Ursache einer Blutungsneigung.

Einteilung: Man unterscheidet: **leichte** (75–9000 /µl), **mittelschwere** (50 000–74 000 /µl), **schwere** (25–49 000 /µl) und **sehr schwere** (< 25 000/µl) Thrombozytopenien.

Klinik: Alle Formen imponieren durch **petechiale Blutungen** und **Purpura** an Haut und Schleimhäuten (Abb. **K-5.1**). Bei sehr schweren Thrombozytopenien treten Blutungen auch in den inneren Organen und intrakranial auf.

K-5.1

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-5.1 Schweregrade von Blutungen nach WHO

WHO Blutungsgrade	Definition
0	keine Blutungszeichen
I	▪ Petechien ▪ kleine Hämatome, Ekchymosen (< 10 cm) ▪ Schleimhautblutungen (Mund, Nase) ▪ Epistaxis (< 1 Std. Dauer, keine ärztliche Intervention notwendig) ▪ subkonjunktivale Blutungen ▪ vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, nicht mehr als 2 Binden / Tag notwendig)
II (nicht transfusionspflichtig)	▪ Hämatome, Ekchymosen (> 10 cm) ▪ Epistaxis (> 1 Std. Dauer oder Tamponade notwendig) ▪ retinale Blutungen ohne Visusverminderung ▪ vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, mehr als 2 Binden / Tag notwendig) ▪ Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie ▪ Blutungen aus Punktionsstellen ▪ Blutungen in Muskel und Gelenke
III (transfusionspflichtig)	▪ Epistaxis ▪ Schleimhautblutungen (Mund, Nase) ▪ vaginale Blutungen ▪ Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie ▪ Blutungen aus Punktionsstellen ▪ Blutungen in Muskel und Gelenke
IV	▪ retinale Blutungen mit Visusverminderung ▪ ZNS Blutungen ▪ andere Organblutungen, die die Funktion der betroffenen Organe (Gelenke, Muskulatur, Niere, Lunge, etc.) gefährden ▪ letale Blutungen

Ursachen: Zu den wichtigsten Ursachen s. Tab. **K-5.2**.

Ursachen: s. Tab. **K-5.2**.

K-5.2 Ursachen der Thrombozytopenien

Ursachen/Beispiele	
Verminderte Thrombozytenbildung durch Schädigung oder Dysfunktion der Megakaryozyten im Knochenmark (aplastische Störung)	
▪ **kongenital**	▪ Makrothrombozytopenien (MYH9-Thrombozytopenien), Bernard-Soulier-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom (hier meist Kombination aus verminderter Bildung und Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten), bzgl. weiterer seltenere hereditärer Thrombozytopenien siehe Lehrbücher der Hämatologie.
▪ **erworben**	▪ Schädigung des Knochenmarks (Medikamente, Alkohol, Zytostatika, u. a.)
	▪ Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks (hämatologische Neoplasien, seltener solide Tumoren)
	▪ Myelofibrose
	▪ Myelodysplastische Syndrome
	▪ Knochenmarkshypo-/aplasie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
	▪ schwerer Vitaminmangel, selten schwerster Eisenmangel
	▪ auch bei der Immunthrombozytopenie kann die Thrombozytenbildung im Knochenmark gestört sein, wenn sich die fehlgesteuerte Immunreaktion gegen die Megakaryozyten im Knochenmark wendet.
vermehrter Thromobzytenabbau	
immunologisch bedingt, durch Antikörper gegen Thrombozyten	
▪ **primäre Immunthrombozytopenie**	▪ keine auslösende Ursache erkennbar
▪ **sekundäre Immunthrombozytopenie**	▪ medikamentös induzierte Immunreaktion ▪ Autoimmunerkrankungen (SLE, Rheumatoide Arthritis, u. a.) ▪ Antiphospholipid-Syndrom ▪ Immundefizienz-Syndromen (variables Immundefektsyndrom [Common Variable Immunodeficiency], Autoimmun Lymphoproliferatives Syndrom [Canale-Smith-Syndrom], Wiskott-Aldrich-Syndrom) ▪ Evans-Syndrom (u. a. bei Lymphomerkrankungen z. B. CLL) ▪ Hepatitis, HIV, u. a. virale Infektionen ▪ nach Impfungen (z. B. Masern-Röteln-

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-5.2 Ursachen der Thrombozytopenien (Fortsetzung)

Ursachen/Beispiele
weitere immunologische Thrombozytopenien mit vermehrtem Verbrauch (aber traditionell nicht als ITP bezeichnet)
▪ Heparin-induzierte Thrombozytopenie ▪ Thrombozytopenie nach GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe ▪ Posttransfusionelle Purpura ▪ Schwangerschafts-assoziierte Thrombozytopenie ▪ neonatale Alloimmunthrombozytopenie
weitere Thrombozytopenien mit erhöhtem peripheren Umsatz (nicht immunologisch)
▪ Mikroangiopathische Hämolytische Anämien (TTP, HUS). ▪ Verbrauchskoagulopathie ▪ Von Willebrand Syndrom Typ IIb ▪ Massive Lungenembolie ▪ Grosse Hämangiome
Andere Thrombozytopenien
▪ Pseudothrombozytopenie (EDTA-Thrombozytopenie) ▪ Thrombozytenverlust bei massiver Blutung ▪ Thrombozytopenie bei schweren Infektionen ▪ Thrombozytopenie bei Milzvergrößerung ▪ Mischform: alkoholtoxische Thrombozytopenie (1) verminderte Thrombozytensynthese im Knochenmark durch toxische Wirkung des Alkohols auf das Knochenmark und (2) verminderte Thrombopoetinbildung in der geschädigten Leber, (3) gesteigerter Thrombozytenabbau in der bei Leberzirrhose vergrößerten Milz

Differenzialdiagnose: EDTA-Thrombozytopenie: Die EDTA-Thrombozytopenie ist die häufigste Thrombozytopenie überhaupt, stellt aber ein reines in-vitro Phänomen dar. Im Patienten ist die Thromboyztenzahl normal.

Wichtigste Differenzialdiagnose: EDTA-Thrombozytopenie (Pseudothrombozytopenie): Die häufigste Thrombozytopenie überhaupt und die wichtigste Differenzialdiagnose aller Thrombozytopenien ist die sog. **EDTA-Thrombozytopenie**. Häufigkeit: 1–5‰ aller Blutproben. Sie ist eigentlich keine „wirkliche" Thrombozytopenie, sondern ein reines in-vitro-Phänomen, ausgelöst durch das Antikoagulans EDTA. In Wirklichkeit hat der Patient eine völlig normale Thrombozytenzahl.
Man vermutet, dass durch die EDTA-bedingte starke Absenkung der Kalziumkonzentration in der Probe antigene Strukturen auf Thrombozyten freigelegt und für präformierte, sonst klinisch irrelevante Antikörper zugänglich werden. Auch eine Änderung der Oberflächenladung der Thrombozyten scheint eine Rolle zu spielen. Im Endeffekt kommt es zur Verklumpung der Thromboyzten untereinander und z. T. auch zur Agglutination mit Granulozyten. Die Thrombozytenzahl ist im EDTA-Röhrchen „**falsch-niedrig**". Eine Bestimmung der Thrombozytenzahl in Zitrat, Heparin oder einem anderen Antikoagulans zeigt normale Werte. Die EDTA-Thrombozytopenie ist keine Krankheit, die Patienten haben keine Blutungsneigung.

5.2.1 Hereditäre Thrombozytopenien

MYH9 assoziierte Makrothrombozytopenien beruhen auf Punktmutationen im MYH9-Gen, die autosomal-dominant vererbt werden.

Bernard-Soulier-Syndrom: autosomal-rezessive Makrothrombozytopenie durch Fehlen des Glykprotein-Ib-V-IX Rezeptors.

Wiskott-Aldrich-Syndrom und **X-chromosomale Thrombozytopenie:** X-chromosomal-rezessive Erkrankung mit Thrombozytopenie, Blutungsneigung, erhöhter Infektanfälligkeit und schweren Ekzemen.

5.2.1 Hereditäre Thrombozytopenien

MYH9 assoziierte Makrothrombozytopenienberuhen auf Punktmutationen im MYH9-Gen (kodiert die schwere Kette eines sog. Nicht-Muskel-Myosins). Sie werden autosomal-dominant vererbt. Im Mikroskop sieht man große Thrombozyten. Typisch sind auch Leukozyten-Einschlusskörper. Man unterscheidet verschiedene Untertypen (May-Hegglin-Anomalie, Sebastian-Syndrom, Fechtner-Syndrom, Epstein-Syndrom, s. Lehrbücher der Hämatologie). Für die May-Hegglin Anomie wird eine Prävalenz von 1:250 000 vermutet.
Das **Bernard-Soulier-Syndrom** ist ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt oder Mangel des Glykoprotein-Ib-V-IX Komplexes. Das ist der wichtigste Thrombozytenrezeptor für von Willebrand Faktor. Ursächlich sind Mutationen in den zugrundeliegenden Genen. Typisch ist neben der Blutungsneigung ebenfalls eine Makrothrombozytopenie (DD: MYH9-Defekt). In der Aggregometrie ist die Ristocetin-Aggregation (S. 1299) vermindert. Beweisend ist der Nachweis des Gp-Ib/V/IX-Mangels in der Durchflusszytometrie oder der genetische Mutationsnachweis. Prävelenz: 1:1 Mio.
Mutationen im Wiskott-Aldrich-Gen (WAS-Gen) auf dem X-Chromosom führen zu einer gestörten Aktinbildung im Megakaryozyten wodurch die Thrombozytopoese vermindert ist. Das **Wiskott-Aldrich-Syndrom** wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. Nur Männer sind betroffen. Typisch sind Immundefizienz (erhöhte Infektanfällig-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

keit), Autoimmunreaktionen (Ekzeme) und eine schwere Thrombozytopenie mit typischerweise kleinen Thrombozyten. Bei einigen Patienten ist die Immundefizienz klinisch nicht ausgeprägt und nur die Thrombozytopenie steht im Vordergrund: **X-chromosomalen Thrombozytopenie.** Inzidenz WAS: 1:100 000 bis 1:250 000 männl. Kinder.
Für weitere, seltenere hereditäre Thrombozytopenien siehe Lehrbücher der Hämatologie.

Therapie: Eine ursächliche Behandlung hereditärer Thrombozytopenien ist bisher nicht möglich. Da man nicht täglich Thrombozytenkonzentrate substituieren kann ist die Gabe nur bei Blutungen erforderlich. Bei einigen angeborenen Formen (May-Hegglin-Anomalie) werden neuerdings Thrombopoetinrezeptor-Agonisten gegeben („off label").

Therapie: Eine ursächliche Behandlung gibt es nicht. Substitution von Thrombozyten bei Blutungen.

5.2.2 Erworbene Thrombozytopenien

5.2.2 Erworbene Thrombozytopenien

Allgemeines

Ätiologie: Ursachen sind entweder eine Schädigung der Megakaryozyten im Knochenmark oder ein gesteigerter Thrombozytenumsatz in der Peripherie oder beides (Tab. **K-5.2**). Je nach Auslöser kann die Thrombozytopenie akut oder schleichend entstehen, z. T. schon lange, bevor die auslösende Erkrankung erkannt wird. Deshalb sollte man bei jeder persistierenden Thrombozytopenie eine differenzialdiagnostische Abklärung veranlassen.

Allgemeines

Ätiologie: Ursachen sind eine Schädigung der Megakaryozytose im Knochenmark oder ein gesteigerter peripherer Thrombozytenumsatz (Tab. **K-5.2**).

Pathogenese: Medikamentös induzierte Thrombozytopenien führen meist innerhalb weniger Tage zu einem raschen und tiefen Abfall der Thrombozytenzahl. Zahlreiche Medikamente können eine akute oder chronische Thrombozytopenie auslösen (Tab. **L-3.2**). Die **infektbedingte** Thrombozytopenie wird über toxische Substanzen (z. B. Phospholipde und Lipoproteine) von bakteriellen und viralen Zellbestandteilen hervorgerufen. **Immunologisch** induzierte Thrombozytopenie im Rahmen von Autoimmunerkrankungen verlaufen sowohl akut-symptomatisch als auch schleichend und oligo-/asymptomatisch.

Pathogenese: Medikamentös-toxische Thromobzytopenien zeigen meist einen raschen Abfall der Thrombozytenzahl (Tab. **L-3.2**), ebenso **infektbedingte** Formen. **Immunologische** Thrombozytopenien verlaufen sowohl akut als auch schleichend.

Klinik: Das klinische Bild hängt u. a. vom Schweregrad der Thrombozytopenie ab. Bei > 50 000 Thrombozyten/µl haben die Patienten verstärkte Blutungen eigentlich nur bei Traumen. Wenn die Werte unter 50 000 abfallen (Thrombozytopenie °3–4; Tab. **K-5.1**) kann es auch zu spontanen Blutungen kommen. Typisch sind **petechiale, „flohstichartige" Blutungen** an den unteren Extremitäten. Bei Werten unter 25 000 (°4) können **gastrointestinale** oder **intrazerebrale Blutungen** hinzukommen. Es gibt aber auch Patienten mit schwerer Thromboyztopenie, die nur minimal bluten und umgekehrt.

Klinik: Petechiale, flohstichartige Blutungen an Schleimhäuten und Integument in der Regel nur bei **Thrombozytenwerten < 50 000/µl,** bei **< 25 000/µl** erhöhtes Risiko für **gastrointestinale** und/oder **intrazerebrale Blutungen**.

Diagnostik:

Diagnostik:

► Merke. Eine penible **Anamnese** auch bezüglich nur gelegentlich eingenommener **Medikamente**, Phytotherapeutika und anderer Substanzen mit Feststellung der Inhaltsstoffe, eine **Infektanamnese** und die Frage nach allen **Vorerkrankungen** (inkl. HIV) **inkl. familiären Erkrankungen** ist der erste und wichtigste Punkt bei der Abklärung einer Thrombozytopenie.

► Merke.

Eine mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs ist **bei jeder Thrombozytopenie obligat**. Neben Zahl und Form der Thrombozyten beurteilt man Leukozyten (Leukozytose, Leukopenie, Blasten) und Erythrozyten (Schistozyten bei TTP). Leber- und Nierenwerte, sowie die üblichen Gerinnungsparameter (aPTT, INR, Fibrinogen) sollten ebenfalls bestimmt werden.

Wichtigstes diagnostisches Instrument neben Anamnese und körperlicher Untersuchung ist die mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs.

Differenzialdiagnose:

Differenzialdiagnose:

► Merke. Entscheidend ist die Abgrenzung der **Thrombozytopenie** von einer **Verbrauchskoagulopathie** und einer **Heparin-induzierten Thrombozytopenie**. Bei der Verbrauchskoagulopathie stehen Veränderungen der Gerinnungsfaktoren im Vordergrund. Bei Heparin in der Anamnese muss immer eine Heparin-induzierten Thrombozytopenie ausgeschlossen werden.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Nierenerkrankungen führen zu einer toxischen Schädigung der Knochenmarksreifung. Bei **Splenomegalie** ist ein erhöhter Thrombozytenabbau für die Thrombozytopenie verantwortlich. Bei **Leberzirrhose** ist neben dem Hypersplenismus eine DIC die Ursache einer Thrombozytopenie.
Therapie: Thrombozytenkonzentrate sollten nur bei schwerer Thrombozytopenie mit klinisch relevanten Blutungen gegeben werden.

Septische Zustände und **Nierenerkrankungen** führen zu einer toxischen Schädigung der Knochenmarksreifung, eine **Splenomegalie** zu einem vermehrten Thrombozytenabbau. Bei **Leberzirrhose** sind neben dem sekundären Hypersplenismus auch die verminderte Synthese von Thrombopoetin in der Leber ursächlich. Ein Vitamin-B_{12}- und Folsäuremangel kann die Megakaryopoese stören.

Therapie: Die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt die Gabe von Thrombozytenkonzentraten nur bei **klinisch relevanten** Blutungen (°3, °4, s. Tab. **K-5.1**). Bezüglich prophylaktischer Thrombozytentransfusionen bei nicht-blutenden Patienten kommen je nach Grunderkrankung und Risikofaktoren (Fieber, Infektionen, Begleitmedikation, frühere Blutungen, etc.) unterschiedliche Transfusionstrigger zur Anwendung (Gabe von Thrombozyten bei Unterschreitung von 5 000, 10 000 oder 20 000 Thrombozyten/µl).

Häufiger Fehler: Substitution von Thrombozyten bei Werten über 20 000 /µl (Cave: HLA-Antikörperbildung gegen Thrombozyten!).

Häufiger Fehler: Substitution von Thrombozyten bei Werten über 20 000 /µl und ohne, dass der Patient klinisch relevant blutet. Hierdurch kann die Ausbildung von **HLA-Antikörpern** gegen Thrombozyten induziert werden und im Falle einer schweren Blutung wirken dann Thrombozytenkonzentrate nicht mehr.

▶ Exkurs.

▶ Exkurs. **Thrombozytenkonzentrat**: „Pool-Konzentrate" enthalten Thrombozyten von 4–6 Spendern während „Apherese-Konzentrate" von nur einem Spender gewonnen werden. Letztere sollten eigentlich nur bei vorheriger Sensibilisierung des Empfängers gegen Thrombozytenantigene eingesetzt werden. Thrombozyten sollten maximal 5 Tage gelagert werden, je kürzer desto besser. Ein Konzentrat hat ca. 250 ml Volumen und enthält die Thrombozyten aus 500 ml Blut. Unter optimalen Bedingungen erhöht ein Thrombozytenkonzentrat die Thrombozytenzahl des Empfängers um 10–20 000 /µl (die „Recovery" ist bei Splenomegalie, Butungen, Infektionen, DIV, Immunthrombozytopenien häufig geringer).

Immunthrombozytopenie (ITP)

Immunthrombozytopenie (ITP)

▶ Synonym.

▶ Synonym. Morbus Werlhof

Früher stand das Akronym ITP für „Idiopathische Thrombozytopenische Purpura". Da man heute weiß, dass die ITP nicht idiopathisch, sondern immunologisch bedingt ist und weil nicht alle Patienten eine Purpura entwickeln, spricht man besser von Immunthrombozytopenie.

Ätiopathogenese: Die ITP ist Autoimmunreaktion, die sich gegen Thrombozyten und z. T. auch Megakaryozyten richtet. Bei **Kindern** finden sich häufig Infekte in der Anamnese, bei **Erwachsenen** ist der Auslöser meist nicht eruierbar. Seltenere Auslöser sind Medikamente, Autoimmunerkrankungen oder Lymphome.

Ätiopathogenese: Das Immunsystem bildet Antikörper, die sich gegen Thrombozytenoberflächenproteine (häufig die Glykoproteine Ib-V-IX oder GP IIb/IIIa) richten und deren Abbau in Leber und Milz beschleunigen. Die Antikörper können auch die Megakaryozyten im Knochenmark schädigen, sodass neben den verstärkten Abbau eine verminderte Neubildung tritt. Neuerdings weiß man, dass das die Neubildung anregende Hormon Thrombopoetin bei der ITP zwar reaktiv erhöht ist, aber nicht so hoch, wie es dem Thrombozytenmangel eigentlich entsprechen würde. Man spricht von einem **relativen Thrombopoetinmangel**. Für Einzelheiten siehe Lehrbücher der Hämatologie.
Was den Immunprozess initial in Gang setzt, ist unbekannt. Bei Kindern geht der ITP meist eine **Infektionserkrankung** voraus, z. B. Infekte der oberen Luftwege. Auch Impfungen (Masern-Röteln-Mumps) können, wenn auch wesentlich seltener, eine ITP auslösen. Andere Ursachen sind Medikamente, Infekte (HIV, Hepatitis B), Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, Rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom), hämatologische Erkrankungen (Lymphome, CLL), paraneoplastisch bei Tumoren.

Inzidenz und Klinik: Inzidenz 0,2–0,4 : 10 000/Jahr. Bei der akuten ITP entstehen plötzlich Petechien, Hämatome, Epistaxis. Zum Glück trreten selten schwere Blutungen auf. Bei der chronischen ITP ist der Verlauf häufig oligo- oder gar asymptomatisch.

Inzidenz und Klinik: Bei Kindern und bei Erwachsenen liegt die Inzidenz zwischen 0,2 und 0,4 Neuerkrankungen pro 10 000/Jahr. Die Prävalenz bei Erwachsenen bei 0,9–2,6 : 10 000. Die Prävalenz bei Kindern ist mit 0,4–0,5 : 10 000 geringer als bei Erwachsenen, weil die pädiatrische ITP seltener chronisch wird.
Man unterscheidet einen **akuten** und einen **chronischen** Verlauf. Bei Kindern verläuft die ITP meist akut und beginnt nicht selten nach einem Infekt, bei Erwachsenen ist der Verlauf eher chronisch.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei der **akuten Verlaufsform** fallen plötzlich Petechien an den Beinen und am Stamm, Hämatome, Purpura, Nasenbluten, verstärkte Regelblutung sowie Schleimhautblutungen auf. Bei schwereren Thrombozytopenien kommt es auch zu Hämaturie, gastrointestinalen oder intrazerebralen Blutungen, (< 1 % aller Patienten, häufiger nach dem 60. Lebensjahr), nur sehr selten zum Tod. Bei der **chronischen Verlaufsform** berichten die Patienten eine seit längerer Zeit bestehende Hämatomneigung oder sie sind völlig asymptomatisch und die Thrombozytopenie ist ein Zufallsbefund im Rahmen anderer Untersuchungen.

Diagnostik: Ganz wichtig ist die **gezielte Anamnese** nach Medikamenten, nicht verschreibungspflichtigen Wirkstoffen (Vitamine, Homöopathika) und Toxinen (Alkohol!, Drogen), die eine Thrombozytopenie auslösen können. Dazu kommt die Familienananmnese und die körperliche Untersuchung. Nicht typisch für eine ITP wären tastbare Lymphknoten, eine vergrößerte Milz, große Hämatome (Sugillationen) oder Gelenkblutungen.

Diagnostik: Immer ausführliche Anamnese (Medikamente, Homöopathika, Alkohol). Die körperliche Untersuchung ist bis auf die Blutungszeichen unauffällig. Für die Diagnose reicht der Blutausstrich: Thrombozytopenie bei normalen Erythro- und Leukozyten. Eine Knochenmarkpunktion ist nur bei atypischen Befunden indiziert.

Der charkteristische Laborbefund ist die Thrombozytopenie, bei normalen Erythrozyten und Leukozyten. Außerdem sollte immer ein Blutausstrich mikroskopisch begutachtet werden (differenzialdiagnostischer Ausschluss angeborener Thrombozytopenien, TTP, s. u.). Eine Knochenmarkpunktion ist in der Regel zur Diagnosestellung nicht notwendig, nur bei atypischen Befunden: Organvergrößerung, Lymphknotenschwellung, Gelenk- oder Knochenschmerzen, wenn weitere pathologische Laborwerte vorliegen: erhöhtes MCV, Anämie, Granulozytopenie, pathologische Leber- und Nierenwerte. Bei älteren Patienten wird auch bei unauffälligen Befunden die Punktion empfohlen, da sie häufiger von Differenzialdiagnosen (Myelodysplastische Syndrome, Lymphome, etc.) betroffen sind. Das Knochenmark zeigt im typischen Fall eine Vermehrung jugendlicher Megakaryozyten.

Wichtig: Da eine HIV-Erkrankung initial nur mit einer Thrombozytopenie beginnen kann, sollten Risikofaktoren erfragt und eine HIV-Testung angeboten werden.

Therapie und Prognose: Während man früher grundsätzlich immer bei < 20 000 Thrombozyten/µl zur Behandlung geraten hat, sind diese Thrombozytenschwellenwerte heute verlassen worden. Man richtet sich danach, ob es eine pädiatrische oder Erwachsenen-ITP ist, nach der Krankheitsphase und nach der Blutungsneigung.

Therapie und Prognose: Bei Kindern meist akuter Verlauf und in 80 % der Fälle spontane Ausheilung. Bei Erwachsenen häufig chronischer Verlauf, in 80 % keine Spontanheilung.

Die pädiatrische ITP verläuft meist akut, ist aber in der Regel selbstlimitierend und heilt bei 80 % der Kinder innerhalb weniger Monate von selber aus. Auf eine Therapie wird häufig und selbst bei niedrigsten Werten verzichtet. Eine Behandlung ist nur notwendig, wenn die Kinder **klinisch relevant** bluten (meist bei Blutungen °3–°4, Tab. **K-5.1**).

Bei Erwachsenen verläuft die ITP in 80 % der Fälle chronisch und oligo- oder asymptomatisch. Nach der Erkrankungsdauer unterscheidet man 3 Krankheitsphasen mit unterschiedlichen Therapiezielen:

- **Neudiagnostizierte ITP**:
  - erste 3 Monate der Erkrankung
  - Therapieziel: Heilung unter Inkaufnahme von stark belastenden Nebenwirkungen (z. B. durch Kortikosteroide)
- **Persistierende ITP**:
  - 4.–12. Monat
  - Therapieziel: Heilung, wegen des längeren Verlaufes aber nicht mehr unter Inkaufnahme stark belastender Nebenwirkungen
- **Chronische ITP**:
  - nach dem 12. Monat
  - Heilung unwahrscheinlich; die Beschwerden durch die ITP müssen gegen die Nebenwirkungen evtl. Therapien abgewogen werden.

Die Therapieoptionen beruhen auf der Suppression des Immunsystems (Kortikosteroide, Rituximab, Azathioprin, Cyclophosphamid), der Hemmung der Phagozytose (i. v. Immunglobuline) oder der Steigerung der Thrombozytopoese (Romiplostim, Eltrombopag) (Tab. **K-5.3**).

Neudiagnostizierte ITP: Ein Behandlungsversuch mit Steroiden ist in dieser frühen Phase immer gerechtfertigt, wenn die Thrombozyten niedrig sind (z. B. < 50 000/µl). Ziel ist es eine Heilung zu erreichen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Persistierende ITP: Wenn keine dauerhafte Heilung erreicht wird oder bei einem Rezidiv der Thrombozytopenie nach Steroiden wird in der Regel ein Thrombopoetinrezeptor-Agonist (Romiplostim, Eltrombopag) angeboten. Ein Therapieverzicht wäre bei niedrigen Thrombozyten aber fehlender klinisch relevanter Blutungsneigung auch möglich, wenn der Patient dies wünscht.
Bei **chronischer ITP** wird man 3.-Linien Therapien anbieten, z. B. Rituximab (off-label), die Splenektomie, Azathioprin, Cyclophosphamid u. a.). Da Patienten mit chronischer ITP oft nur wenig bluten ist auch hier ein Therapieverzicht selbst bei sehr niedrigen Thrombozytenwerten unter 20 000/µl kein Behandlungsfehler.

K-5.3

K-5.3 Medikamentöse Therapie der Immunthrombozytopenie

Wirkstoff	Dosierung
Kortikosteroide bei Erwachsenen (Dosierung bei Kindern siehe Lehrbücher Pädiatrie)	
Predniso(lo)n	1–2 mg/kg/Tag p. o. oder i. v. für 1–2 Wochen, bei Therapieansprache wöchentliche Dosisreduktion in 10 mg-Schritten bis eine Dosis von 0,5 mg/kg/Tag erreicht wird. Danach Dosisreduktion um 5 mg pro Woche.
Methylprednisolon	125–1000 mg i. v. während 1–5 Tagen (gefolgt von Prednison 1 mg/kg/Tag per os und anschließend Dosisreduktion um 5 mg pro Woche)
Dexamethason	40 mg p. o. tgl. x 4 Tage, 4–6 Zyklen alle 14–28 Tage
Weitere Wirkstoffe	
Romiplostim	1–10 µg/kg s. c. 1 x pro Woche, Dauertherapie
Eltrombopag	25–75 mg p. o. tgl., Dauertherapie
i. v. Immunglobuline	0,4–1 g/kg/Tag, bei fehlender Ansprache kann diese Dosis einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden
Azathioprin	1–3 mg/kg p. o. tgl., kein frühes Ansprechen, z. T. erst nach Monaten
Rituximab (off label)	375 mg/m² 1 x pro Woche i. v. für 4 Wochen
Cyclophosphamid	1–2 mg/kg p. o. tgl

Kortikosteroide sind für eine kurzfristige Therapie gut geeigente, aufgrund ihrer Nebenwirkungen bei längerer Therapiedauer aber extrem belastend. Ein häufiger Fehler ist immer noch die wiederholte und z. T. hochdosierte Steroidbehandlung über viele Wochen. **Immunglobuline** erreichen keine Heilung. Sie werden als Notfalltherapie bei bedrohlichen Blutungen, zur schnellen Steigerung der Thrombozytenzahl eingesetzt. Die **Splenektomie** erreicht bei ca. ⅔ der Patienten eine dauerhafte Remission. Dennoch sollte sie nur nach dem 12.–24. Monat angeboten werden, weil bis dahin noch Spontanremissionen auftreten können. Sie ist auch nur notwendig, wenn die ITP therapeutisch nicht beherrscht werden kann und wenn die Patienten unter häufigen Blutungen leiden. Bei asymptomatischen Patienten wäre auch eine „watch&wait"-Strategie vertretbar. An **Impfung denken**, wenn sich der Patient zur Splenektomie entscheidet (Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus infl.) und möglichst nicht weniger als 2 Wochen vor Splenektomie impfen.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Eine 24-jährige, gerade approbierte Ärztin kommt zum Hämatologen, weil ihr „flohstichartige" Blutungen an den Beinen aufgefallen sind. Sie hat selber ihr Blutbild bestimmen lassen. Das zeigt 15 000 Thrombozyten/µl, Leuko- und Erythrozyten sind unauffällig. Unter der Therapie mit Dexamethason steigt die Thrombozytenzahl zwar kurzzeitig in den Normbereich, fällt aber nach 1–2 Wochen wieder ab. 3 Zyklen Dexamethason erreichen keine dauerhafte Besserung. Mit einem Thrombopoetinrezeptor-Agonisten gelingt dies schließlich. Die Thrombozytenzahl liegt unter Dauertherapie mit diesen Medikamenten zwischen 50 000 und 100 000/µl und die Frau hat keine Blutungen mehr. 6 Jahre später, sie hat immer noch ihre ITP und braucht immer noch einen Thrombopoetinrezeptor-Agonisten, kommt sie wieder zur Vorstellung. Sie hat ihren Facharzt gemacht und möchte jetzt als Entwicklungshelferin in Afrika arbeiten in einer Region, in der sie nicht ständig ihre Medikamente bekommen kann. Sie entschließt sich zur Splenektomie und lässt sich vorher noch impfen. Nach der Splenektomie steigen ihre Thrombozytenzahlen kurz über den Normbereich hinaus und pendeln sich dann bei 400 000/µl ein. 4 Jahre später, nach ihrer Rückkehr aus Afrika hat sie weiterhin normale Thrombozyten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

► **Synonym.** Morbus Moschcowitz, Mikroangiopathische Hämolytische Anämie

Pathogenese: Die ADAMTS-13-Protease wird vom Endothel gebildet und spaltet den Von-Willebrand-Faktor (vWF). Dadurch verhindert das gesunde Endothel, dass zu lange vWF-Moleküle gebildet werden, die sonst Thrombozyten aus dem zirkulierenden Blut abfangen und Mikrogerinnsel induzieren könnten. Es gibt den seltenen hereditären Mangel (Upschaw-Schulman-Syndrom, hereditäre TTP) und die häufigere autoimmune Form durch Autoantikörper gegen ADAMTS-13. Ohne ADAMTS-13 kommt es zur Bildung sog. ultra-langer vWF-Moleküle, zur Akkumulation von hyalinen Mikrothromben und zur Schädigung des Endothels mit konsekutiver Obstruktionen der kleinsten Arteriolen und Kapillaren (thrombotische Mikroangiopathie). Gleichzeitig besteht eine **hämolytische Anämie**, die durch die veränderten Kapillaren strömenden Erythrozyten werden mechanisch belastet und fragmentiert, im Mikroskop sieht man Schistozyten (= Fragmentozyten).

Klinik: Die typische Symptomtrias sind: **Fieber**, **hämolytische Anämie, thrombozytopenische Purpura**. Dazu können **neurologische Befunde** (Seh- und Sprachstörungen oder Krampfanfällen) sowie **Nierenschäden** treten (akute Niereninsuffizienz). Weitere häufig betroffene Organe sind Herz, mesenteriale Gefäße, Leber, Milz oder Pankreas.

Diagnostik: Im Blutausstrich sieht man Fragmentozyten und – als Ausdruck der gesteigerten Erythrozytopoese – eine Polychromasie und Normoblasten (leukoerythroblastische Thrombozytopenie). Die Retikulozytenzahl ist stark erhöht, ebenso die LDH, Haptoglobin ist vermindert. Die Bestimmung der ADAMTS-13-Aktivität bestätigt im Nachgang die Diagnose (dauert meist mehrere Tage).

Therapie: Die Therapie muss beginnen, wenn der klinische Verdacht (s. o.) durch den Nachweis von Fragmentozyten im Blutausstrich bestätigt wird. Man darf nicht warten, bis das Ergebnis der ADATMS-13-Bestimmung vorliegt. Die Standardbehandlung ist die Plasmapherese (S. 989). Dadurch werden die auslösenden Antikörper entfernt und ADAMTS-13 substituiert. Wenn das nicht möglich ist, muss man Frischplasmen geben. Zusätzlich wird Prednison (1–2 mg/kg KG/d) empfohlen. Bleiben diese Maßnahmen ohne Erfolg, Therapieversuch mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (off-label). Neue Wirkstoffe wie rekombinante ADATMS-13 und monoklonale Antikörper (Caplacizumab) sind in der Entwicklung.

Verlauf und Prognose: Früher war die TTP eine lebensbedrohliche und häufig zum Tode führende Erkrankung. Seit Einführung der Plasmapherese in den 80-er Jahren hat sich die Heilungsrate dramatisch verbessert und liegt heute bei 90 %. Bei ca. ⅓ der Patienten kommt es jedoch zu rezidivierenden Schüben. Die LDH und die Thrombozytenzahl sind sensible Verlaufsparameter.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

► **Synonym.** Gasser-Syndrom

Epidemiologie: Das Syndrom betrifft häufiger Kinder als Erwachsene.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist meist eine Infektion mit toxinproduzierenden Darmbakterien (Shigellen, enterohämorrhagische Escherichia coli EHEC, Typen O157:H7, O104:H4). Toxische Sekretionsprodukte der Bakterien (Verotoxin, Shigatoxin) schädigen das Endothel. Es kommt zu Thrombenbildung, hauptsächlich in den Nieren (renale Hypertonie, Niereninsuffizienz und Nierenversagen) und im Gehirn. Das durch EHEC ausgelöste HUS wird häufig auch als STEC-HUS bezeichnet (Shiga toxin-producing Escherichia coli HUS, Abb. **K-5.2**).
Änliche Krankheitsbilder können nach Virusinfektionen (HIV, selten auch Influenza), nach Transplantationen, bei Schwangerschaft, Krebs, Chemotherapie (Mitomycin) auftreten (als sekundäres HUS bezeichnet). Dann findet man nicht die o. g. Toxine.

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

► **Synonym.**

Pathogenese: Diese thrombotische Mikroangiopathie entsteht durch Veränderungen der kleinsten Arteriolen und Kapillaren. Ursächlich ist ein Mangel an ADATMS 13. Es kommt zur Akkumulation langer vWF-Moleküle die Thrombozyten binden. Die Plättchen bilden **hyaline Thromben** und das Endothel wird geschädigt. Gleichzeitig entsteht eine **hämolytische Anämie**.

Klinik: Fieber, **hämolytische Anämie, thrombozytopenische Purpura** und wechselnde **neurologische Befunde** (Seh- und Sprachstörungen, Krampfanfälle) sowie **Nierenbeteiligung** (akute Niereninsuffizienz). Auch das Herz und andere innere Organe können betroffen sein.
Diagnostik: Nachweis von Fragmentozyten im Blutausstrich, z. T. auch Normoblasten. Retikulozyten und LDH starkt erhöht.

Therapie: Therapie der Wahl ist die Plasmapherese.

Verlauf und Prognose: 90 % der Patienten können heute geheilt werden.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

► **Synonym.**

Epidemiologie: Betroffen sind v. a. Kinder.

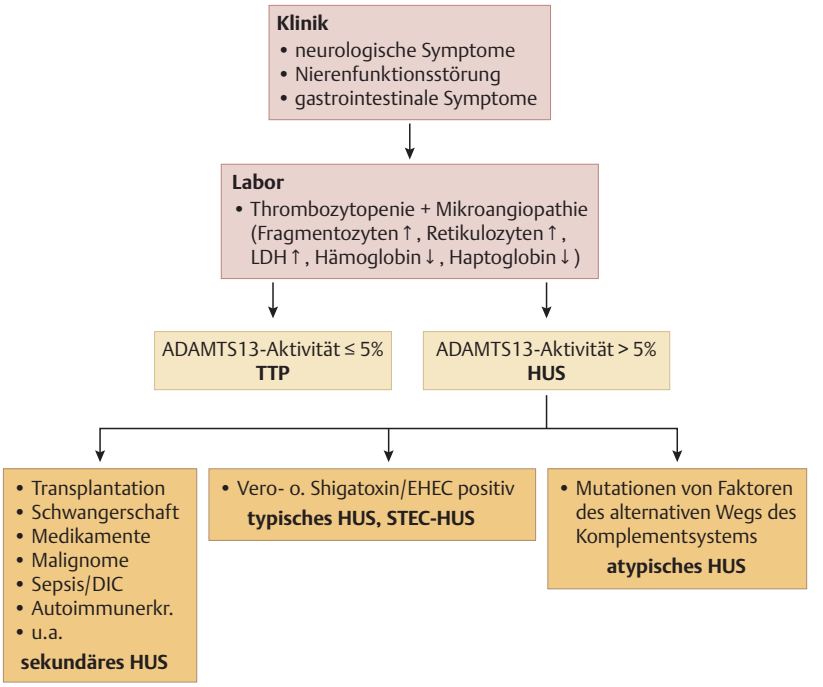
Ätiopathogenese: Infolge einer Endothelverletzung kommt es zu Thrombenbildung hauptsächlich in den Nieren und im Gehirn. Auslöser sind häufig **bakterielle** Infekte (Shigellen, EHEC), aber auch andere Ursachen sind möglich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-5.2

K-5.2 Formen des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS)



TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom; STEC-HUS = Shiga toxin-producing Escherichia coli HUS.

Wenn sich keine der genannten Ursachen eruieren lässt spricht man von einem idiopathischen HUS (selten).

Klinik: Leitsymptom des STEC-HUS sind Durchfälle gefolgt von **hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie** und **Nierenversagen**.

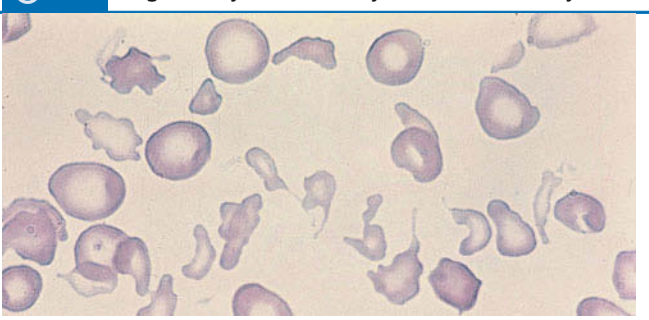
Klinik: Eine hämorrhagische Gastroenteritis geht der Erkrankung häufig voraus. Leitsymptome sind **hämolytische Anämie, Nierenversagen** (deshalb hämolytisch-urämisches Syndrom), Hypertonie und eine Thrombozytopenie. In der Schwangerschaft manifestiert sich die Erkrankung meist in Form einer Präeklampsie mit Hypertonie, Ödemen und Proteinurie sowie ggf. zentralnervösen Symptomen.

Diagnostik: Blutbild mit Thrombozytopenie, Fragmentozyten, sowie Kreatinin- und Harnstofferhöhung, Hämaturie, Proteinurie und erhöhter Blutdruck. ADAMTS-13 ist normal.

Diagnostik: Charakteristisch sind Thrombozytopenie mit großen, bizarren Plättchen. Im Blutausstrich finden sich multiple Fragmentozyten (Abb. **K-5.3**). Weiterhin zeigt sich eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen sowie eine Hämaturie und Proteinurie. ADAMTS-13 ist nicht vermindert.

K-5.3

K-5.3 Fragmentozyten bei hämolytisch-urämischem Syndrom



(aus: Gortner L, Meyer S., Sitzmann C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

Therapie: Plasmaaustausch und ggf. Dialyse.

Therapie: Neben symptomatisch/supportiven Maßnahmen stehen die Plasmapherese und ggf. Dialyse im Vordergrund. Der Wert von Antibiotika bei STEC-HUS ist umstritten. Eculizumab ist ein Antikörper gegen das Protein C5 des Komplementsystems, er blockiert die Komplementaktivierung. Bei der EHEC-Epidemie im Mai 2011 wurde Eculizumab bei Patienten, die auf die Behandlung mit Hämodialyse und Plasmapherese nicht ansprachen, erfolgreich eingesetzt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Atypisches HUS. Durch genetische Defekte von Faktoren des alternativen Komplementaktivierungsweges (z. B. Faktor H) kann es zur ständigen Komplementaktivierung, Endothelschädigung und Thromboyztenaktivierung kommen. Dieses Krankheitsbild wird als atypisches HUS bezeichnet. Diese Erkrankungen sind extrem selten. Therapie mit Eculizumab.

5.2.3 Hereditäre Thrombozytopathien

Störungen der Thrombozytenfunktion gehen mit der Ausbildung von **Petechien** (punktförmige Blutungen) und **Purpura** an Haut und Schleimhäuten einher. Die wichtigsten Ursachen zeigt Tab. **K-5.4**.

K-5.4 Die wichtigsten Ursachen von Thrombozytopathien

angeboren	▪ Glanzmann-Thrombastenie (S. 1275) ▪ Bernard-Soulier-Syndrom (S. 1275) ▪ Aspirin-like-Defect ▪ Storage-Pool-Disease	**erworben**	▪ Medikamente (z. B. ASS, Diclofenac, Thienopyridine = P2Y12-Antagonisten, GP-IIb-IIIa-Antagonisten, Dextran) ▪ Urämiegifte ▪ IgM-, IgA-Antikörper ▪ myeloproliferative Neoplasien (funktionell minderwertige Thrombozyten)

Die durch Medikamente wie ASS, nonsteroidale Antiphlogistika, Thienopyrimidine **erworbenen Thrombozytopathien** sind sehr häufig und für viele Blutungen verantwortlich. Zum Teil sind sich die Patienten des Blutungsrisikos gar nicht bewusst.

Bernard-Soulier-Syndrom

Siehe hereditäre Thrombozytopenien (S. 1268).

Glanzmann-Thrombasthenie

▶ **Definition.** Autosomal-rezessive Erkrankung mit petechialen Blutungen und Purpura, leichten und spontanen subkutanen Hämatomen sowie auch großflächigen Blutungen in Schleimhaut, subkutanem Gewebe (Hämatome, Suffusionen) und Gelenken (Hämarthros).

Ätiologie und Diagnostik: Der Erbgang ist meist autosomal-rezessiv. Ursächlich ist ein Defekt oder eine Verminderung der Glykoprotein-IIb-/IIIa-Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche. Die Thrombozytenzahl ist normal, die Bindung von Fibrinogen, an die defekten Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche jedoch vermindert. Die Aggregometrie zeigt eine verminderte Reaktion der Thrombozyten mit ADP, Kollagen und Arachidonsäure, mit Ristocetin (wird durch GP-Ib-Rezeptor vermittelt) ist sie normal. Die Verminderung der GP-IIb/IIIa Rezeptoren kann durchflusszytometrisch nachgewiesen werden. Bei Bedarf kann der genetische Defekt analysiert werden.

Klinik: Die Schwere der Blutungsneigung ist variabel. Manche Patienten haben kaum Blutungen, während bei anderen schwere bis tödliche Blutungen auftreten können. Die Blutungsneigung korreliert auch nicht mit der Expressionsdichte des GP-IIb-/IIIa-Rezeptors.

Therapie: Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Bei schwersten Blutungen werden Thrombozytenkonzentrate substituiert. Wenn die Patienten HLA-Antikörper entwickeln und gegen Thromboyztenkonzentrate refraktär werden, bleibt die Gabe von Gerinnungsfaktoren (rekombinanter aktivierter Faktor VIIa) und in Einzelfällen die Stammzelltransplantation.

5.2.3 Hereditäre Thrombozytopathien

Thrombopathien führen zu **Petechien** und **Purpura** (Tab. **K-5.4**).

K-5.4

Bernard-Soulier-Syndrom

Glanzmann-Thrombasthenie

▶ Definition.

Ätiologie und Diagnostik: Ursache ist eine Störung der Glykoproteinerezeptoren IIb/IIIa an der Thrombozytenoberfläche. Dadurch ist die Thrombozytenaggregation auf ADP, Kollagen etc. vermindert.

Klinik: Schleimhautblutungen, Blutungen nach Verletzungen, Menorrhagien

Therapie: bei schwersten Blutungen Thrombozytenkonzentrate.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

5.3 Thrombozytose

► Definition. Eine Vermehrung der Thrombozytenzahl über den oberen Normbereichsgrenzwert von z. B. 350 000/µl wird als Thrombozytose bezeichnet. Eine Behandlung ist, wenn überhaupt, erst bei Werten deutlich über 500 000/µl notwendig.

Die Thrombozyten sind über den Normbereich erhöht. Ursachen sind **erhöhte Produktion** (nach Infekten oder im Rahmen von Kollagenerkrankungen, Sarkoidose, TBC etc.) oder **verminderter Abbau** (nach Splenektomie).

Die häufigste Ursache ist eine **reaktiv erhöhte Produktion**, z. B. bei Entzündungen, Infektionen, Kollagenosen, auch medikamentös (Epinephrin, Steroide). Auch nach Blutungen oder bei Eisenmangel steigen die Thrombozyten reaktiv an (physiologische Reaktion des Körpers, der die Gerinnung verbessern und „Löcher stopfen“ will).

Eine weniger häufige Ursache ist ein **verminderter Abbau** der Thrombozyten nach Milzverlust, z. B. nach einem Unfall oder im Rahmen von anderen Operationen.

Selten sind Thrombozytosen als Ausdruck einer **myeloproliferativen Neoplasie** oder **paraneoplastisch** bei Tumorerkrankungen.

Bei deutlich erhöhten Werten prophylaktisch ASS, nach stattgehabtem arteriellen Verschluss therapeutisch ASS, Thienopyridine, nach venöser Thromboembolie orale Antikoagulanzien.

Da ein erhöhtes Thromboserisiko besteht, wird häufig prophylaktisch 100 mg ASS gegeben (i. d. R. bei > 500 000 Thrombozyten/µl). Auch nach Milzentfernung wird ASS für 1 Jahr empfohlen. Wenn es bereits zu arteriellen Verschlüssen gekommen ist gibt man ASS, Thienopyridine, nach venösen Thromboembolien orale Antikoagulanzien.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6 Erkrankungen der Milz

6.1 Grundlagen 1277
6.2 Leitsymptom: Splenomegalie 1277
6.3 Milzverlust (Asplenie) 1279



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

6.1 Grundlagen

Die physiologischen Funktionen der Milz sind:
- Abbau alter oder geschädigter Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten)
- Regulation der Antigenerkennung, T- und B-Lymphozytendifferenzierung und Steuerung von Immunreaktionen (z. B. gegen Bakterien mit Polysaccharidkapseln)
- Bis zum 5. Embryonalmonat ist die Milz ein Organ der Hämatopoese. Bei bestimmten hämatologischen Erkrankungen (z. B. Osteomyelosklerose) kann diese Funktion reaktiviert werden.

6.1 Grundlagen

Die Milz hat Funktionen beim Abbau von Blutzellen, bei der Regulation von Immunreaktionen und bei der Hämatopoese des Embryos.

6.2 Leitsymptom: Splenomegalie

6.2 Leitsymptom: Splenomegalie

▶ Definition. Eine Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) liegt vor, wenn
- die Milz unter dem linken Rippenbogen tastbar ist (ab einer Länge von ca. 20 cm) oder
- zwei der drei sonografischen Normmaße – Dicke 4 cm, Breite 7 cm, Länge 11 cm („Eselsbrücke“: „4 711“) – überschritten werden.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Die Existenz einer primären (idiopathischen) Splenomegalie, des sog. Banti-Syndroms, ist umstritten. Man verstand darunter eine primäre Milzvergrößerung ohne eine erkennbare Ursache. In den allermeisten Fällen ist die Milzvergrößerung sekundär (Tab. **K-6.1**).

Ätiopathogenese: s. Tab. **K-6.1**.

K-6.1 Ätiopathogenese der Splenomegalie

Ursachen	Beispiele
Entzündung	
▪ infektiös	▪ bakteriell: z. B. Endokarditis, Tuberkulose, Brucellose, Syphilis ▪ viral: z. B. Mononukleose, Zytomegalie, Röteln, HBV-, HCV-, HIV-Infektion ▪ parasitär: Toxoplasmose, Trypanosomiasis, Leishmaniose (Kala-Azar), Malaria, Echinokokkose, Schistosomiasis
▪ nicht infektiös	▪ rheumatoide Arthritis (Felty-Syndrom), systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose
Erkrankungen mit portaler Hypertension	▪ Leberzirrhose jeder Ätiologie einschließlich der Stauungszirrhose bei chronischer Herzinsuffizienz ▪ Verlegung oder Einengung der V. portae oder der V. lienalis als Folge von Gefäßfehlbildungen, Thrombose oder Tumor ▪ Thrombose der Vv. hepaticae (Budd-Chiari-Syndrom) ▪ primäre Lebertumoren (z. B. Leberzellkarzinom)
hämolytische Anämien	▪ korpuskulär: hereditäre Sphärozytose, Thalassämien, Sichelzellkrankheit (im Anfangsstadium), Hämoglobin-C-Krankheit, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ▪ extrakorpuskulär: autoimmunhämolytische Anämien
maligne Erkrankungen hämatopoetischer Zellreihen	▪ myeloproliferative Syndrome: chronische myeloische Leukämie, Polycythaemia vera, Osteomyelofibrose ▪ akute Leukämien ▪ maligne Lymphome ▪ Langerhans-Zell-Histiozytose
Speicherkrankheiten	▪ Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick
sonstige	▪ Urticaria pigmentosa ▪ Amyloidose ▪ Zysten, kavernöses Hämangiom, Hämatom, Abszess, Sarkom, Metastasen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Langsames Milzwachstum verursacht spät Beschwerden durch **Organverdrängung**. Bei **akuter Schwellung** treten **linksseitige Oberbauchschmerzen** auf.

Klinik: Meist **nimmt** die **Milzgröße langsam zu** und verursacht erst Beschwerden, wenn die große Milz andere **Organe verdrängt**. Hingegen kann eine **akute Milzschwellung Schmerzen im linken Oberbauch** auslösen, die in die linke Flanke und die linke Schulter ausstrahlen. Geht die akute Schwellung mit einem Milzinfarkt einher, der bis an die Milzoberfläche reicht, treten aufgrund der Pleurareizung atemabhängige Schmerzen auf.

Diagnostik: s. Tab. **K-6.2**.

Diagnostik: s. Tab. **K-6.2**.

K-6.2 Diagnostisches Vorgehen bei Splenomegalie

Basisdiagnostik	
Anamnese	▪ Begleitsymptome, z. B. Lymphknotenschwellung, Blutungsneigung, Gelenkschwellung (Hinweis auf die Grunderkrankung?) ▪ Kontakt mit Personen, die an einer Infektionskrankheit leiden? Auslandsaufenthalt? ▪ Vorerkrankungen (z. B. Leberzirrhose)?
Inspektion	▪ Ikterus, Palmarerythem, Spider naevi, Caput medusae (Hinweise auf portale Hypertension)?
Palpation	▪ Abdomen in Linksseitenlage: zusätzlich Hepatomegalie? ▪ kompletter Lymphknotenstatus: Lymphadenopathie?
Labor	▪ großes Blutbild (Hb und Hämatokrit erhöht bei Polycythaemia vera, vermindert bei hämolytischer Anämie, Leukozytose bei Entzündung, myeloproliferativem Syndrom, Leukämie, Lymphom) ▪ BSG (Entzündung?) ▪ Transaminasen, γ-GT (Leberfunktion?) ▪ LDH, Bilirubin, direkter Coombs-Test (Hämolyse?) ▪ Virusserologie (HBV, HCV) ▪ Malariadiagnostik bei klinischem Verdacht
Abdomensonografie	▪ Leber: Vergrößerung, Tumoren und andere Leberveränderungen? ▪ Lymphome?
Röntgen-Thorax	▪ Vergrößerung der Hilus- und Mediastinallymphknoten? Herzvergrößerung?
weiterführende Diagnostik	
Knochenmarkuntersuchung	▪ bei Hinweis auf hämatologische Systemerkrankung
Echokardiografie	▪ Ausschluss einer Endokarditis

Wenn alle diese Untersuchungen zu keiner Diagnose führen, sollte eine diagnostische oder – bei entsprechenden Beschwerden – therapeutische Splenektomie erwogen werden.

Hypersplenismus = Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie bei Milzvergrößerung.

Unter **Hypersplenismus** (Hyperspleniesyndrom) versteht man das Auftreten einer
- **Anämie**,
- **Granulozytopenie** und
- **Thrombozytopenie** (meist Werte zwischen 50 000 und 100 000/µl)

als Folge einer Milzvergrößerung. Große Milzen („Milztumoren") können bis zu 20 % des gesamten Blutvolumens speichern (Pooling). Somit steigt die **Verweildauer der Zellen in der roten Pulpa**, was aufgrund schlechter Ernährungsbedingungen zum **vorzeitigen Abbau der Erythrozyten und Thrombozyten** führt.

Therapie: In der Regel steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund, bei Immunhämolysen und Sphärozytose evtl. die Splenektomie.

Therapie: In der Regel gelingt es, die Milzgröße durch Behandlung der Grunderkrankung zu kontrollieren. Bei hereditärer Sphärozytose oder immunhämolytischen Anämien kann die Splenektomie jedoch Therapie der Wahl sein. Die Exstirpation selbst stark vergrößerter Milzen stellt kein besonders hohes perioperatives Risiko dar; die Letalität wird mit < 1 % angegeben. Bei älteren Patienten ist das Risiko sicher höher.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

6.3 Milzverlust (Asplenie)

Die häufigsten Ursachen für den Verlust der Milz sind:

- **Milzruptur** (häufigste Ursache): Meist ist ein Bauchtrauma vorangegangen. Vorschädigungen der Milz durch Splenomegalie, wie bei hämatologischen Systemerkrankungen oder portaler Hypertension (Leberzirrhose), führen auch bei leichteren Bauchtraumen zur Milzruptur. Selten rupturiert die Milz bei infektiösen Erkrankungen (z. B. Pfeiffer-Drüsenfieber).
- **Operative** Milzentfernung im Rahmen der Resektion eines Magen- oder Pankreastumors oder bei hämatologischen Erkrankungen (z. B. autoimmune hämolytische Anämien/Thrombozytopenien).
- Funktionsverlust der Milz durch **Atrophie** (**Autosplenektomie**) bei Sichelzellenanämie (S. 1190) und bei der Sprue.

► **Merke.** Manchmal rupturiert die Milz erst einige Zeit nach einem Trauma (sog. zweizeitige Milzruptur). Ein initial unauffälliger Milzbefund darf den behandelnden Arzt deshalb nie in Sicherheit wiegen.

Auswirkungen des Milzverlusts sind:

- Eine **passagere Thrombozytose** und **Granulozytose** (Anstieg der Thrombozyten und Granulozyten im peripheren Blut): Die Thrombozytose kann massiv sein (Thrombozytenzahl bis über 1 000 000/µl), über Wochen bis Monate bestehen bleiben und geht mit einer **erhöhten Thromboseneigung** einher. Ursache der Thrombozytose ist das Fehlen der roten Pulpa als Abbauort von Thrombozyten. Die Granulozytose ist durch den Wegfall des Granulozytenpools in den Milzkapillaren bedingt.
- **Morphologische Veränderungen der Erythrozyten:** 0,1–1 % der Erythrozyten im Blutausstrich enthalten **Howell-Jolly-Körperchen**. Dies sind Kernreste, die normalerweise in der Milz aus den Retikulozyten entfernt worden wären.
- **Gegebenenfalls** eine **Vermehrung der B-Lymphozyten und der Erythrozyten** im peripheren Blut (Wegfall der weißen bzw. roten Pulpa).
- Eine **langfristige Einschränkung der Immunabwehr:** Bei Splenektomierten sind die Clearance partikulärer Antigene und die Antikörperproduktion – insbesondere gegen kapseltragende Bakterien – vermindert (Verlust der Marginalzone). Deshalb besteht **lebenslang** ein **erhöhtes Risiko**, eine schwere **Sepsis** zu entwickeln. Im angloamerikanischen Schrifttum spricht man deshalb vom **OPSI** (overwhelming postsplenectomy infection)-**Syndrom**. Das Risiko ist bei Kindern und in den ersten Jahren nach Milzverlust am höchsten. Die häufigsten Sepsis-Erreger (70 % der Erkrankungen) sind die **kapseltragenden Bakterien** Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Neisseria meningitidis. Selten sind Streptokokkus B und D (Enterokokkus), Salmonellen, Bacteroides und andere gramnegative Keime ursächlich. Auch die Immunreaktion auf intraerythrozytäre Parasiten (z. B. Plasmodium falciparum, Babesia microti) ist bei Splenektomierten vermindert.

Manchmal können Milzreste (Nebenmilz, Milzimplantate in das Omentum) den Verlust partiell kompensieren.

Therapie und Prophylaxe: Wegen der erhöhten Thromboseneigung wird perioperativ **Heparin**, bei anhaltender Thrombozytose **Azetylsalizylsäure** (z. B. 100 mg ASS für ca. 1 Jahr) verabreicht. Zur perioperativen Infektionsprophylaxe werden **Antibiotika** eingesetzt. Zur Prophylaxe einer OPSI wird bei Kindern bis 5 Jahre eine chronische Antibiotikagabe (Amoxizillin-Clavulansäure, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Cefuroxim) empfohlen. Bei älteren Kindern und Erwachsenen sollte man bei ersten Symptomen eines fieberhaften Infekts mit einer Antibiotikatherapie beginnen.
Eine wichtige prophylaktische Maßnahme ist die **Impfung** gegen Pneumokokken (mit PCV-13 und PSV23), Hämophilus und Meningokokken. Bei einer geplanten Splenektomie sollte man idealerweise 2–4 Wochen vorher impfen, in allen anderen Fällen sobald als möglich nach Entfernung der Milz.

6.3 Milzverlust (Asplenie)

Ursachen für den Verlust der Milz sind:

- **Milzruptur** (meist nach Bauchtrauma)
- **operative** Milzentfernung (im Rahmen der Resektion eines Magen- oder Pankreastumors oder bei hämatologischen Erkrankungen)
- Funktionsverlust der Milz durch **Atrophie** (**Autosplenektomie**).

► **Merke.**

Auswirkungen des Milzverlustes sind:

- **passagere Thrombozytose** und **Granulozytose** (Wegfall der roten Pulpa als Abbauort von Thrombozyten und der Milzkapillaren als Granulozytenspeicher). Es besteht eine **erhöhte Thromboseneigung**.
- **Howell-Jolly-Körperchen** (Kernreste) in Erythrozyten
- **Vermehrung der B-Lymphozyten und Erythrozyten** (Wegfall der weißen bzw. roten Pulpa)
- **langfristige Einschränkung der Immunabwehr:** Die Clearance partikulärer Antigene und die Antikörperproduktion – insbesondere gegen kapseltragende Bakterien – sind vermindert. Deshalb besteht **lebenslang** ein **erhöhtes Risiko**, eine schwere **Sepsis** (**OPSI-Syndrom**) zu entwickeln. Die häufigsten Erreger sind **kapseltragende Bakterien** (z. B. Pneumokokken, H. influenzae, Neisseria meningitidis).

Therapie und Prophylaxe: Wegen der erhöhten Thromboseneigung wird perioperativ **Heparin** bzw. bei längerem Anhalten der Thrombozytose **ASS** eingesetzt. Kinder unter 5 Jahren sollten eine **Antibiotika**prophylaxe erhalten. Infekte müssen frühzeitig antibiotisch behandelt werden.
Bei allen Patienten ist eine **Impfung** gegen Pneumokokken, Hämophilus und Meningokokken erforderlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© PhotoDisc

7 Spezielle hämatologische Therapie

7.1 Stammzelltransplantation 1280
7.2 Transfusionstherapie 1283

▶ Definition.

7.1 Stammzelltransplantation

▶ Definition. Übertragung von Blutstammzellen von einem Spender auf einen Empfänger. Ziel ist die Proliferation der übertragenen Stammzellen sowie die Regeneration der Blutbildung nach einer Hochdosis-Chemotherapie beim Empfänger.

7.1.1 Grundlagen

Pluripotente Stammzellen werden aus dem Knochenmark oder – heute häufiger – mit speziellen Methoden aus dem zirkulierenden Blut gefiltert (s. u.).

Einteilung:

- **autologe Transplantation:** Hier werden Stammzellen vom Patienten selber verwendet, die vor der Hochdosis-Chemotherapie entnommen und konserviert wurden. Wichtig ist, dass bei der Entnahme gesunder Stammzellen möglichst keine erkrankten Zellen (z. B. Leukämiezellen) mit in das Präparat gelangen (Erkrankung des Patienten sollte im Vorfeld möglichst in vollständige Remission gebracht werden).
- **allogene Transplantation:** die Stammzellen entstammen von einer mit dem Empfänger nicht identischen Person, man unterscheidet hier noch zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern.
- **syngene Transplantation**: Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen. Sie stimmen nicht nur in den HLA-Antigenen, sondern auch in allen anderen Antigenen zu 100 % überein (s. u.).

Grundlage der Transplantation ist die möglichst weitgehende Übereinstimmung von Spender und Empfänger bezüglich der **HLA-Antigene**. Man unterscheidet Antigene der HLA-Klassen A, B, C, DRB1 und DQB1. Die Typisierung erfolgt weitgehend molekulargenetisch (s. Lehrbücher der Hämatologie), wodurch die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen deutlich vermindert werden konnte. Von „vollkompatibel" oder „10/10-kompatibel" wird gesprochen, wenn alle 10 Allele (5 Gene mit 2 Allelen) übereinstimmen. Eine 9/10-Teilkompatibilität kann im Einzelfall auch noch akzeptabel sein.

Man unterscheidet allogene Transplantationen zwischen Verwandten (z. B. Geschwister, **„Matched related Donor"**) und HLA-passenden, nicht verwandten Personen (**„Matched unrelated Donor"**, zunehmend durch exakte HLA-Typisierung möglich).

Die Wahrscheinlichkeit für HLA-Kompatibilität lässt sich wie folgt abschätzen:

- eineiige Zwillinge stimmen 100 %ig überein
- zwei Geschwister (keine Zwillinge) 25 %ig
- nicht verwandte Personen mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1 : 100 000.

Gewinnung der Stammzellen

Stammzellen sind immunologisch durch den Oberflächenmarker **CD34** charakterisiert. Ein Patient benötigt für die Regeneration seines Blutes ca. 2×10^6 **CD34-positive** Zellen/kg KG. Während Stammzellen früher überwiegend aus dem Knochenmark gewonnen wurden (daher hat sich der Begriff **Knochenmarktransplantation** [= KMT] eingebürgert), werden diese heute überwiegend **mittels Apherese aus dem peripheren Blut** isoliert (PBSCT = periphere Blutstammzell-Transplantation), seltener auch aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen. Das Stammzellpräparat wird **eingefroren** und so bis zur Transplantation **gelagert**.

7.1.1 Grundlagen

Pluripotente Stammzellen werden aus dem Knochenmark oder aus dem zirkulierenden Blut (häufiger) gefiltert (s. u.).

Einteilung:

- **autologe Transplantation:** Stammzellen vom Empfänger selber. Voraussetzung ist die möglichst vollständige Remission der Krankheit
- **allogene Transplantation:** Stammzellen von anderer Person (verwandt oder nicht verwandt)
- **syngene Transplantation:** Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen.

Grundlage der Transplantation ist, dass Spender und Empfänger in ihren **HLA-Antigenen** möglichst weitgehend übereinstimmen. HLA-Identität wird heute molekulargenetisch bestimmt.

Sind Spender und Empfänger verwandt, spricht man vom **„Matched related Donor"**, bei nicht verwandten Spendern von **„Matched unrelated Donor"**.

Die Wahrscheinlichkeit für HLA-Kompatibilität beträgt bei eineiigen Zwillingen 100 %, bei zwei Geschwistern 25 % und bei nicht verwandten Personen 1 : 100 000.

Gewinnung der Stammzellen

Stammzellen sind durch Expression von **CD34** charakterisiert. Sie werden heute überwiegend **mittels Apherese aus dem peripheren Blut** isoliert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Indikationen

Die wichtigsten Indikationen sind in Tab. **K-7.1** dargestellt.

K-7.1 Indikationen zur Stammzelltransplantation

Indikationen	allogen	autolog
akute Leukämien (ALL, AML), myelodysplastische Syndrome, chronische myeloische Leukämie (CML) bei TKI-Versagen oder in der Blastenkrise	+	(+)
Non-Hodgkin-Lymphome, Morbus Hodgkin, multiples Myelom	(+)	+
primäre Myelofibrose (fortgeschrittene Stadien), schwere aplastische Anämie, Thalassämia major, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie mit aplastischem Syndrom oder Umwandlung in MDS/AML, Strahlungsopfer	+	–
weitere: Neuroblastom, Ewing-Sarkom, Fanconi-Anämie, schwerer, kombinierter Immundefekt (SCID), Speicherkrankheiten (z. B. Morbus Gaucher)	+ *	+ *

* bisher nur im Rahmen von Studien mit kleinen Fallzahlen

Indikationen

Siehe Tab. **K-7.1**.

7.1.2 Durchführung

Die Durchführung der Transplantation gliedert sich in 4 Phasen:

- **Stammzellgewinnung:** Der Spender (bei der autologen Transplantation ist der Patient selbst der Spender) erhält **Wachstumsfaktoren** (G-CSF), sodass viele hämatopoetische Stammzellen im peripheren Blut zirkulieren. Periphere Stammzellen wachsen schneller an als Knochenmarkstammzellen, die Hämatopoese regeneriert schneller.
- **Myeloablative Vorbehandlung beim Empfänger:** Durch hochdosierte **Zytostatikagabe**, z. T. in Kombination mit **Ganzkörperbestrahlung**, werden alle malignen Zellen – gleichzeitig aber auch die gesunden Knochenmarkstammzellen – im Patienten zerstört. Ohne Transplantation würde der Patient in der Aplasie versterben. Deshalb werden ihm 1–2 Tage später die Stammzellen (bei einer autologen Transplantation seine eigenen, bei einer allogenen Transplantation die Stammzellen einer anderen Person) appliziert.
- **Übertragung der Stammzellen:** Der eigentliche **Transplantationsvorgang** ähnelt einer Bluttransfusion. Gereinigte Stammzellen vom allogenen Spender oder die gelagerten und wieder aufgetauten autologen Stammzellen vom Patienten selber werden i. v. infundiert. Sie verteilen sich in die Knochenmarkräume („Homing") und nach ca. 2 Wochen findet man erste Inseln hämatopoetischer Zellen.
- **Nachbehandlung:** Diese umfasst zunächst die **Substitutionstherapie** und **antiinfektiöse Behandlung** während der **aplastischen Phase** (= Phase nach der Transplantation, in der noch keine eigenen Blutzellen gebildet werden). Diese Phase dauert 2 (bei Transplantation peripherer Stammzellen) bis zu 6 Wochen (bei Knochenmarkstammzellen). Hierbei ist zu beachten, dass bestrahlte Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrate verwandt werden und bei CMV-negativen Patienten ebenfalls **CMV-negative** (Cave: Zytomegalieinfektionsrisiko!). Durch Gabe von Wachstumsfaktoren wird die Aplasiephase verkürzt.

▶ Merke. Die Konserven sollten keine lebensfähigen Lymphozyten enthalten, da diese im Empfänger proliferieren und eine **Graft-versus-Host-Reaktion** (GvHD, s. u.) auslösen können. Die Konserven müssen daher bestrahlt werden.

7.1.2 Durchführung

Durchführung in 4 Phasen:

- **Stammzellgewinnung:** Der Spender erhält **Wachstumsfaktoren** (G-CSF) zur Vermehrung der hämatopoetischen Stammzellen im peripheren Blut.
- **Myeloablative Vorbehandlung beim Empfänger:** Hochdosierte **Zytostatika** mit oder ohne **Ganzkörperbestrahlung** vernichten alle malignen Zellen, gleichzeitig aber auch das gesunde Knochenmark.
- **Übertragung der Stammzellen:** Der eigentliche **Transplantationsvorgang** ähnelt einer Bluttransfusion. Das gereinigte Stammzellpräparat wird i. v. infundiert.
- **Nachbehandlung:** Die **aplastische Phase** nach Transplantation dauert 2–6 Wochen. In dieser Zeit müssen Blutprodukte und Antiinfektiva gegeben werden.

▶ Merke.

7.1.3 Komplikationen

Infektionen: Abhängig vom Zeitpunkt nach der Transplantation ist der Patient einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Im 1. Monat **nach allogener Transplantation** sind Infektionen mit Bakterien, Pilzen (Candida, Aspergillus) und Herpes simplex häufig. Im 2. und 3. Monat stehen Infektionen mit Zytomegalie-, Epstein-Barr- und Adenoviren im Vordergrund. Spät nach Transplantation treten Infektionen mit Varicella zoster, Hepatitis B, Pneumocystis jirovecii und gramnegativen Keimen auf. Bei **autologer Transplantation** ist das Infektionsrisiko deutlich geringer.

Graft-versus-Host-Disease (GvHD): Bei allogenen Transplantationen erkennen T-Lymphozyten des Spenders das Gewebe des Empfängers als fremd und starten eine immunologische, potenziell lebensbedrohliche Abwehrreaktion gegen den Empfänger. Betroffen sind insbesondere Patienten nach Knochenmarktransfusion und Kin-

7.1.3 Komplikationen

Infektionen: Das Infektionsrisiko ist erhöht: **Nach allogener Transplantation** im 1. Monat: Bakterien, Pilze, Herpes simplex.
Im 2. u. 3. Monat: CMV, EBV u. a. Viren. Danach Varicella zoster, Hepatitis B, Pneumocystis jirovecii. Bei **autologer Transplantation** ist das Infektionsrisiko geringer.

Graft-versus-Host-Disease (GvHD): Spenderlymphozyten greifen Empfängergewebe an. Man unterscheidet eine **akute** und eine **chronische** Form.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **akute GvHD:** Primär betroffen sind **Haut**, **Gastrointestinaltrakt** und **Leber**.
- **chronische GvHD:** dieselben Organe wie bei akuter GvHD, zusätzlich häufig auch die **Lunge**.

der mit Immunmangelerkrankungen. Man unterscheidet eine **akute** und eine **chronische** Form.

- **akute GvHD:** Sie entwickelt sich in den ersten 100 Tagen nach Transplantation. Primär betroffen sind **Haut** (Exantheme, Epidermolyse), **Gastrointestinaltrakt** (Durchfälle, Erbrechen, Schmerzen) und **Leber** (erhöhte Leberwerte, Ikterus, Lebervenenthrombose).
- **chronische GvHD:** Das klinische Bild hat Ähnlichkeit mit den Autoimmunerkrankungen Lupus erythematodes und Sklerodermie. Betroffen sind **Haut** (sklerodermieähnliche Infiltrate, Alopezie, Hypo- und Hyperpigmentierung), **Gastrointestinaltrakt** (Mukositis, Mukosaatrophie, Ulzera), **Leber** (erhöhte Leberwerte, Gallenwegsentzündung) und **Lunge** (Bronchiolitis).

Die **Therapie** erfolgt mittels immunsuppressiver Substanzen und sollte in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Die **Therapie** der akuten und der chronischen GvHD erfordert hohes therapeutisches Geschick und sollte nur in erfahrenen Zentren erfolgen. Eingesetzt werden immunsuppressive Substanzen wie Steroide, Methotrexat, Ciclosporin, Anti-Thymozytenglobulin u. a.

Graft-versus-Leukemia-Effekt: Wenn sich die GvHD auch gegen die hämatologische Erkrankung richtet und dadurch z. B. eine Leukämie bekämpft, spricht man vom Graft-versus-Leukemia-Effekt.

Graft-versus-Leukemia/Lymphoma-Effekt: Hier richtet sich die GvHD nicht nur gegen das gesunde Gewebe des Empfängers, sondern auch gegen eventuell verbliebene Leukämie- oder Tumorzellen. Dieser Effekt ist für die Langzeitremission hämatologischer Erkrankungen sehr wichtig und der Grund für bessere Ergebnisse bei Transplantationen von gut passenden Spendern als z. B. von Zwillingen. Um den Graft-versus-Leukemia- (bzw. Lymphoma-)Effekt zu verstärken, werden manchmal bei drohenden Leukämie- oder Lymphomrezidiven T-Lymphozyten des Spenders auf den Empfänger übertragen.

▶ Merke.

▶ Merke. Aufgrund der genetischen Identität kommt es bei Transplantationen zwischen eineiigen Zwillingen zu keinerlei Graft-versus-Host-Reaktionen; die Verträglichkeit der syngenen Transplantation ist sehr gut. Da aber auch der mit einer GvHD verbundene therapeutische Graft-versus-Leukemia-Effekt ausbleibt, sind die Langzeitergebnisse syngener Transplantationen schlechter als bei einer gut passenden allogenen Transplantation.

Bei der **Mini-** oder **nicht myeloablativen Transplantation** verzichtet man auf eine hochdosierte myeloablative Vorbehandlung und gibt nur Spenderstammzellen, die durch ihren Graft-versus-Leukemia-Effekt die Leukämie des Empfängers bekämpfen (häufig bei älteren Patienten eingesetzt).

Bei der sog. **Mini-** oder **nicht myeloablativen Transplantation** wird der Graft-versus-Leukemia-Effekt gezielt therapeutisch eingesetzt. Man versteht darunter eine **allogene Transplantation mit reduzierter oder ohne myeloablative Vorbehandlung**. Die immunologisch aktiven Spenderlymphozyten bewirken im Empfänger eine Graft-versus-Leukemia-Reaktion. So kann in vielen Fällen auch ohne Zytostatikavorbehandlung eine gute Remission der Leukämie oder des Lymphoms erreicht werden. Minitransplantationen werden daher häufig bei älteren Patienten eingesetzt, die eine hochdosierte myeloablative Chemo- oder Strahlentherapie nicht mehr vertragen würden.

Aus der **Nabelschnur von Neugeborenen** können auch Stammzellen gewonnen werden.

Stammzellen können auch aus Nabelschnurblut gewonnen werden. Diese haben den Vorteil, dass sie, auch wenn einige HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger nicht übereinstimmen, besser verträglich sind. Außerdem ist die Gewinnung sehr einfach. Nachteilig ist, dass meist nur eine begrenzte Zahl von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut gewonnen werden kann. Das frühzeitige Abklemmen der Nabelschnur zur Nabelschnurblutspende reduziert die kindliche Blutmenge und ist eigentlich nicht mehr üblich.

7.1.4 Prognose

Die Mortalität nach auto- und allogener Transplantation ist sehr variabel und stark abhängig von Risikofaktoren (z. B. Zytogenetik der Leukämie und Alter des Patienten).
Da viele Patienten geheilt werden, kommt einer langfristigen Betreuung im Rahmen von Nachsorgeprogrammen große Bedeutung zu.

7.1.4 Prognose

Die Mortalität durch transplantationsbedingte Komplikationen ist heute sehr gering (ca. 5 %). Bei akuten myeloischen Leukämien können ca. 50 % der transplantierten Patienten geheilt werden. Diese Zahl ist jedoch sehr variabel und stark abhängig von Risikofaktoren (z. B. Molekular-/Zytogenetik der Leukämie und Alter des Patienten).
Aufgrund der hohen Heilungsrate durch eine Transplantation kommt der Langzeitbetreuung im Rahmen von Nachsorgeprogrammen eine große Bedeutung zu. Es werden z. B. Impfungen aufgefrischt und der Patient auf Organstörungen als Folge der Zytostatikatherapie, Ganzkörperbestrahlung oder aufgrund einer chronischen GvHD untersucht (z. B. Leukoplakien der Mundhöhle, Katarakte, Hauttumoren, Koronarsklerose, zu chronischer GvHD s. u.).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

7.2 Transfusionstherapie

► Definition. Als **Transfusion** wird die Übertragung von Blut oder Blutbestandteilen von einem Spender auf einen Empfänger bezeichnet. Eine besondere Form ist die **autologe** Transfusion: Der Patient spendet vor einer Operation oder einem anderen Eingriff sein eigenes Blut, welches konserviert und dem gleichen Patienten nach oder während des Eingriffs bei Bedarf wieder zurückgegeben wird.

► Definition.

7.2.1 Gewinnung der Blutkomponenten

Blutkomponenten werden i. d. R. aus einer **Vollblutspende** gewonnen, bei der man dem Spender 450–500 ml Blut entnimmt und diese anschließend mit Stabilisatorlösung (s. u.) versetzt. Anschließend wird das Blut in seine Fraktionen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Plasma) aufgetrennt. So gewinnt man aus einer Spende verschiedene Präparate (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrat, Frischplasma). Eine besondere Form der Spende ist die **Hämapherese** mit Zellseparatoren. Schon während der Spende wird das Blut zentrifugiert und in seine Fraktionen getrennt, um nur die benötigte Fraktion entnehmen zu können. Die restlichen Blutbestandteile werden dem Spender wieder reinfundiert.

7.2.1 Gewinnung der Blutkomponenten

Bei der **Vollblutspende** entnimmt man 450–500 ml Blut, das anschließend in seine Fraktionen aufgetrennt wird. Dadurch entstehen Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrat und Frischplasma. Eine besondere Form der Spende ist die **Hämapherese** mit Zellseparatoren.

7.2.2 Konservierung und Lagerung

Nach der Blutspende muss das Blut mit Antikoagulanzien und haltbarkeitsverlängernden Substanzen vermischt werden. Erythrozyten verbrauchen während der Lagerung Glukose. 2,3-Bisphosphoglycerat und ATP sinken in den Erythrozyten ab. Der Kaliumwert im Plasma kann ansteigen. Durch den Zusatz von Citrat wird die Gerinnung in der Blutkonserve gehemmt, durch Adenin, Phosphat und Dextrose der Stoffwechsel der Erythrozyten gefördert und die Haltbarkeit verlängert. **Erythrozytenkonzentrate** werden bei 1–6 °C gelagert. **Thrombozytenkonzentrate** werden nicht gekühlt (Lagerung bei 20–25 °C).

7.2.2 Konservierung und Lagerung

Durch Zugabe von Antikoagulanzien u. a. Konservierungsmittel werden die Erythrozyten stabilisiert und die Haltbarkeit der Konserve verlängert.

7.2.3 Die wichtigsten Blutkomponenten und ihre Indikationen

Vollblut diente früher bei massiver Blutung (Verlust von > 25 % des Blutvolumens) dem Ersatz von Erythrozyten und Plasmafaktoren. Zur Vermeidung von Veränderungen des pH-Wertes oder Serumkaliumspiegels (z. B. bei Nieren-, Leberinsuffizienz, Kleinkindern mit hohem Transfusionsbedarf) wurde früher **Frischblut** eingesetzt. Beide Komponenten sind heute nicht mehr zugelassen. Die wichtigsten Blutkomponenten sind in Tab. **K-7.2** dargestellt.

7.2.3 Die wichtigsten Blutkomponenten und ihre Indikationen

Vollblut und **Frischblut** sind heute nicht mehr zugelassen. Die für die Transfusionstherapie wichtigen Blutkomponenten sind in Tab. **K-7.2** dargestellt.

K-7.2 Blutkomponenten

Blutkomponente	Eigenschaften	Indikationen
► **Erythrozytenkonzentrat**		
▪ **leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat**	▪ Vollblut wird zentrifugiert und filtriert, um Plasma und Leukozyten abzutrennen (heute Standard)	▪ Abtrennung der Leukozyten bewirkt Entfernung potenzieller Immunisierungsantigene und auch Verhinderung der Übertragung von Viren (CMV)
▪ **gewaschenes leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat**	▪ ein leukozytenarmes E.-Konzentrat wird zur Entfernung restlicher Plasmaproteine zusätzlich in isotonischer Lösung gewaschen	▪ bei Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen gegen Plasmaproteine, z. B. IgA-Mangel (heute nur noch sehr selten indiziert)
▪ **bestrahlte Erythrozytenkonzentrate**	▪ ein leukozytenarmes E.-Konzentrat wird zur Inaktivierung immunkompetenter und vermehrungsfähiger Lymphozyten mit 30 Gy bestrahlt	▪ alle Patienten mit geplanter Stammzelltransplantation, bei schweren Immundefektsyndromen, bei Frühgeborenen, ggf. bei Morbus Hodgkin oder bei Therapie mit Purinanaloga (in Diskussion)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

K-7.2 Blutkomponenten (Fortsetzung)

Blutkomponente	Eigenschaften	Indikationen
▶ **Thrombozytenkonzentrat**		
	▪ Gewinnung durch Fraktionierung von Vollblut. Ein Konzentrat entsteht durch Zusammenführung der Thrombozyten aus 4–6 Einzelspenden. ▪ Bei Gewinnung durch Apherese wird mittels Zellseparator nur einem Spender die Menge Thrombozyten entnommen, die der Menge von 4–6 Einzelspenden entspricht.	▪ thrombozytopenische Blutungen z. B. nach Chemotherapie oder im Rahmen von starken Blutungen mit Massivtransfusionen ▪ angeborene oder erworbene Thrombozytopathien ▪ kann ggf. bestrahlt werden (gleiche Indikation wie bei EK)
▶ **Granulozytenkonzentrat**		
	▪ Gewinnung durch Apherese nach Stimulation der Granulozytenbildung der Spender durch Steroide oder Wachstumsfaktoren (G-CSF)	▪ schwere, antibiotisch nicht beherrschbare Infektion bei neutropenen (< 500 Granulozyten/µl) Patienten ▪ heute selten gegeben, evtl. in Studien
▶ **gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP)**		
	▪ enthält Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren in physiologischer Konzentration ▪ Gewinnung durch Fraktionierung von Vollblut oder Hämapherese. Um den Gehalt an Gerinnungsfaktoren hoch zu halten, wird es rasch tiefgefroren.	▪ im Rahmen von Massivtransfusionen, bei akuten Blutungen aufgrund komplexer Gerinnungsstörungen (z. B. Intensivmedizin, Lebertransplantation), bei den seltenen Faktor-V- und -XI-Mangel-Patienten, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
▶ **Faktorenkonzentrate**		
▪ **PPSB** (enthält Faktor II, VII, IX, X, Protein C, S, Z) ▪ **Konzentrate einzelner Gerinnungsfaktoren:** Faktor I, VII, VIII, IX, XIII, AT III, Von-Willebrand-Faktor, aktiviertes Protein C	▪ Gewinnung über mehrere Fraktionierungs- und Reinigungsschritte aus großen Plasmapools ▪ Faktor VIII, IX und aktiviertes Protein C können auch gentechnisch hergestellt werden.	▪ Substitution bei starkem Abfall Vitamin-K-abhängiger Faktoren (Faktor II, VII, IX, X), z. B. bei Überdosierung von oralen Antikoagulanzien ▪ angeborene oder erworbene Gerinnungsfaktordefekte

7.2.4 Serologische Untersuchung der Blutkomponenten

Die wichtigsten Antigengruppen bei einer Erythrozytentransfusion sind das **AB0- und Rhesussystem**. Voraussetzung für die Freigabe einer Blutkonserve zur Transfusion ist eine **negative Kreuzprobe:** Der **Major-Test** ist obligat (Prüfung der Reaktion von Spendererythrozyten mit Empfängerserum).

Der **Minor-Test** (Reaktion Empfängererythrozyten mit Spenderserum) wird heute i. d. R. nicht mehr durchgeführt.

Zu beachten ist: **Erythrozyten** müssen immer unter Berücksichtigung der AB0-Eigenschaften transfundiert werden. **Thrombozytenkonzentrate** sollten, müssen aber nicht AB0-kompatibel sein. **Frischplasma** muss AB0-kompatibel gegeben werden.

7.2.5 Durchführung der Transfusion

Bei einer Transfusion sollte ein festgelegtes Durchführungsschema eingehalten werden (Tab. **K-7.3**).

7.2.4 Serologische Untersuchung der Blutkomponenten

Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten sind Träger von Antigenen, die bei der Transfusion beachtet werden müssen. Die wichtigsten Antigengruppen bei einer Erythrozytentransfusion sind das **AB0- und Rhesussystem**. Geringere Bedeutung haben die Rhesusantigene C und E sowie die Kell-, Duffy-, Lewis- und Kidd-Antigene (weniger immunogen). Voraussetzung für die Freigabe einer Blutkonserve zur Transfusion ist eine **negative Kreuzprobe** (= Verträglichkeitsprobe): Im sog. **Major-Test** (obligat!) wird geprüft, ob die Erythrozyten des Spenders mit dem Serum des Empfängers reagieren.

Auf den **Minor-Test** (Reaktion Empfängererythrozyten mit Spenderserum) verzichtet man heute i. d. R., weil Erythrozytenkonzentrate nur minimale Mengen Spenderserum enthalten.

Bei der Transfusion der einzelnen Komponenten ist zu beachten: **Erythrozyten** müssen immer unter Berücksichtigung der AB0-Eigenschaften transfundiert werden. Bei Mädchen und gebärfähigen Frauen sollten überdies Rhesus- und Kellfaktor übereinstimmen. **Thrombozytenkonzentrate** sollten, müssen aber nicht AB0-kompatibel sein. Bei Mädchen und gebärfähigen Frauen muss jedoch auf Rhesuskompatibilität geachtet werden (ansonsten vorherige Gabe von Anti-D!). **Frischplasma** muss AB0-kompatibel gegeben werden. Für Details der Blutgruppenantigene und Kompatibilitätsprüfungen s. Lehrbücher der Transfusionsmedizin.

7.2.5 Durchführung der Transfusion

Sie ist durch Verordnungen genau geregelt (Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten). Es sollte ein festgelegtes Schema eingehalten werden (Tab. **K-7.3**). Zu beachten ist, dass Bluttransfusionen nicht an Pflegepersonal oder Studenten (Famulanten, Pjler) delegiert werden dürfen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

K-7.3 Durchführung der Transfusion

1. Identifikation der Blutkonserve und des Empfängers
2. Schriftliche Dokumentation der Aufklärung und des Einverständnisses des Patienten
3. Kontrolle der Empfängerangaben direkt am Patienten. Kontrolle der Konservennummer auf dem Begleitschein und auf der Konserve. Kontrolle des Verfallsdatums. Sichtkontrolle des Präparates auf Unversehrtheit
4. Durchführung des Bedside-Tests (mit frisch entnommener Blutprobe!)
5. Wenn alle Angaben übereinstimmen und korrekt sind, kann die Transfusion beginnen.
6. Nach der Transfusion von Erythrozyten muss der HB-Anstieg dokumentiert werden.

K-7.3

7.2.6 Komplikationen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Es gibt 2 Verlaufsformen:

- **akute Transfusionsreaktion** (Häufigkeit 1 : 30 000): Das transfundierte Blut wird durch präformierte Antikörper (Isoagglutinine bei AB0-Inkompatibilität, atypische Antikörper) des Empfängers unverzüglich nach der Transfusion intravaskulär lysiert. Symptome sind **Übelkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Angina pectoris und Blutdruckabfall**. Folge können Nierenversagen und Hämoglobinurie sein, in schweren Fällen resultiert eine DIC.
- **verzögerte Transfusionsreaktion** (Häufigkeit 1 : 5000): Sie entsteht bei Patienten, die früher bereits gegen Antigene des Spenderblutes sensibilisiert worden sind, aber zum Zeitpunkt der Transfusion nur sehr niedrige Antikörpertiter haben. Nach 5–15 Tagen kommt es zum Wiederanstieg dieser Antikörper und zur Hämolyse. Die Symptome sind meist weniger ausgeprägt als bei der akuten hämolytischen Reaktion und bestehen im Wesentlichen aus einem **Ikterus** und einem **fehlenden Hämoglobinanstieg**. Der Coombs-Test ist positiv.

Diagnostik:

▶ Merke. Die akute Transfusionsreaktion ist ein lebensbedrohlicher Notfall und muss anhand des klinischen Bildes sofort erkannt werden (Anlegen der Bluttransfusion → dramatische Verschlechterung des Allgemeinzustandes → Schocksymptome).

Laboruntersuchungen werden erst nach Stabilisierung der Vitalparameter durchgeführt und dienen v. a. der Dokumentation des Ereignisses sowie der Verhinderung von Wiederholungsfällen. Typische Befunde bei hämolytischen Reaktionen sind ein **fehlender Anstieg des Hb** nach Transfusion, **positiver Coombs-Test**, **Hämoglobinämie**, **Hämoglobinurie**, **erhöhtes indirektes Bilirubin**, **erhöhtes Urobilinogen** und **erniedrigtes Haptoglobin**. Auch bei protrahiert verlaufender hämolytischer Reaktion sind diese Tests hilfreich. Differenzialdiagnostisch kommen v. a. medikamentöse Ursachen einer Immunhämolyse in Betracht. Zur Diagnose einer DIC werden Gerinnungstests (PTT, Quick-Wert, Fibrinogen, Fibrinspaltprodukte) durchgeführt.

Therapie: Wichtig ist, zunächst die Transfusion zu unterbrechen und den venösen Zugang offen zu halten (Schocktherapie!). Zum therapeutischen Vorgehen s. Tab. **K-7.4**.

K-7.4 Therapeutisches Vorgehen bei akutem Transfusionszwischenfall

- Vitalwertkontrolle und ggf. intensivmedizinische Versorgung
- Blutdruckstabilisierung mit Elektrolytlösungen, allgemeine Schockbehandlung (Adrenalin!)
- bei respiratorischen Beschwerden Gabe von Betamimetika, Antihistaminika und Kortison i. v.
- Einleitung einer ausreichenden Diurese zur Prophylaxe des Nierenversagens (Zielwert: Diurese von 100 ml/h): Furosemid 40–120 mg i. v. als Bolus, ggf. Mannitol 20 g (100 ml einer 20 %igen Lösung, max. 100 g in 24 h), physiologische Kochsalzlösung. Bei therapieresistenter Oligurie kann eine frühzeitig durchgeführte Hämodialyse das Auftreten permanenter Nierenschäden verhindern.

7.2.6 Komplikationen

Hämolytische Transfusionsreaktion

- **akute Transfusionsreaktion:** präformierte Empfängerantikörper lysieren transfundierte Erythrozyten. Es kommt zu **Übelkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Angina pectoris, Blutdruckabfall**
- **verzögerte Transfusionsreaktion:** 5–15 Tage nach der Transfusion beginnt der Körper die Spendererythrozyten zu lysieren. Die Symptome sind z. T. nur gering ausgeprägt, der **Hb-Wert fällt** wieder **ab**.

Diagnostik:

▶ Merke.

Laboruntersuchungen dienen der Dokumentation und der Verhinderung von Wiederholungsfällen. Typische Befunde sind: **fehlender Hb-Anstieg** nach Transfusion, **positiver Coombs-Test**, **Hämoglobinämie**, **-urie**, **erhöhtes indirektes Bilirubin** und **Urobilinogen**, **erniedrigtes Haptoglobin**.

Therapie: Unterbrechung der Transfusion und Offenhalten des venösen Zugangs (Schocktherapie!; Tab. **K-7.4**).

K-7.4

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

Im zweiten Schritt erfolgen Anamnese (frühere Transfusionsreaktionen?), Asservation und die Prüfung der transfundierten Konserve. Wiederholung von Blutkreuzung und Coombs-Test, Untersuchung auf irreguläre Antikörper.

Verlauf und Prognose: Auf ½ Mio. Transfusionen kommt eine tödliche Fehltransfusion.

Allergische Transfusionsreaktion

Allergische Reaktion des Empfängers auf bestimmte Plasmaproteine des Spenders.

Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion

Empfängerantikörper richten sich gegen Rest-Spenderleukozyten- und Thrombozytenantigene in der Konserve.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz tritt wenige Stunden und meist nach der Gabe von Thrombozyten oder Frischplasma auf. Auslöser sind Antikörper gegen Granulozytenantigene. Häufigkeit ca. 1 : 5000.

Posttransfusionelle Purpura

Diese ist sehr selten und betrifft meist Frauen. Sie entwickeln Antikörper gegen das HPA-1a-Antigen und eine Thrombozytopenie. Diese ist nach 3–5 Wochen spontan reversibel.

Volumenüberlastung

Bei Herzinsuffizienz kann das Volumen von 1–2 Konserven bereits zu Symptomen führen.

Infektion

Infektionen sind sehr selten geworden (ca. 0,6 Fälle auf 1 Mio. Transfusionen). Risikoreduktion durch Auswahl und Befragung der Spender.

► Merke. Labortests spielen eine untergeordnete Rolle für die Therapie, das klinische Bild bestimmt das Handeln.

Erst im zweiten Schritt erfolgen Anamnese auf frühere Transfusionsreaktionen und die Asservation und Prüfung der transfundierten Konserve. Die Bedside-Testkarte muss asserviert werden. Weiterhin erfolgt eine Wiederholung von Blutkreuzung und Coombs-Test sowie eine Untersuchung auf irreguläre Antikörper. Der Transfusionszwischenfall muss der Blutbank gemeldet und die Konserve untersucht werden.

Verlauf und Prognose: Auf ca. 500 000 Erythrozytenkonzentrate kommt eine tödliche Fehltransfusion.

Allergische Transfusionsreaktion

Nach Antikörperbildung des Empfängers gegen Plasmaproteine des Spenders kommt es zu Urtikaria, Erythemen, Juckreiz und selten zu einer Kreislaufreaktion mit Schock. Diese Reaktion wird bei IgA-Mangel-Patienten gefürchtet, die Antikörper gegen das ihnen fremde IgA im Spenderplasma bilden.

Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion

Bei bis zu 7 % der Transfusionen kann Fieber auftreten. Dies ist somit die häufigste Transfusionskomplikation. Meist sind die Patienten gegen die Leukozyten- und Thrombozytenantigene durch frühere Transfusionen sensibilisiert worden. Die Therapie ist symptomatisch, das Fieber geht von selber wieder zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Wenige Stunden nach der Gabe von Thrombozyten oder Frischplasma kommt es zu akuter Atemnot und radiologischen Infiltraten, die an ein beidseitiges Lungenödem erinnern, wobei die kardiale Funktion unauffällig ist. Als Ursache vermutet man eine Reaktion von Antikörpern im transfundierten Plasma gegen die Empfängergranulozyten. Das Plasma stammt meist von Frauen, die im Rahmen von Schwangerschaften gegen Leukozytenantigene sensibilisiert wurden. In der Regel muss der Patient intensivmedizinisch betreut werden. Die Häufigkeit liegt bei ca. 1 : 5000.

Posttransfusionelle Purpura

Betroffen sind meist Frauen mit vorangegangenen Schwangerschaften. 1 Woche nach Transfusion von Blutprodukten entwickeln die Patientinnen eine schwere Thrombozytopenie mit ausgeprägter Blutungsneigung. Die Patientinnen sind HPA-1a-(=Thrombozytenantigen)negativ und entwickeln Antikörper gegen das HPA-1a-Antigen. Obwohl ihre eigenen Thrombozyten das Antigen nicht tragen, werden sie zerstört. Nach 3–5 Wochen bildet sich die Thrombozytopenie wieder zurück. Der Pathomechanismus ist nicht bekannt.

Volumenüberlastung

Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz können unter einer Erythrozytentransfusion durch das Volumen des Transfundats eine Exazerbation ihrer Symptomatik erfahren (Gefahr der Entwicklung eines Lungenödems). Bei Gabe mehrerer Erythrozytenkonzentrate gibt man gerne parallel Diuretika.

Infektion

Infektionen sind selten geworden, da alle Blutprodukte auf Hepatitis B, Hepatitis C, Lues und HIV untersucht werden. Für den Zeitraum 1997–2008 wurden vom Paul-Ehrlich-Institut 22 gesicherte Hepatitis-B-, 20 Hepatitis-C- und 4 HIV-Infektionen bei insgesamt ca. 84 Mio. Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentraten und Frischplasmen gemeldet (0,6 : 1 Mio.). Infektionen mit Parasiten (z. B. Plasmodien, Leishmanien, Toxoplasmose) sind möglich. Eine Risikoreduktion soll durch Auswahl und Befragung der Spender erreicht werden. Eine CMV-Infektion kann durch korrekte Leukozytendepletion verhindert werden. Selten ist die bakterielle Kontamination von Blutprodukten, die zu einer septischen Reaktion führen kann.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Eine GvHD entsteht, wenn immunkompetente Lymphozyten eines Spenders bei der Transfusion von Erythrozyten in einen immunsupprimierten Empfänger (z. B. Patienten nach Knochenmarktransplantation, mit Immundefekterkrankungen, diskutiert bei Hodgkin-Patienten) gelangen, diesen als fremd erkennen und eine Abwehrreaktion induzieren, s. Immunreaktion (S. 1328). Bei der Spende von Erythrozytenkonzentraten durch Blutsverwandte kann auch bei gesunden Personen wegen der Ähnlichkeit – aber nicht Identität – der Antigene von Spender und Empfänger selten eine GvHD entstehen. Eine prophylaktische Bestrahlung der Blutkonserve bewirkt eine Schädigung der Lymphozyten, sodass sie im Empfänger nicht mehr proliferieren können, ohne jedoch die Funktion von Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten zu stören. Aufgrund der hohen Kosten wird sie jedoch nur bei spezifischen Indikationen (z. B. vor und nach Stammzelltransplantation) durchgeführt (Näheres s. Lehrbücher der Transfusionsmedizin).

Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

GvHD-Fälle wurden von Bluttransfusionsempfängern berichtet, die eine immunsupprimierende Erkrankung haben (Patienten nach Transplantation, mit Immundefekterkrankungen, diskutiert bei Hodgkin-Patienten).
Eine prophylaktische Bestrahlung der Blutkonserven kann diese Komplikation verhindern, wird aufgrund der hohen Kosten jedoch nur bei spezifischen Indikationen durchgeführt.

Weitere Komplikationen

Bei chronisch transfundierten Patienten besteht die Gefahr der **Hämosiderose**. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte man auf eine **Hyperkaliämie** achten, da Erythrozytenkonzentrate mehr Kalium enthalten. Bei nicht sachgerecht gelagerten Erythrozytenkonzentraten kann bereits im Konzentrat eine **Hämolyse** resultieren. Wenn dies bei der Prüfung vor der Transfusion nicht entdeckt wird, entwickelt der Empfänger die Symptome einer hämolytischen Transfusionsreaktion.

Weitere Komplikationen

Bei chronisch transfundierten Patienten **Hämosiderose** und bei Patienten mit Niereninsuffizienz **Hyperkaliämie**, **Hämolyse** im Konzentrat bei nicht sachgerechter Lagerung.

► Klinischer Fall. Eine 40 Jahre alte Frau mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz wird wegen einer Infektion für 3 Wochen hochdosiert mit einem β-Laktamantibiotikum behandelt. Während einer Dialysesitzung erhält sie außerdem eine Bluttransfusion. Nachdem 50 ml des Erythrozytenkonzentrats eingelaufen sind, wird die Patientin hypoton, entwickelt Rückenschmerzen und Atemnot. Therapiemaßnahmen sind: sofortiges Beenden der Transfusion, Abbruch der Dialyse, Transfer auf die Intensivstation, Gabe von Volumen und Sympathomimetika zur Blutdruckstabilisierung sowie die Verabreichung von Prednisolon 200 mg i. v. und von Antihistaminika.
Am nächsten Morgen ist die Situation stabil. Später werden bei ihr Antikörper gegen c-Antigen (ein Antigen der Rhesusgruppe) festgestellt, wohl durch vielmalige vorherige Bluttransfusionen induziert. Der direkte Coombs-Test ist positiv, Hämolysezeichen sind nachweisbar. Antikörper gegen β-Laktamantibiotika, die für eine medikamentenassoziierte Hämolyse verantwortlich wären, finden sich nicht.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hämostaseologie

M. Spannagl, J. Harenberg

L



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Physiologie der Hämostase

1.1 Allgemeines 1291
1.2 Blutstillung (primäre Hämostase) 1291
1.3 Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) 1292
1.4 Fibrinolyse 1293



© PhotoDisc

1.1 Allgemeines

▶ Definition. Alle zu einer Blutstillung führenden Prozesse werden unter dem Begriff Hämostase zusammengefasst. Unterschieden werden zwei eng verbundene Phasen: die primäre und die sekundäre Hämostase.

Ein funktionierendes Gerinnungssystem dient dem Schutz des Organismus sowohl vor **Blutungen** als auch vor der Entstehung von **Thrombosen**. Voraussetzung hierfür ist ein Gleichgewicht im Zusammenspiel von **Thrombozyten**, **Endothel** und **Fibrinolyse**.

▶ Merke. Eine intakte Hämostase wird gewährleistet durch die Interaktion folgender Komponenten:

- **Thrombozyten** (Sekretion thrombozytenaktivierender und -quervernetzender Substanzen, plasmatischer Gerinnungsfaktoren und Bildung von Thrombozytenaggregaten)
- **Endothel** (Sekretion des Von-Willebrand-Faktors [vWF], von F VIII, Prostazyklin, t-PA, u. a.)
- **Gerinnungssystem** (Gerinnungsfaktoren, Proteaseinhibitoren, Fibrinolyseaktivatoren, Plasminogenaktivator-Inhibitoren).

1.2 Blutstillung (primäre Hämostase)

Eine Gefäßverletzung ist der initiale Reiz, der die primäre Hämostase zur Blutstillung auslöst. Sie führt innerhalb von wenigen Minuten zu einer lokalen **Vasokonstriktion** und Ausbildung eines **Plättchenthrombus**. Die Vasokonstriktion wird durch eine nervale und humorale (Adrenalin) Konstriktion der glatten Muskulatur der Arteriolen und durch die **Freisetzung von Mediatorsubstanzen** wie Serotonin, Thromboxan A_2 und ADP aus den Thrombozyten hervorgerufen. Der Plättchenthrombus wird in mehreren Schritten durch Thrombozytentransformation gebildet:

1.2.1 Thrombozytenadhäsion

vWF zirkuliert auch im Plasma und wird von Endothelzellen, Megakaryozyten und aktivierten Thrombozyten sezerniert. Mit dem Glykoprotein-(GP)Ib-Rezeptor auf den Thrombozyten bildet er eine Brücke zum Gefäßendothel und vermittelt somit die Thrombozytenadhäsion.

1.2.2 Thrombozytenaggregation

Die Bindung des vWF an GP-Ib bewirkt neben der Thrombozytenadhäsion eine Aktivierung der Thrombozyten: Folgen sind z. B. eine **Änderung der Thrombozytenform** (Ausbildung von Pseudopodien) und eine **Degranulation der α- und β-Granula der Thrombozyten** mit **Freisetzung** der thrombozytären Inhaltsstoffe (z. B. ADP, Serotonin, vWF, PDGF = platelet-derived growth factor). Weiterhin resultiert eine **Konformationsänderung** der Membranrezeptoren **GP-IIb/IIIa** auf der Thrombozytenoberfläche, die eine Quervernetzung der Thrombozyten über die Bindung von Fibrinogen zwischen den Thrombozyten induziert.

1.1 Allgemeines

▶ Definition.

Das Gerinnungssystem dient gleichermaßen dem Schutz des Organismus vor **Blutungen** und zusammen mit der Fibrinolyse vor **Thromboseentstehung**.

▶ Merke.

1.2 Blutstillung (primäre Hämostase)

Eine Gefäßverletzung ist der initiale Reiz, um die Blutstillung in Gang zu setzen. Im Rahmen der primären Hämostase führen **Vasokonstriktion** und Bildung eines **Plättchenthrombus** innerhalb von wenigen Minuten zur Blutstillung.

1.2.1 Thrombozytenadhäsion

Mit GP-Ib-Rezeptor auf den Thrombozyten bildet der vWF eine Brücke zum Kollagen in der Verletzung und vermittelt die Thrombozytenadhäsion.

1.2.2 Thrombozytenaggregation

Die Bindung des vWF an GP-Ib bewirkt eine Aktivierung der Thrombozyten: Folgen sind z. B. eine **Änderung der Thrombozytenform** mit **Degranulation und Freisetzung thrombozytärer Inhaltsstoffe** sowie eine **Konformationsänderung** des Membranrezeptors **GP-IIb/IIIa** auf der Thrombozytenoberfläche. Resultat ist ein sog. **Plättchenthrombus,** der die Gefäßläsion provisorisch verschließt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.3 Blutgerinnung (sekundäre Hämostase)

Die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren führt zur Bildung eines Fibringerinnsels, das zusammen mit aktivierten Thrombozyten zu einem stabilen Wundverschluss führt.

1.3.1 Komponenten und Ablauf

Gerinnungsfaktoren (Abb. **L-1.1**) führen nach kaskadenartiger Aktivierung zur Bildung des **Prothrombinasekomplexes**. Prothrombin wird zu Thrombin aktiviert, das Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Der fibrinstabilisierende Faktor XIII vernetzt Fibrinmonomere zu unlöslichen Fibrinpolymeren. Es entsteht ein stabiles **Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel**. Die meisten Gerinnungsfaktoren werden in der Leber synthetisiert. F II, VII, IX und X werden Vitamin-K-abhängig (S. 1312) gebildet.

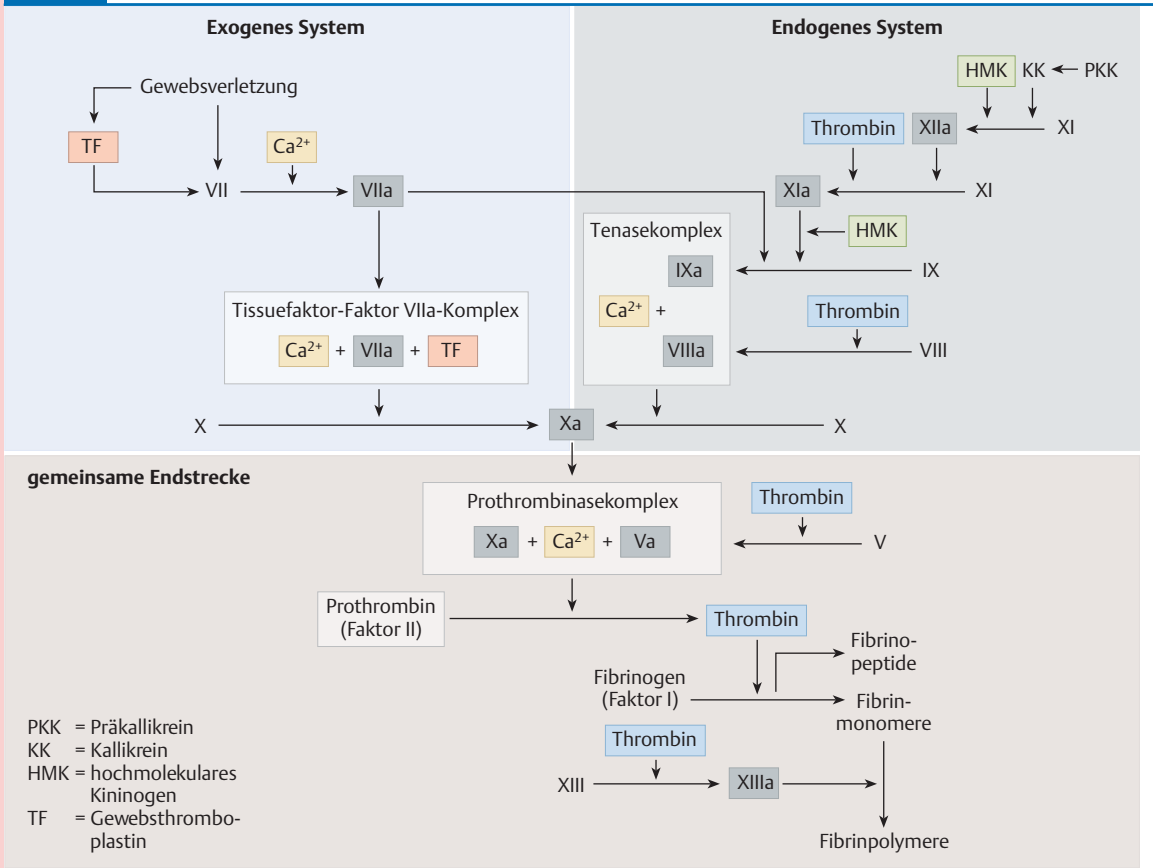
1.3 Blutgerinnung (sekundäre Hämostase)

Im Rahmen der sekundären Hämostase führt die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren zur Bildung eines Fibringerinnsels. Mit der gleichzeitigen Aktivierung von Thrombozyten führt es zu einem stabilen Wundverschluss.

1.3.1 Komponenten und Ablauf

Gerinnungsfaktoren (Abb. **L-1.1**) sind Proteasen oder Kofaktoren, die nach kaskadenartiger Aktivierung zur Bildung des **Prothrombinasekomplexes** führen. Dieser aktiviert Prothrombin zu Thrombin, welches wiederum eine Umwandlung von im Blut löslichem Fibrinogen zu unlöslichem Fibrin bewirkt. Der fibrinstabilisierende Faktor XIII bewirkt eine Quervernetzung von Fibrinmonomeren zu unlöslichen Fibrinpolymeren. Fibrin führt durch die Quervernetzung zur Stabilisierung des Thrombozytenpfropfes. Es entsteht ein stabiles **Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel** (sog. roter Thrombus). Die Leber ist Produktionsorgan der meisten Gerinnungsfaktoren; die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erfolgt sehr langsam über 1–3 Tage und ist Vitamin-K-abhängig (S. 1312).

L-1.1 Ablauf der Blutgerinnung



Der initiale Reiz zur Aktivierung des **extrinsischen Systems** erfolgt durch eine Gefäßverletzung. Große Bedeutung kommt hierbei dem in zahlreichen Geweben vorhandenen Gewebethromboplastin (F III) zu. Durch eine Gewebeverletzung wird F III freigesetzt, dadurch kann F VII an Gewebethromboplastin binden und wird zu F VIIa aktiviert. Der Proteinkomplex aus Gewebethromboplastin und F VIIa bewirkt wiederum eine Aktivierung von F X zu F Xa. Der Komplex aus F Xa, F Va, Kalzium und Phospholipiden (sog. **Prothrombinasekomplex**) führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Diese Vorgänge erfolgen Ca^{2+}-vermittelt. Thrombin bewirkt eine Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Fibrinmonomere werden durch F XIIIa zu Fibrinpolymeren quervernetzt.

Gerinnungsfaktoren: Faktor I = Fibrinogen, Faktor II = Prothrombin, Faktor IIa = Thrombin, Faktor III = Gewebethromboplastin (= tissue factor = TF), Faktor IV = Kalzium, Faktor V = Proaccelerin, Faktor VI = aktivierter Faktor V, Faktor VII = Prokonvertin, Faktor VIII = antihämophiles Globulin A, Faktor IX = antihämophiles Globulin B, Faktor X = Stuart-Prower-Faktor, Faktor XI = Rosenthal-Faktor, Faktor XII = Hageman-Faktor, Faktor XIII = fibrinstabilisierender Faktor.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das Gerinnungssystem wird durch **exogene** und **endogene** Mechanismen aktiviert. Exogene Auslöser, die das danach benannte exogene System aktivieren (auch: extrinsisches System), sind Gefäßverletzungen (Abb. **L-1.1**). TF wird auch molekularbiologisch durch Wachstumsfaktoren stimuliert. Wichtige Faktoren des **endogenen** Gerinnungssystems (auch: intrinsisches System) sind Faktor XII, XI, Präkallikrein und hoch molekulares Kininogen. Es wird z. B. durch Fremdoberflächen aktiviert (z. B. bei Sepsis). Faktor IX kann auch durch F XIa aktiviert werden; damit besteht eine Verbindung zwischen den beiden Systemen.

Das Gerinnungssystem wird durch **exogene** und **endogene** Mechanismen aktiviert. **Exogene** Auslöser sind Gefäßverletzungen (Abb. **L-1.1**). Das **endogene Gerinnungssystem** (intrinsisches System) wird z. B. durch toxische Substanzen (z. B. bei Sepsis) aktiviert.

1.3.2 Physiologische Gerinnungsinhibitoren

Die wichtigsten Inhibitoren des Blutgerinnungssystems sind die Plasmaproteine **Antithrombin (AT)**, **Protein C** und sein Kofaktor **Protein S** sowie **TFPJ** (Abb. **L-1.2**). Sie werden in der Leber synthetisiert; die Synthese von Protein C und S ist Vitamin-K-abhängig. **AT** bindet und **inaktiviert** mit großer Effizienz **Thrombin** (Faktor IIa) **und Faktor Xa**, weniger effizient auch andere Faktoren. Die Affinität von AT für Thrombin und Faktor Xa wird durch Heparin etwa 1000-fach beschleunigt (S. 1316). TFPJ hemmt gebunden an Faktor Xa den TF/VIIa-Komplex.

Die Bindung an den Thrombinrezeptor Thrombomodulin auf der Oberfläche von Endothelzellen macht Thrombin zu einem spezifischen Aktivator von Protein C (Abb. **L-1.2**). **Aktiviertes Protein C** geht einen Komplex mit dem Kofaktor **Protein S**, **Phospholipiden und Ca^{2+}** ein, der die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert.

1.3.2 Physiologische Gerinnungsinhibitoren

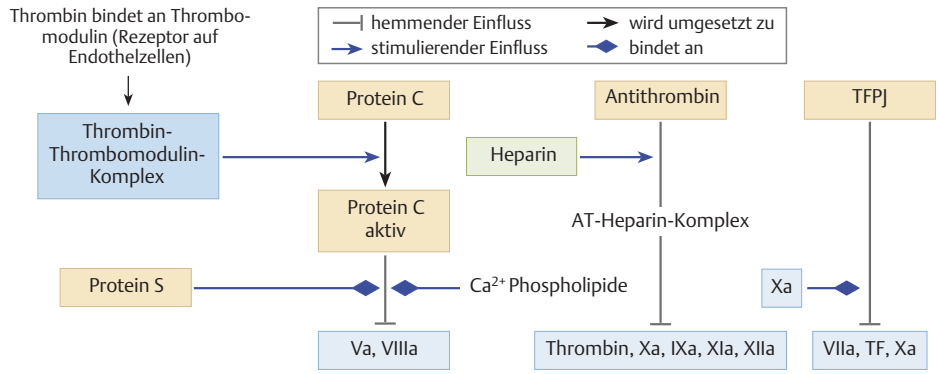
Die wichtigsten Inhibitoren der Gerinnung sind **Antithrombin (AT), Protein C** und **S** und **TFPJ**. **AT** inaktiviert sehr effizient **Thrombin und Faktor Xa**, weniger effizient auch andere Faktoren. Heparin beschleunigt die Affinität von AT für Thrombin und Faktor Xa (S. 1316).

Aktiviertes Protein C geht mit **Protein S, Phospholipiden** und **Ca^{2+}** einen Komplex ein, der die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert (Abb. **L-1.2**).

▶ **Merke.** Eine Verminderung von Antithrombin, Protein C und Protein S führt zu einer erhöhten Thromboseneigung.

▶ **Merke.**

L-1.2 Inhibitoren des Gerinnungssystems



1.4 Fibrinolyse

Unter physiologischen Bedingungen stehen Blutgerinnung und Fibrinolyse in einem Gleichgewicht. Durch Abbau von Fibrin wird die Blutgerinnung limitiert und durch Auflösung der Gerinnsel nach definitivem Verschluss der Wunde die Durchlässigkeit der Gefäße gewährleistet.

1.4 Fibrinolyse

Unter physiologischen Bedingungen stehen Blutgerinnung und Fibrinolyse in einem Gleichgewicht.

1.4.1 Aktivierung der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse wird wie das Gerinnungssystem über ein exogenes und ein endogenes System aktiviert. Die **endogene Aktivierung** erfolgt durch Faktor XIIa, hoch molekulares (HMW)-Kininogen und Kallikrein, die **exogene Aktivierung** durch Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue plasminogen activator = t-PA) und Urokinase-like Plasminogen Activator (u-PA). t-PA und u-PA werden vom Gefäßendothel sezerniert. Beide Systeme aktivieren Plasminogen zu Plasmin. Plasmin spaltet Fibrinpolymere in wasserlösliche Fibrinspaltprodukte.

1.4.1 Aktivierung der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse wird über ein **exogenes** und **endogenes System** aktiviert. Beide Systeme aktivieren Plasminogen zu Plasmin. Plasmin spaltet Fibrinpolymere in wasserlösliche Fibrinspaltprodukte.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.4.2 Physiologische Inhibitoren

Diese sind in Abb. **L-1.3** zusammengestellt. PAI 1 und 2 verhindern die Entstehung von Plasmin, während α_2-Antiplasmin, α_2-Makroglobulin und AT Plasmin neutralisieren.

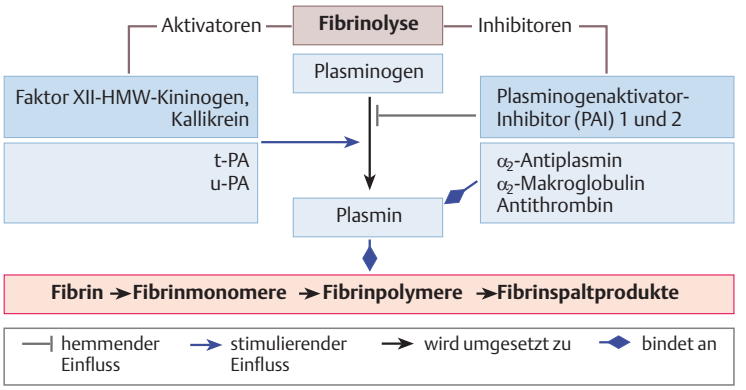
1.4.2 Physiologische Inhibitoren

Der Fibrinabbau wird durch mehrere physiologische Inhibitoren reguliert (Abb. **L-1.3**). Dabei lassen sich zwei Mechanismen unterscheiden:

- Plasminogenaktivator-Inhibitoren (PAI 1 und 2) verhindern die Entstehung von Plasmin durch die Bindung von t-PA und u-PA.
- Nicht an Fibrin gebundenes Plasmin wird durch α_2-Antiplasmin, α_2-Makroglobulin und Antithrombin gebunden und somit neutralisiert.

L-1.3

L-1.3 Aktivatoren und Inhibitoren der Fibrinolyse



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Diagnostik bei hämorrhagischer Diathese

2.1 Basisdiagnostik 1295
2.2 Weiterführende Diagnostik. 1297



© Dörte Jensen / Thieme Verlagsgruppe

2.1 Basisdiagnostik

2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Stufendiagnostik erfolgt zunächst die Anamnese mit Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese. Wichtig ist die Frage nach der Einnahme folgender Medikamente: Azetylsalizylsäure u. a. nichtsteroidale Antiphlogistika, Thrombozytenhemmstoffe oder Vitamin-K-Antagonisten, Applikation von Heparin oder Fibrinolytika (Strepto- oder Urokinase, t-PA). Die körperliche Untersuchung lässt Rückschlüsse auf die Ursache der Blutungsneigung zu (Tab. **L-2.1**). Bei den unterschiedlichen hämorrhagischen Diathesen treten charakteristische Blutungstypen auf:

- **Thrombozytär oder vaskulär bedingte hämorrhagische Diathesen: Petechien** (Abb. **K-5.1**) sind kleine punktförmige Hautblutungen, die spontan auftreten. Sie lassen sich mit einem Glasspatel nicht wegdrücken (Glasspateltest). Als **Purpura** (Abb. **L-3.2**) wird ein aus Petechien und Ekchymosen bestehendes flächenhaftes Exanthem bezeichnet.
- **Großflächige Blutungen:** Charakteristisch sind Hämatome, Hämarthros (Gelenkblutungen), Sugillationen (flächenhafte Einblutung < 3 cm) und Suffusionen (große flächenhafte Einblutung) sowie Muskel- bzw. Weichteileinblutungen. Sie treten nach Traumen und bei angeborenem oder erworbenem Mangel von Gerinnungsfaktoren auf.
- **Kombinierte Hämostasestörung:** unscharf begrenzte großflächige Blutungen in Kombination mit Petechien.

2.1 Basisdiagnostik

2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Stufendiagnostik: Anamnese und körperliche Untersuchung weisen auf die Ursache hin (Tab. **L-2.1**). Wichtig ist die Medikamentenanamnese und ggf. Absetzen der Medikamente. Bei weiterhin bestehender Symptomatik ist eine weiterführende Diagnostik indiziert. Charakteristische Blutungstypen:

- **Thrombozytäre/vaskuläre hämorrhagische Diathesen: Petechien** (Abb. **K-5.1**, punktförmige Hautblutungen) und **Purpura** (Abb. **L-3.2**)
- **Großflächige Blutungen:** Hämatome, Hämarthros, Sugillationen und Suffusionen, Weichteileinblutungen treten nach Traumen und Mangel an Gerinnungsfaktoren auf.
- **Kombinierte Hämostasestörung:** unscharf begrenzte großflächige Blutungen und Petechien.

L-2.1 Differenzialdiagnose der Blutungsneigung anhand klinischer Zeichen

Ursachen*		Thrombozytopenie oder -pathie (generalisiert)	Vasopathie (nur lokal)	Koagulopathie (generalisiert)	Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (generalisiert)
Symptome					
spontane Blutungen	Nasen- und Zahnfleischbluten	ja	ja	selten	ja
	verstärkte oder verlängerte Regelblutung	ja	nein	ja	ja (bei schweren Formen)
	gastrointestinale Blutungen, Hirnblutungen, Hämoptoe, Hämaturie	nur bei schwerer Thrombozytopenie	ja	ja	nein
	Petechien	ja	ja	nein	gelegentlich
	Purpura	ja	ja	nein	gelegentlich
	Hauthämatome	selten	kleinflächig	großflächig	kleinflächig
	Einblutungen in Weichteile und Gelenke	selten (Thrombozytopathie)	nein	ja	selten
Blutungen nach auslösendem Ereignis	nach geringem Trauma	ja	nein	ja	ja
	traumatisch, OP- oder Punktionswunden	selten	nein	ja	selten

* **Thrombozytopathie:** Funktionsstörung der Thrombozyten; **Vasopathie:** Funktionsstörung des Endothels; **Koagulopathie:** Synthese- oder Funktionsstörung von Gerinnungsfaktoren;**Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom** (S. 1307): kombinierte thrombozytäre und plasmatische Gerinnungsstörung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.1.2 Labordiagnostik

Die Basis-Labordiagnostik überprüft das **Gerinnungssystem** und die **Thrombozytenzahl** (Normwerte s. Tab. **L-2.2**).

2.1.2 Labordiagnostik

Im Rahmen der Basis-Labordiagnostik werden zwei der drei Hämostasekomponenten überprüft: das exogene und endogene **Gerinnungssystem** und die **Thrombozytenzahl**. Normwerte zeigt Tab. **L-2.2**. Die Fibrinolyse wird bei der Routinediagnostik nicht untersucht.

Exogenes Gerinnungssystem: Dieses wird erfasst durch die

- **Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick** (laborabhängig): Messung der Zeit bis zum Auftreten eines Gerinnsels nach Zugabe von Thromboplastin und Ca^{2+} zu der mit Natriumzitrat antikoagulierten Plasmaprobe.
- **International normalized Ratio (INR)** (laborunabhängig): Herstellung mit standardisiertem Thromboplastinreagens.

Exogenes Gerinnungssystem: Dieses die Blutgerinnung auslösende System (Faktor VII und nachgeschaltete Faktoren, Abb. **L-1.1**) wird erfasst durch die

- **Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick**, den sog. **Quick-Wert (Prothrombinzeit):** Nach Zugabe von Thromboplastin und Ca^{2+} zu der mit Natriumzitrat antikoagulierten Plasmaprobe des Patienten wird die Zeit bis zum Auftreten eines Gerinnsels gemessen (in Sekunden). Diese Gerinnungszeit wird in Relation zu der von gesunden Personen (bzw. einem Kontrollplasma) gesetzt. Der Quick-Wert ist reagenzien-, d. h. **laborabhängig**. Der Quick-Wert in % ist erniedrigt bei Mangel an Faktor I, II, V, VII und X, unter der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin), unter Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzien (vorzugsweise unter direkten Xa-Inhibitoren), bei Leberzirrhose und Verbrauchskoagulopathie.
- **International normalized Ratio (INR):** Sie wird auf dieselbe Weise wie der Quick-Wert ermittelt, jedoch unter Verwendung eines international standardisierten Thromboplastinreagens. **Cave:** Die INR ist **laborunabhängig**. Sie kann nur bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (**nicht** unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzien) bestimmt werden.

Endogenes Gerinnungssystem: Die **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT = PTT)** erfasst das **endogene Gerinnungssystem** (Faktor XII, XI, IX, VIII und nachgeschaltete Faktoren).

Endogenes Gerinnungssystem: Dieser Anteil des Gerinnungssystems (Faktor XII, XI, IX, VIII und die nachgeschalteten Faktoren, s. Abb. **L-1.1**) wirkt verstärkend auf die Gerinnselbildung und wird durch die **(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit (aPTT = PTT)** erfasst: Zu der mit Natriumzitrat versetzten Plasmaprobe werden Ca^{2+}, das Phospholipid Plättchenfaktor III (PF 3 = partielles Thromboplastin) und der Oberflächenaktivator Kaolin hinzugefügt und die Gerinnungszeit gemessen.

▶ Merke.

▶ Merke.

- Marcumar u. a. Kumarinderivate verhindern die Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren VII, IX, X und II, beeinflussen also vorrangig das exogene Gerinnungssystem. Zur Überprüfung einer **Kumarintherapie** dienen **Quick-Wert** und **INR**. Die aPTT wird durch Kumarine hingegen nur marginal verlängert. Heparin, Hirudin, Argatroban und Dabigatran verlängern die aPTT.
- Heparin inaktiviert im Komplex mit Antithrombin die Faktoren XII, XI, IX, X und II und beeinflusst somit insbesondere das endogene Gerinnungssystem. Es bestehen keine nennenswerten Auswirkungen auf den Quick-Wert.

Die **(Plasma-)Thrombinzeit (PTZ, TZ)** erfasst die **Fibrinbildung**.

Durch die **Plasmathrombinzeit (PTZ = Thrombinzeit, TZ)** wird die **Fibrinbildung** erfasst. Der Probe (Zitratplasma) wird Thrombin zugesetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

▶ Merke.

▶ Merke. Da Heparin bereits in geringen Mengen Thrombin inaktiviert, ist die **PTZ** ein wichtiger Test zur Überwachung der **Heparintherapie**. Hirudin, Argatroban und Dabigatran verlängern ebenfalls die PTZ; ein therapeutischer Bereich existiert nicht.

Thrombinhemmer führen zu falsch negativen Ergebnissen der **Fibrinogenkonzentration** und anderer Gerinnungsfaktoren in Gerinnungstests.

Darüber hinaus lässt sich die **Fibrinogenkonzentration** durch Zusatz von Thrombin in hoher Konzentration zu der verdünnten Probe (Zitratplasma) bestimmen: Sie ist unter diesen Bedingungen umgekehrt proportional zur Gerinnungszeit. Thrombinhemmer führen zu falsch negativen Ergebnissen der **Fibrinogenkonzentration** und anderer Gerinnungsfaktoren in Gerinnungstests.

▶ Merke.

▶ Merke. Vergewissern Sie sich vor der Blutabnahme, dass das „Gerinnungsröhrchen" Natriumzitrat (nicht Heparin!) enthält. Nehmen Sie Patienten, die eine Heparininfusion erhalten, Blut für die Gerinnungsbestimmung möglichst am **kontralateralen Arm** ab. Bei Blutentnahme aus einem zentralen Venenkatheter sollten zuvor wenige ml Blut verworfen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

L-2.2 Basis-Labordiagnostik

Test	Normwert	Bewertung	Indikation
Thromboplastinzeit (TPZ) **nach Quick** (Quick-Wert)	70–120 %	< 70 % bei: Leberfunktionsstörung (Synthese ↓), bei Verbrauchskoagulopathie, Vitamin-K-Mangel oder infolge Kumarintherapie, unter Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzien (vorzugsweise Rivaroxaban und Apixaban)	Ausschluss einer Leberfunktionsstörung, Verbrauchskoagulopathie, Überwachung der Kumarintherapie
International normalized Ratio (INR; alternativ zu Quick-Wert)	0,9–1,1	2–3 als therapeutischer Bereich bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar, Falithrom, Coumadin)	Überwachung der Kumarintherapie
(aktivierte) **partielle Thromboplastinzeit** (aPTT = PTT)	25–40 s	> 40 s bei Gerinnungsfaktormangel, -inaktivierung, Verbrauchskoagulopathie, Heparintherapie, Hämophilie oder unter Therapie mit Hirudin, Argatroban und Dabigatran (ggf. geringfügig unter Rivaroxaban und Apixaban)	Überwachung der Heparintherapie
Plasmathrombinzeit (PTZ = Thrombinzeit, TZ)	12–21 s	> 21 s bei Fibrinogenmangel oder -defekt, Verbrauchskoagulopathie, Fibrinolysetherapie (Plasmin spaltet auch Fibrinogen), Heparintherapie oder Behandlung mit Hirudin, Argatroban oder Dabigatran	Überwachung der Heparin- oder Fibrinolysetherapie
Fibrinogen	180–350 mg/dl	< 180 mg/dl bei Dysfibrinogenämie, Leberfunktionsstörung (Synthese ↓), Verbrauchskoagulopathie (Fibrinogenverbrauch ↑) oder Fibrinolysetherapie (Plasmin spaltet auch Fibrinogen) Die Bestimmungsmethode nach Clauss basiert auf der Zugabe von Thrombin, sodass alle Antikoagulanzien mit einer dominanten Thrombinhemmung zu falsch niedrigen Werten von Fibrinogen führen. Die aufwendige immunologische Bestimmung von Fibrinogen liefert korrekte Werte.	Überwachung der Fibrinolysetherapie
Thrombozytenzahl	150 000–400 000/µl	< 150 000/µl u. a. bei Leukämie, Verbrauchskoagulopathie	Verlaufskontrolle bei Verbrauchskoagulopathie, Früherkennung der Nebenwirkung Thrombozytopenie bei Heparintherapie

2.2 Weiterführende Diagnostik

2.2.1 Untersuchungsmethoden im Überblick

Analysen der plasmatischen Gerinnung

Einzelfaktorenanalyse: Für die **Gerinnungsfaktoren** II, V, VII, VIII, IX-XII sowie für Präkallikrein, Kallikrein, Kininogen und Kinin stehen **Einzelaktivitätstests** zur Verfügung. Die Ergebnisse werden in % der Norm angegeben, der Normbereich beträgt 70–150 %. Die Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren wird z. B. bei V. a. Hämophilie A oder B (= angeborener Mangel an Faktor VIII oder IX) durch diese Analysen bestimmt.

Testsysteme zur Diagnostik einer gesteigerten Thrombin- und Fibrinbildung: Die am häufigsten angewandten Testsysteme sind in Tab. **L-2.3** zusammengefasst. Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Verbrauchskoagulopathie wird z. B. der Ethanol- oder Fibrinmonomer-Test durchgeführt.

2.2 Weiterführende Diagnostik

2.2.1 Untersuchungsmethoden im Überblick

Analysen der plasmatischen Gerinnung

Einzelfaktorenanalyse: Für die **meisten Gerinnungsfaktoren** sowie für Kallikrein und Kinin (plus Vorstufen) existieren **Einzelaktivitätstests**. Sie sind z. B. bei V. a. Hämophilie indiziert.

Testsysteme zur Diagnostik einer gesteigerten Thrombin- und Fibrinbildung: s. Tab. **L-2.3**.

L-2.3 Testsysteme zur Erfassung einer gesteigerten Fibrinbildung

Untersuchungsparameter	erfasste Reaktion	Normwert
▪ Prothrombin $_{1,2}$-Fragment	Prothrombin → Thrombin	< 5 µg/ml
▪ Thrombin-Antithrombin-(TAT)Komplex	Prothrombin → Thrombin	3 ng/ml
▪ Fibrinmonomer	Fibrinogen → Fibrin	
▪ direkter Nachweis von Fibrinmonomeren (= Fibrinmonomer-Test)		< 10 µg/ml
▪ D-Dimere	Fibrin → Spaltprodukte	< 0,4 µg/ml

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Analysen der Thrombozytenfunktion

Blutungszeit: Ex-vivo-Globalmethode zur Erfassung von Störungen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation.

Analysen der Thrombozytenfunktion

Blutungszeit: Diese Ex-vivo-Globalmethode dient der Erfassung von Störungen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Es wird eine standardisierte intrakutane Läsion von 1 mm Tiefe und 7 mm Länge an der Innenseite des Unterarms gesetzt und die Zeit bis zum Stillstand der Blutung gemessen (normal < 7 min).

► Merke.

► Merke. Die Blutungszeit ist verlängert bei Hemmung der Thrombozyten-Zyklooxygenase durch Azetylsalizylsäure (ASS), bei anderen Störungen der Thrombozytenfunktion und bei Mangel an vWF. Nimmt der Patient keine Thrombozytenhemmer ein, weist eine verlängerte Blutungszeit auf ein Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (S. 1307) hin. Bei Verminderung von Gerinnungsfaktoren bleibt die Blutungszeit normal.

Platelet Function Analyser (PFA): Thrombozyten werden z. B. durch Kollagen oder Adrenalin aktiviert und auf diese Weise ihre Adhäsions- und Aggregationskapazität geprüft.

Platelet Function Analyser (PFA): Thrombozyten werden durch Kollagen, Adrenalin aktiviert, um Störungen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation zu erfassen. Die kollageninduzierte Thrombozytenaggregationszeit ist bei Einnahme von ASS, die Adrenalin- bzw. epinephrininduzierte Aggregationszeit bei Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom verlängert.

Rumpel-Leede-Test (Abb. **L-2.1**): Ein positiver Test weist bei normaler Thrombozytenzahl auf eine Thrombozytopathie oder eine Störung der Endothelfunktion hin.

Rumpel-Leede-Test: Bei diesem einfach durchführbaren Test wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm für 10 min auf etwa 50 mmHg aufgeblasen. Treten am Unterarm flohstichartige Blutungen (Petechien) auf, ist der Test positiv (Abb. **L-2.1**). Bei normaler Thrombozytenzahl weist dies auf eine Thrombozytopathie oder eine Störung der Endothelfunktion hin.

⊙ L-2.1

⊙ L-2.1 **Stark positiver Rumpel-Leede-Test**



Zahlreiche Petechien in der Ellenbeuge nach Wegnahme der Blutdruckmanschette am Oberarm.

(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme, 2017)

2.2.2 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert vermindertem Quick-Wert

Eine isolierte Verminderung des Quick-Werts ist häufig bedingt durch eine Verbrauchskoagulopathie, Hepatopathie oder Therapie mit Kumarinderivaten; auch unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzien möglich. Differenzialdiagnostik s. Abb. **L-2.2**.

2.2.2 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert vermindertem Quick-Wert

Häufige Ursachen einer isolierten Verminderung des Quick-Werts sind eine Hepatopathie und Verbrauchskoagulopathie. Aufgrund der kurzen HWZ von Faktor VII (ca. 7 h) ist die Sensitivität der Thromboplastinzeit nach Quick für eine Leberfunktionsstörung höher als die der aPTT u. a. Tests. Daneben kann es unter Therapie mit Kumarinderivaten zu einer isolierten Quick-Wert-Verminderung kommen, wie auch unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzien, vorzugsweise Rivaroxaban und Apixaban. Zum differenzialdiagnostischen Vorgehen siehe Abb. **L-2.2**.

2.2.3 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert verlängerter aPTT

Eine isoliert verlängerte aPTT findet sich z. B. bei Therapie mit Heparin oder bei Faktorenmangel. Das diagnostische Vorgehen zeigt Abb. **L-2.3**.

Bei Heparintherapie oder Therapie mit Dabigatran erübrigt sich eine weitere Diagnostik. Erhält der Patient **kein** Antikoagulans, folgen Einzelfaktorenanalysen (VIII und IX), bei negativem Befund werden die **übrigen Faktoren des endogenen Gerinnungssystems** bestimmt.

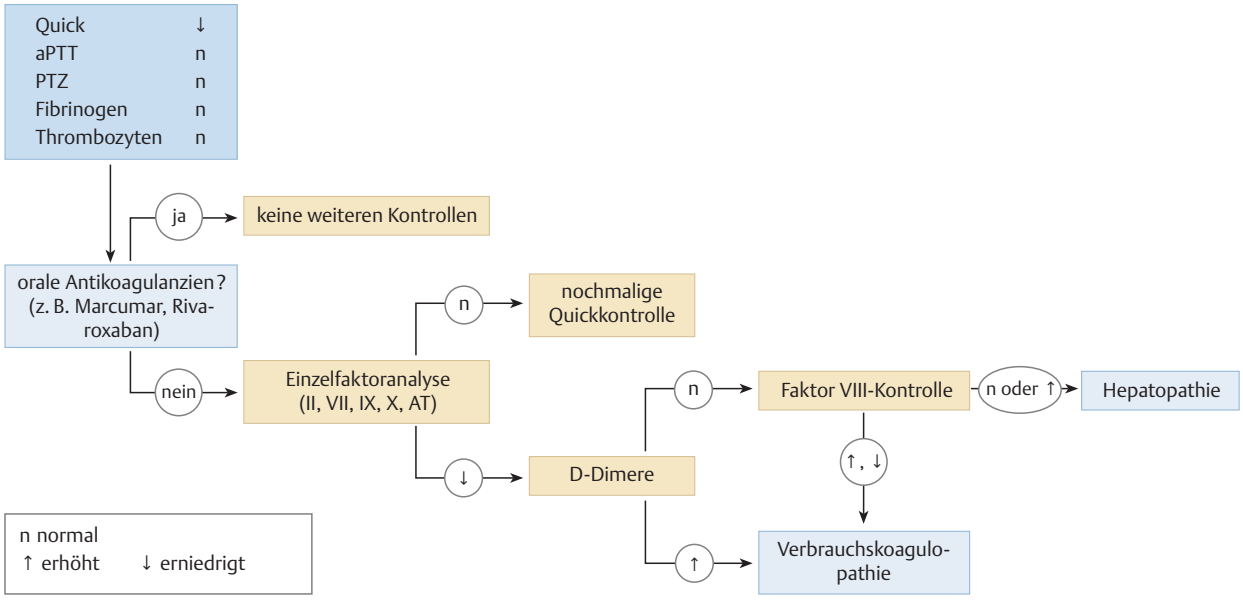
2.2.3 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert verlängerter aPTT

Eine verlängerte aPTT als einziger pathologischer Befund der Basisdiagnostik findet sich bei Heparintherapie, Faktorenmangel (z. B. Hämophilie A, B), oder Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Auch unter Dabigatran ist eine isoliert verlängerte aPTT möglich. Zum differenzialdiagnostischen Vorgehen siehe Abb. **L-2.3**.
Bei Heparintherapie des Patienten oder unter Therapie mit Dabigatran lässt sich der Gerinnungsbefund erklären. Im Zweifelsfall kann Heparin durch den Heptest nachgewiesen werden. Erhält der Patient **kein** Antikoagulans, wird zunächst durch **Einzelfaktorenanalyse** das Vorliegen eines Mangels an Gerinnungsfaktor VIII oder IX (Hämophilie A bzw. B) überprüft. Bei negativem Befund bestimmt man die Aktivität der **übrigen Faktoren des endogenen Gerinnungssystems**.

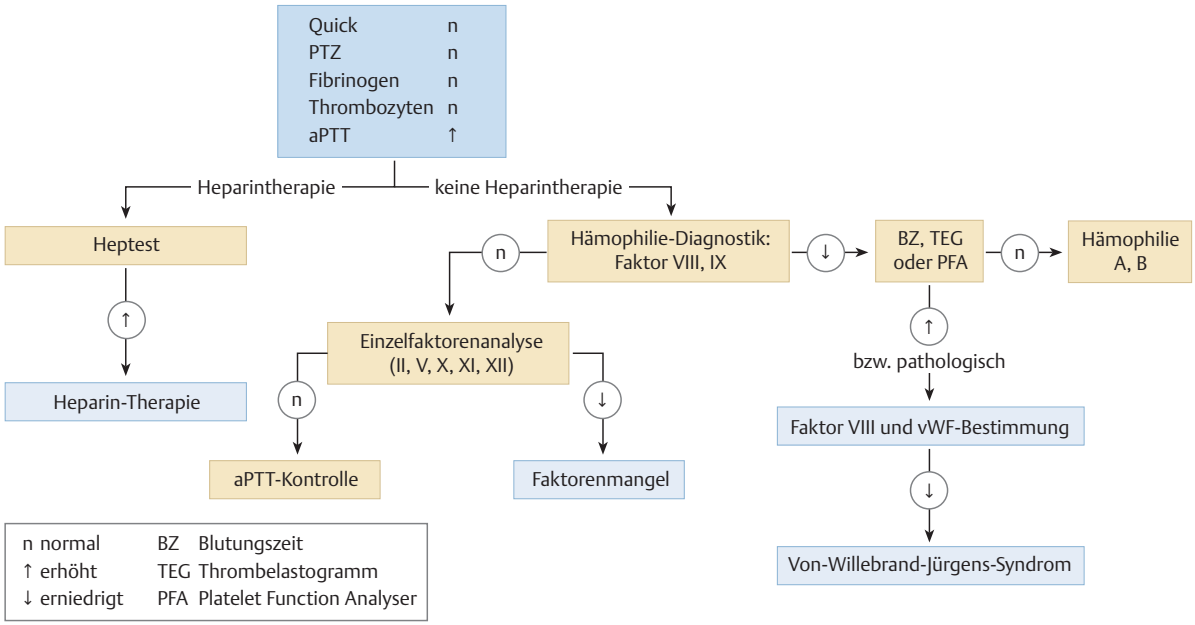
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

L-2.2 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert pathologischem Quick-Wert



L-2.3 Diagnostisches Vorgehen bei isoliert pathologischer aPTT*



* neue orale Antikoagulanzien, v.a. Dabigatran, können isoliert die aPTT erhöhen!

► Merke. Bei verminderter Aktivität von Faktor VIII oder IX sind zum Ausschluss einer Thrombozytenfunktionsstörung sowie eines Mangels an vWF die Bestimmung der Blutungszeit oder die Messung im PFA (platelet function analyser) erforderlich. Sind diese Tests unauffällig, ist die Diagnose Hämophilie A oder B gesichert.

► Merke.

Bei verlängerter Blutungszeit und pathologischem PFA-Ergebnis mit Ristocetin bestimmt man die Konzentration des vWF (= Faktor VIII:vW) und seiner Multimere (s. Exkurs). Sind diese Tests pathologisch, ist dies beweisend für ein **Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom** (S. 1307).

Bei verlängerter Blutungszeit Bestimmung des vWF und seiner Multimere (s. Exkurs). Sind diese Tests pathologisch, liegt ein **Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom** (S. 1307) vor.

► Exkurs. Ristocetin-Kofaktor: Im klinischen Sprachgebrauch werden die Multimere des vWF als Ristocetin-Kofaktoren bezeichnet, da diese für die Aggregation von Testthrombozyten in Gegenwart des Antibiotikums Ristocetin verantwortlich sind.

► Exkurs.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.4 Weiterführende Diagnostik bei Thromboseneigung (Thrombophilie)

Indikation: Fehlen einer klinischen Ursache für Thrombose oder Lungenembolie (v. a. Patienten < 40 Jahren). Bei älteren Patienten sind vererbte Stoffwechselstörungen als Thromboseursache selten (an **medikamenteninduzierte** oder **andere erworbene Ursachen** denken!).
Anamnestische Hinweise auf eine **angeborene Thromboseneigung** sind z. B. das Fehlen von thromboseauslösenden Faktoren, ungewöhnliche Thromboselokalisation, positive Familienanamnese und Alter < 40 Jahre.
Ursachen einer Thrombophilie sind :

- **Mangel** der physiologischen **Gerinnungsinhibitoren** (AT, Protein C und S) und APC-Resistenz. Ursachen eines **AT-Mangels:** Verminderung der Aktivität bei normaler Konzentration (Typ-I-Mangel). Verminderung der Aktivität durch verminderte Konzentration (Typ-II-Mangel). Störung der Bindungsstelle von Heparin/niedermolekularem Heparin (Typ-III-Mangel).
- **Verminderte Aktivität des Fibrinolysesystems** mit vermindertem Plasminogen oder erhöhtem α_2-Antiplasmin.
- **Genetische Ursachen:** nicht X-chromosomal vererbt, hetero- und homozygot. Genetische Defekte können auch kombiniert vorliegen:
  - Faktor-V-Leiden-Mutation (S. 322): Mutation im Faktor-V-Molekül
  - Mutation im Prothrombinmolekül
  - Mutationen bei Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel
- Cardiolipin-IgG- oder -IgM-Antikörper und Lupus-Antikoagulans gegen pathologische Phospholipide bei Systemerkrankungen z. B. des lupoiden Formenkreises.

2.2.4 Weiterführende Diagnostik bei Thromboseneigung (Thrombophilie)

Indikation: Besteht keine klinische Ursache für eine Thrombose oder Lungenembolie, sollten insbesondere **hereditäre Gerinnungsstörungen** abgeklärt werden. Vor allem bei jüngeren Patienten < 40 Jahren und bei arteriellen Thrombosen jüngerer Patienten sollte zur Abklärung eine Labordiagnostik (S. 1297) erfolgen. Bei älteren Patienten sind vererbte Gerinnungsstörungen als Thromboseursache selten (hier insbesondere an **medikamenteninduzierte** oder **andere erworbene Ursachen** denken!).
Auf eine **angeborene Thrombophilie** deuten aus der Anamnese hin: Fehlen von thromboseauslösenden Faktoren (z. B. Immobilität, Z. n. OP), ungewöhnliche Thromboselokalisation (z. B. mesenterial, zerebral), familiäre Häufung von Thrombosen, kein Vorliegen eines Malignoms und Alter < 40 Jahre.

Ursachen einer Thrombophilie sind:

- **Mangel** der wichtigsten physiologischen **Gerinnungsinhibitoren** (Antithrombin [AT], Protein C und S) und Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz). Ursachen eines **AT-Mangels** sind: Verminderung der Aktivität bei normaler Konzentration des Proteins (Typ-I-Mangel), Verminderung der Aktivität durch eine verminderte Konzentration (Typ-II-Mangel) sowie eine Störung der Bindungsstelle von Heparin/niedermolekularem Heparin. Diese geht meist mit einer Verminderung der Aktivität einher (Typ-III-Mangel). Protein C liegt als Proenzym vor. Ein **Protein-S-Mangel** betrifft das Protein selbst (Typ-I-Mangel = Verminderung von freiem Protein C) oder das PCb-Protein (Typ-II-Mangel: freies Protein C normal = Typ IIa, oder vermindert = Typ IIb).
- **Verminderte Aktivität des Fibrinolysesystems** mit vermindertem Plasminogen oder erhöhtem α_2-Antiplasmin.
- **Genetische Ursachen:** Die genetischen Mutationen einzelner Gerinnungsfaktoren werden nicht X-chromosomal vererbt. Sie liegen hetero- und homozygot (sehr selten: 1:0,2–0,3 /Mio.) vor. Heterozygote Formen treten auch spontan auf. Genetische Defekte können bei einem Patienten auch kombiniert vorliegen (zwei Defekte gleichzeitig). Ursachen der Thrombophilie sind u. a. Faktor-V-Leiden-Mutation (S. 322) (Mutation im Faktor-V-Molekül [G 1 691A]) oder eine Mutation im Prothrombinmolekül (Position G 20210 A).
  Bei Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sind jeweils viele unterschiedliche Mutationen beschrieben.
- Cardiolipin-IgG- oder -IgM-Antikörper und Lupus-Antikoagulans richten sich gegen pathologische Phospholipide bei Systemerkrankungen z. B. des lupoiden Formenkreises. Die Antikörpertiter sind fluktuierend und müssen 2- bis 3-mal bestimmt werden, um einen positiven Befund zu bestätigen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3 Hämostaseologische Erkrankungen

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen 1301
3.2 Immunologische Erkrankungen mit thrombohämorrhagischem Syndrom. 1303
3.3 Plasmatisch bedingte Hämostasestörungen (Koagulopathien) 1304



© detailblick / Fotolia.com

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen

3.1.1 Hereditäre Vasopathien

Den hereditären vaskulären Erkrankungen liegen Kollagen-Stoffwechselstörungen zugrunde, die jedoch noch nicht differenziert sind. Dies bewirkt eine Desintegration der extrazellulären Matrix. Folge ist eine lokalisierte oder generalisierte **Gefäßfragilität** durch Gefäßwandveränderungen, die zu einer **erhöhten Blutungsneigung** in unterschiedlicher Ausprägung führt. Eine Gerinnungsaktivierung führt zu **Thromboseneigung**.

Ehlers-Danlos-Syndrom

► Definition. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebeerkrankung mit Störung der Kollagensynthese.

Klinik und Diagnostik: Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine leichte Verletzbarkeit des Gefäßsystems und der Haut, überstreckbare Gelenke sowie Hyperelastizität der Haut. Begleitend können eine Aorteninsuffizienz und ein Mitralklappenprolaps bestehen.
Leichte und **spontane Blutungen** sind diagnostisch richtungsweisend. Charakteristische Befunde sind Schleimhaut- und Gingivablutung, postoperative Nachblutungen, Petechien, Purpura und gastrointestinale Blutungen sowie Bluthusten. **Positive Laboruntersuchungen** sind der Rumpel-Leede-Test, eine verlängerte Blutungszeit und oft eine verminderte Thrombozytenaggregation. **Differenzialdiagnostisch** ist eine Hämophilie abzugrenzen.

Marfan-Syndrom

► Definition. Diesem autosomal-dominant vererbten Syndrom liegt ein Defekt im Kollagenmolekül C mit einer Störung seiner Bindungsfähigkeit zugrunde. Betroffene Körperregionen sind Skelettsystem, kardiovaskuläres System und das Auge.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten weisen eine Dislokation der Augenlinse sowie lange Extremitäten und Finger auf, in Kombination mit einer Verschlussunfähigkeit der Aortenklappe (häufig auch mit einem Aortenaneurysma kombiniert, welches dissoziieren kann), s. auch thorakales Aortenaneurysma (S. 306) und Dissektion (S. 279). Richtungsweisend ist eine leichte und spontane Verletzbarkeit der Haut. Im Urin werden vermehrt Hydroxyprolin und Polysaccharide ausgeschieden. Manche Patienten weisen eine gestörte Plättchenfunktion auf. Die Blutungszeit ist dann verlängert.

Kasabach-Merritt-Syndrom

Dieses Krankheitsbild ist durch **benigne große, kavernöse Hämangiome** im kapillären und kavernösen Gefäßsystem gekennzeichnet. Die häufigsten Lokalisationen sind Gastrointestinaltrakt, Knochen, Leber, Gesichts- und Nackenhaut sowie die Mukosa im Mundbereich. Vorzugsweise sind Frauen betroffen. Die Hämangiome enthalten eine Vielzahl von Thromben, die aufgrund einer lokalen disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) entstehen.
Die akute Verbrauchskoagulopathie wird mit Low-Dose-Heparin behandelt. Eine lokale Strahlenbehandlung oder Injektion von sklerosierenden Agenzien ist nur in besonderen Fällen indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen
3.1.1 Hereditäre Vasopathien

Diesen liegen Störungen des Kollagen-Stoffwechsels zugrunde. Folgen sind **Blutungen** in unterschiedlicher Ausprägung und Gerinnungsaktivierung mit **Thromboseneigung**.

Ehlers-Danlos-Syndrom

► Definition.

Klinik und Diagnostik: leichte Verletzbarkeit von Gefäßsystem und Haut, überstreckbare Gelenke und Hyperelasitizität der Haut.

Leichte und **spontane Blutungen** sind diagnostisch richtungsweisend. **Labor:** positiver Rumpel-Leede-Test, verlängerte Blutungszeit und verminderte Thrombozytenaggregation. DD: Hämophilie.

Marfan-Syndrom

► Definition.

Klinik und Diagnostik: Eine leichte und spontane Verletzbarkeit der Haut ist richtungsweisend. Im Urin werden vermehrt Hydroxyprolin und Polysaccharide ausgeschieden.

Kasabach-Merritt-Syndrom

Große, kavernöse, benigne Hämangiome finden sich bevorzugt in Gastrointestinaltrakt, Knochen, Leber, im Bereich der Gesichts- und Nackenhaut sowie in der Mukosa im Mundbereich. Die Hämangiome enthalten aufgrund einer lokalen DIC multiple Thrombosen.
Die akute Verbrauchskoagulopathie wird mit Low-Dose-Heparin behandelt.

3 Hämostaseologische Erkrankungen

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen 1301
3.2 Immunologische Erkrankungen mit thrombohämorrhagischem Syndrom. 1303
3.3 Plasmatisch bedingte Hämostasestörungen (Koagulopathien) 1304



© detailblick / Fotolia.com

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen

3.1.1 Hereditäre Vasopathien

Den hereditären vaskulären Erkrankungen liegen Kollagen-Stoffwechselstörungen zugrunde, die jedoch noch nicht differenziert sind. Dies bewirkt eine Desintegration der extrazellulären Matrix. Folge ist eine lokalisierte oder generalisierte **Gefäßfragilität** durch Gefäßwandveränderungen, die zu einer **erhöhten Blutungsneigung** in unterschiedlicher Ausprägung führt. Eine Gerinnungsaktivierung führt zu **Thromboseneigung**.

Ehlers-Danlos-Syndrom

► Definition. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebeerkrankung mit Störung der Kollagensynthese.

Klinik und Diagnostik: Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine leichte Verletzbarkeit des Gefäßsystems und der Haut, überstreckbare Gelenke sowie Hyperelastizität der Haut. Begleitend können eine Aorteninsuffizienz und ein Mitralklappenprolaps bestehen.
Leichte und **spontane Blutungen** sind diagnostisch richtungsweisend. Charakteristische Befunde sind Schleimhaut- und Gingivablutung, postoperative Nachblutungen, Petechien, Purpura und gastrointestinale Blutungen sowie Bluthusten. **Positive Laboruntersuchungen** sind der Rumpel-Leede-Test, eine verlängerte Blutungszeit und oft eine verminderte Thrombozytenaggregation. **Differenzialdiagnostisch** ist eine Hämophilie abzugrenzen.

Marfan-Syndrom

► Definition. Diesem autosomal-dominant vererbten Syndrom liegt ein Defekt im Kollagenmolekül C mit einer Störung seiner Bindungsfähigkeit zugrunde. Betroffene Körperregionen sind Skelettsystem, kardiovaskuläres System und das Auge.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten weisen eine Dislokation der Augenlinse sowie lange Extremitäten und Finger auf, in Kombination mit einer Verschlussunfähigkeit der Aortenklappe (häufig auch mit einem Aortenaneurysma kombiniert, welches dissoziieren kann), s. auch thorakales Aortenaneurysma (S. 306) und Dissektion (S. 279). Richtungsweisend ist eine leichte und spontane Verletzbarkeit der Haut. Im Urin werden vermehrt Hydroxyprolin und Polysaccharide ausgeschieden. Manche Patienten weisen eine gestörte Plättchenfunktion auf. Die Blutungszeit ist dann verlängert.

Kasabach-Merritt-Syndrom

Dieses Krankheitsbild ist durch **benigne große, kavernöse Hämangiome** im kapillären und kavernösen Gefäßsystem gekennzeichnet. Die häufigsten Lokalisationen sind Gastrointestinaltrakt, Knochen, Leber, Gesichts- und Nackenhaut sowie die Mukosa im Mundbereich. Vorzugsweise sind Frauen betroffen. Die Hämangiome enthalten eine Vielzahl von Thromben, die aufgrund einer lokalen disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) entstehen.
Die akute Verbrauchskoagulopathie wird mit Low-Dose-Heparin behandelt. Eine lokale Strahlenbehandlung oder Injektion von sklerosierenden Agenzien ist nur in besonderen Fällen indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.1 Erkrankungen bei Endotheldysfunktionen
3.1.1 Hereditäre Vasopathien

Diesen liegen Störungen des Kollagen-Stoffwechsels zugrunde. Folgen sind **Blutungen** in unterschiedlicher Ausprägung und Gerinnungsaktivierung mit **Thromboseneigung**.

Ehlers-Danlos-Syndrom

► Definition.

Klinik und Diagnostik: leichte Verletzbarkeit von Gefäßsystem und Haut, überstreckbare Gelenke und Hyperelasitizität der Haut.

Leichte und **spontane Blutungen** sind diagnostisch richtungsweisend. **Labor:** positiver Rumpel-Leede-Test, verlängerte Blutungszeit und verminderte Thrombozytenaggregation. DD: Hämophilie.

Marfan-Syndrom

► Definition.

Klinik und Diagnostik: Eine leichte und spontane Verletzbarkeit der Haut ist richtungsweisend. Im Urin werden vermehrt Hydroxyprolin und Polysaccharide ausgeschieden.

Kasabach-Merritt-Syndrom

Große, kavernöse, benigne Hämangiome finden sich bevorzugt in Gastrointestinaltrakt, Knochen, Leber, im Bereich der Gesichts- und Nackenhaut sowie in der Mukosa im Mundbereich. Die Hämangiome enthalten aufgrund einer lokalen DIC multiple Thrombosen.
Die akute Verbrauchskoagulopathie wird mit Low-Dose-Heparin behandelt.

Morbus Osler-Weber-Rendu

► Definition.

Klinik und Diagnostik: Heterozygote fallen durch **Teleangiektasien** der Haut und Mundschleimhaut (Abb. **L-3.1**) sowie durch **Nasen-** und **Zahnfleischbluten** auf. Es kommt zu okkulten, gastrointestinalen, urogenitalen oder pulmonalen Blutungen sowie zur Leberzirrhose. Chronische Blutungen können zur Verbrauchskoagulopathie führen.

⊙ L-3.1

► Merke.

Therapie: Eine spezifische Therapie existiert nicht. Chirurgisch wird bei schweren Blutungen interveniert.
Carbazochrom wird in einer Dosis von 5–10 mg alle 3–4 Stunden p. o. appliziert.

3.1.2 Erworbene Vasopathien

- **Ursachen** sind in Tab. **L-3.1** dargestellt.

Es kommt zu spontanen **Blutungen, Petechien und Purpura**.

Morbus Osler-Weber-Rendu

► Definition. Diese autosomal-dominant vererbte hämorrhagische Teleangiektasie beruht auf einer Störung des Gefäßwandkollagens. Homozygote Patienten sind nicht lebensfähig. Das Gen ist an die Blutgruppe 0 gekoppelt.

Klinik und Diagnostik: Bei der heterozygoten Form sind erste klinische Zeichen **Teleangiektasien** an der Haut und im Bereich der Mundschleimhaut (Abb. **L-3.1**) mit **Nasen-** und **Zahnfleischbluten**. Diese Symptome treten meist bereits in der frühen Kindheit oder in späteren Lebensjahren auf. Im Verlauf kommt es zu okkulten, gastrointestinalen, urogenitalen oder pulmonalen Blutungen. Mit hoher Prävalenz entwickeln sich Hämatome in Leber und Milz sowie eine Leberzirrhose. Störungen der Plättchenfunktion und im Fibrinolysesystem verstärken die Erkrankung. Chronische Blutungen können zur Verbrauchskoagulopathie führen.

⊙ L-3.1 **Morbus Osler-Weber-Rendu**



Teleangiektasien an der Unterlippe und an der Zunge.

(aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme, 2017)

► Merke. Die diagnostische Trias beinhaltet: positive Familienanamnese, Teleangiektasien und Blutungsneigung.

Therapie: Eine spezifische Behandlung besteht nicht. Bei schweren Blutungen in die Leber erfolgt eine chirurgische Intervention. Kleine Blutungen werden symptomatisch mit lokaler Blutstillung und Verabreichung von vasokonstriktiven Nasensprays therapiert. Carbazochrom wird in einer Dosis von 5–10 mg p. o. alle 3–4 Stunden täglich eingesetzt.

3.1.2 Erworbene Vasopathien

Ursachen für erworbene vaskuläre Defekte sind in Tab. **L-3.1** dargestellt.
Die Patienten leiden unter spontan auftretenden leichten **Blutungen, Petechien und Purpura**. Weiterhin können rezidivierende Hämaturie, leichte und spontane Blutungen in inneren Organen oder in Lymphknoten resultieren (z. B. durch Paraproteine).

☰ L-3.1 **Ursachen und pathologische Mechanismen bei erworbenen Vasopathien**

Ursachen	Pathomechanismus	Beispiel
Kollagenstoffwechselstörung	Extrazelluläre Matrix oder Bindegewebe wird unzureichend in Gefäßsystem und perivaskuläres Gewebe eingebaut.	Vitamin-C-Mangel
Paraproteinbildung	▪ Pathologische Immunglobuline werden in das Endothel eingebaut, das dadurch seine Schutzfunktionen verliert. Es resultiert ein Verschluss der Vasa vasorum. ▪ Hyperviskosität mit Stase, Ischämie und Azidose führen zu einer Verbrauchskoagulopathie mit Blutungen an allen Schleimhäuten. Die entstehende Vaskulitis verläuft nekrotisierend. ▪ Bei Amyloidose (S. 909) führt ein Paraprotein zur Desintegration des vaskulären Systems mit Petechien, Purpura, Hämaturie und Blutungen in innere Organe. ▪ Paraproteine können als Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten fungieren und Blutungskomplikationen verursachen.	Morbus Waldenström
Immunkomplexbildung	Ablagerung auf Endothel der Gefäße und Vasa vasorum mit Gefäßverschluss und Diapedeseblutung	allergische Vaskulitis bzw. Purpura
Toxineinschwemmung (infektbedinkt)	Desintegration der endothelialen Membranproteine und extrazellulären Matrix, Azidose, Stase, Verschluss und Blutung	Verbrauchskoagulopathie
Cushing-Syndrom	Verlust von Mukopolysacchariden im perivaskulären Gewebe	Kortisontherapie
Diabetes mellitus	Verdickung der Basalmembran mit erhöhter Membrandurchlässigkeit, verminderter Bildung von Proteoglykanen und vermehrter Ablagerung lipophiler Substanzen	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.2 Immunologische Erkrankungen mit thrombohämorrhagischem Syndrom

Im Rahmen **immunologischer Erkrankungen** finden sich zirkulierende Immunkomplexe und Kryoglobuline, welche zu einer diffusen Vaskulitis mit Ausbildung von Thrombose und Blutung führen. Da es sich um Systemerkrankungen handelt, sind die Antikörper unspezifisch und schädigen neben dem Endothel auch zelluläre Blutbestandteile (z. B. Erythrozyten, Thrombozyten, Makrophagen, Monozyten und Granulozyten).

Gegen das Endothel gerichtete Antikörper führen im Bereich der Gelenke zur **Polyarteriitis nodosa** und im Bereich der Haut zu einer allergischen **Purpura Schoenlein-Henoch** (S. 1398). Streptokokken-Antikörper führen über eine **Ablagerung** an der **glomerulären Basalmembran** zum **Goodpasture-Syndrom**.

Infektiöse Erkrankungen können durch eine immunologische Reaktion zu einer **Vaskulitis mit thrombohämorrhagischem Syndrom** führen. **Auslösende Erreger** sind: Bordetella pertussis, Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheriae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Staphylokokken, Streptokokken, Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia trachomatis, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Hepatitis-B-Virus, Influenzaviren, Treponema pallidum und Malariaerreger. Eine erhöhte Einlagerung von lipophilem Material in das subendotheliale Gewebe von Arterien und Arteriolen kennzeichnet die Erkrankung. Eine gesteigerte Gefäßpermeabilität mit Plasmaseparation und Fibrinablagerung führt zu lokalen Thrombosen. Die Auslösung einer Verbrauchskoagulopathie gehört ebenso zum Symptomenkreis wie die sekundäre Einblutung.

3.2.1 Behçet-Syndrom

Schubförmig verlaufende Systemvaskulitis, die durch rezidivierende Schleimhautaffektionen in Form von Aphthen und Ulzera gekennzeichnet ist. Viele Patienten leiden zudem unter **venösen Thrombosen**. Eine **Arteriitis** führt zu fibrinoiden Ablagerungen und Nekrose. Eine verminderte Fibrinolyse stört zusätzlich das Gleichgewicht der Hämostase. Aufgrund rezidivierender Thrombosen bildet sich eine **Verbrauchskoagulopathie** (DIC) **mit hämorrhagischem Syndrom** aus. Venöse Thrombosen können auch intrazerebral auftreten und sich in Form neurologischer Symptome manifestieren. Nähere Informationen hierzu DIC (S. 1309).

3.2.2 Medikamentös induzierte Vaskulitis

Eine große Anzahl von Medikamenten kann eine allergische Vaskulitis mit **Petechien** und **Purpura**, **Hautnekrosen** und **Gangrän** verursachen (Abb. **L-3.2**). Auslösend sind verschiedene Autoimmunmechanismen. Medikamente wirken als Hapten oder sind selbst das Antigen. Die Symptome treten 5–10 Tage nach Beginn der medikamentösen Behandlung auf. Eine Auswahl der wichtigsten Substanzen, die eine allergische Vaskulitis verursachen, ist in Tab. **L-3.2** dargestellt. Nach Gabe von oralen Antikoagulanzien wird die Nekrose durch eine initiale Steigerung der Blutgerinnung mit anschließender Einblutung verursacht. Dies wird insbesondere bei Protein-C-Mangel beobachtet.

L-3.2 Medikamentös bedingte Purpura



Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.2 Immunologische Erkrankungen mit thrombohämorrhagischem Syndrom

Im Rahmen **immunologischer Erkrankungen** führen zirkulierende Immunkomplexe und Kryoglobuline zu einer diffusen Vaskulitis (Thrombose, Blutung).

Gegen das Endothel gerichtete AK führen zur **Polyarteriitis nodosa** und zur **Purpura Schoenlein-Henoch** (S. 1398), Streptokokken-Antikörper zum **Goodpasture-Syndrom**.

Infektiöse Erkrankungen können durch eine immunologische Reaktion zu einer **Vaskulitis mit thrombohämorrhagischem Syndrom** führen. Charakteristisch sind erhöhte Einlagerung von lipophilem Material in subendotheliales Gewebe von Arterien und Arteriolen sowie lokale Thrombosen.

3.2.1 Behçet-Syndrom

Schubförmig verlaufende Systemvaskulitis, die durch rezidivierende Schleimhautaffektionen gekennzeichnet ist. Daneben kommt es zu **venösen Thrombosen** und **Arteriitis**. Weiterhin bildet sich eine DIC mit hämorrhagischem Syndrom aus.

3.2.2 Medikamentös induzierte Vaskulitis

Zahlreiche Medikamente führen zu dieser relativ häufigen Nebenwirkung. Auslösend sind verschiedene Autoimmunmechanismen. Symptome sind **Petechien** und **Purpura**, **Hautnekrosen** und **Gangrän**. Zu den wichtigsten auslösenden Substanzen siehe Tab. **L-3.2**.

L-3.2

► Merke.

► Merke. Bei Patienten mit Protein-C-Mangel kommt es bei Therapiebeginn mit Kumarinderivaten zu einem initialen schnellen Abfall von Vitamin K. Dadurch können Thrombosen auftreten. In der zweiten Phase der Antikoagulation mit einer Zunahme der Gerinnungshemmung kann es in diese Gebiete einbluten. Dadurch entwickeln sich sog. Kumarinnekrosen. Bei Protein-C-Mangel Kumarindosis daher immer initial niedrig halten.

L-3.2

L-3.2 Medikamente, die eine allergische Vaskulitis auslösen können (Auswahl)

- Azetylsalizylsäure
- Chlorpropramid
- Goldsalze
- Piperazine
- Warfarin
- Allopurinol
- Coumarin
- Jod
- Chinidin
- Indometacin
- Arsen
- Digoxin
- Isoniazid
- Reserpin
- Chloramphenicol
- Östrogen
- Meprobamat
- Sulfonamid
- Chlorothiazid
- Furosemid
- Methyldopa
- Tolbutamid

3.2.3 Thrombohämorrhagisches Syndrom nach kardiopulmonalen Operationen

Hierbei kann es im Sinne einer **Autoimmunreaktion** zu einer Purpura kommen. Diese geht mit Splenomegalie und atypischer Lymphozytose einher.

3.2.3 Thrombohämorrhagisches Syndrom nach kardiopulmonalen Operationen

Nach kardiopulmonalen Operationen kann es im Sinne einer **Autoimmunreaktion** zu einer milden oder mittelschweren Purpura kommen. Diese ist nicht durch eine Thrombozytopenie bedingt, geht aber mit einer Splenomegalie und einer atypischen Lymphozytose einher. Auch letal verlaufende Formen der Purpura sind beschrieben.

3.3 Plasmatisch bedingte Hämostasestörungen (Koagulopathien)

Allen Koagulopathien liegt die fehlende Synthese oder Funktion eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren zugrunde. Zu Ursachen s. Tab. **L-3.3**.

3.3 Plasmatisch bedingte Hämostasestörungen (Koagulopathien)

Allen Koagulopathien liegt die fehlende Synthese oder Funktion eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren zugrunde, sodass der regelrechte Ablauf der Gerinnungskaskade gestört ist. Die Ursachen der Koagulopathien sind in Tab. **L-3.3** dargestellt.

L-3.3 Ursachen von Koagulopathien

Einteilung der Koagulopathien	Ursachen
Defektkoagulopathie	
▪ angeboren	Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (S. 1307), Hämophilie A und B (S. 1305)
▪ erworben	Mangel der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein C und S) mit konsekutiver Bildung funktionsuntüchtiger Gerinnungsfaktorvorstufen:
	▪ Störung der Synthese in der Leber (z. B. Leberparenchymschäden, Neugeborene)
	▪ Vitamin-K-Mangel (Störung der Darmflora durch Antibiotikaeinnahme, Malabsorptionssyndrom, Verschlussikterus mit gestörter Fettresorption infolge Gallemangel)
	▪ Therapie mit Pradaxa, Xarelto, Eliquis.
Immunkoagulopathie	
▪ Autoantikörperbildung gegen Gerinnungsfaktoren	immunologische Erkrankungen, z. B. Antiphospholipidsyndrom (S. 1407), Antikörper gegen Faktor XII, V oder gegen Phospholipide (geht aber meist mit Thrombophilie einher)
▪ Isoantikörperbildung gegen substituierte Einzelfaktoren	Hemmkörperhämophilie (S. 1308), z. B. bei Substitution von Faktor VIII oder IX
Verbrauchskoagulopathie, erworbenes Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	
DIC (S. 1309)	erhöhter Verbrauch von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren, häufig kombiniert mit Hyperfibrinolyse
Hyperfibrinolyse	
▪ lokal	Operationen an Organen mit hoher Aktivatorkonzentration (Schilddrüse, Lunge, Prostata, Uterus)
▪ systemisch	▪ fibrinolytische Therapie (z. B. Urokinase, Streptokinase) ▪ disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ▪ α_2-Antiplasminmangel

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

3.3.1 Kongenitale Defektkoagulopathien durch Faktorenmangel

Vererbte Störungen der Gerinnungsfaktoren sind mit **großflächigen Gewebeblutungen** verbunden.

Die häufigste kongenitale Defektkoagulopathie ist das Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (S. 1307), seltener treten die Hämophilie A und B auf (S. 1305). Oft sind mehrere Gerinnungsfaktoren von einer Störung betroffen. Bei den angeborenen Defekten der Faktoren II, V, VII, X-XIII, Präkallikrein oder Kininogen handelt es sich um seltene Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang. Erste Blutungskomplikationen treten hier oft bereits im jugendlichen Alter auf.

Bei der **Afibrinogenämie** liegt ein Fibrinogenmangel aufgrund einer fehlenden oder stark verminderten Synthese vor: Diese Patienten sind nicht lebensfähig und versterben vor oder bald nach der Geburt. Eine **Dysfibrinogenämie** (= funktionelle Defekte) verursacht neben Blutungskomplikationen zusätzlich arterielle und venöse Thrombosen.

Charakteristisch sind Blutungen, die nicht im Verhältnis zum auslösenden Trauma stehen (z. B. Nachblutungen bei sonst harmlosen Eingriffen wie Zahnextraktionen). Bevorzugte Lokalisationen sind subkutanes Gewebe (große subkutane Hämatome), Muskulatur, Gelenke und intrazerebral. Leichtere Blutungen erfolgen in den GI-Trakt, das Urogenitalsystem und intrapulmonal. Abhängig von der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren wird zwischen **leichten** (50–70 %), **mittelschweren** (10–50 %) und **schweren** (< 5 %) **Verlaufsformen** mit Blutungen in unterschiedlichem Ausmaß unterschieden. Insbesondere im Rahmen operativer Eingriffe muss die Restaktivität der Faktoren berücksichtigt werden: Kleine operative Eingriffe können bei einer Gerinnungsfaktorenaktivität von 30–50 %, große Operationen nur bei einer Aktivität von > 70 % durchgeführt werden. Dasselbe gilt bei schweren traumatischen Läsionen.

Hämophilie A und B

▶ **Definition.** X-chromosomal-rezessiv vererbter Aktivitätsmangel der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) mit Blutungserscheinungen unterschiedlichen Ausmaßes. 50 % der Fälle werden X-chromosomal-rezessiv vererbt und 50 % entstehen durch Neumutationen.

Epidemiologie: Die Häufigkeit der Erkrankung beträgt 1 : 10 000 Personen in der Bevölkerung Deutschlands. 80 % der Betroffenen leiden an einer Hämophilie A, 20 % an einer Hämophilie B. Aufgrund des X-chromosomal-rezessiven Erbgangs erkranken Männer (XY), während Frauen (XX) Konduktorinnen sind und nur extrem selten erkranken (Tab. **L-3.4**).

Pathogenese: Bei angeborenem Mangel an Faktor-VIII- oder -IX-Aktivität wird das intrinsische plasmatische Gerinnungssystem vermindert aktiviert. Dies führt zu einer geringeren Aktivierung von Faktor X und Thrombin mit der Folge einer **verlangsamten Fibrinbildung**. Da Thrombin auch Faktor XIII aktiviert, wird zusätzlich die Quervernetzung von Fibrin gestört. Weiterhin ist Faktor VIII auch für die Kollagenbildung verantwortlich. Daher leiden Hämophiliepatienten an Wundheilungsstörungen.

3.3.1 Kongenitale Defektkoagulopathien durch Faktorenmangel

Charakteristisch sind **großflächige Blutungen**.

Am häufigsten ist das Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (S. 1307), gefolgt von der Hämophilie A und B (S. 1305). Die angeborenen Defekte der Faktoren II, V, VII, X-XIII, Präkallikrein oder Kinogen sind sehr selten. Sie werden autosomal-rezessiv vererbt.

Patienten mit **Afibrinogenämie** sind nicht lebensfähig und versterben vor oder bald nach der Geburt. Eine **Dysfibrinogenämie** führt zu Blutungskomplikationen und arteriellen und venösen Thrombosen.

Zu Blutungen kommt es bevorzugt in subkutanem Fettgewebe, Gelenken, intramuskulär und intrazerebral. Nach der prozentualen Restaktivität des Faktors unterscheidet man: **leichte**, **mittelschwere** und **schwere** (< 1 %) **Verlaufsformen**. Insbesondere im Rahmen operativer Eingriffe muss die Restaktivität der Faktoren berücksichtigt werden.

Hämophilie A und B

▶ **Definition.**

Epidemiologie: Die Häufigkeit beträgt 1 : 10 000 (80 % Hämophilie A, 20 % Hämophilie B). Männer (XY) erkranken, Frauen (XX) sind Konduktorinnen und erkranken nur extrem selten (Tab. **L-3.4**).

Pathogenese: Bei Mangel an Faktor-VIII- oder -IX-Aktivität kommt es zu einer **verlangsamten Thrombin- und Fibrinbildung** sowie Wundheilungsstörungen durch Störung der Kollagenbildung.

L-3.4 Klassische Vererbung der Hämophilie

Eltern		Nachkommen		Häufigkeit
männlich	**weiblich**	**männlich**	**weiblich**	
Hämophilie	normal	100 % normal	100 % Konduktorin	selten
normal	Konduktorin	50 % Hämophilie 50 % normal	50 % Konduktorin 50 % normal	häufig
Hämophilie	Konduktorin	50 % Hämophilie 50 % normal	50 % Hämophilie 50 % Konduktorin	sehr selten
normal	Hämophilie	100 % Hämophilie	50 % Hämophilie 50 % Konduktorin	extrem selten
Hämophilie	Hämophilie	100 % Hämophilie	100 % Hämophilie	extrem selten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik:

► Merke.

Hinweisend sind **ausgedehnte Blutungen** bei Bagatelltraumen und kleinen Wunden sowie **Einblutungen** in Gelenke und Muskulatur (Abb. **L-3.3**). Es kommt zu ca. 20–40 Blutungen/Jahr ohne Behandlung.

Patienten mit **Subhämophilie** und **milden** Formen bluten nur postoperativ oder -traumatisch in Muskulatur oder Gelenke. Zu Schweregraden s. Tab. **L-3.5**.

Rezidivierende **Gelenkblutungen** in mittelgroße Gelenke und **Muskelblutungen** führen zu schweren sekundären Schäden (Muskelatrophien, Kontrakturen, chronische Synovitis, Gelenkversteifungen). **Retroperitoneale Blutungen** sind schwer zu diagnostizieren (geringe Symptomatik!). **Intrakraniale Blutungen** sind bei 25 % der Patienten die Todesursache.

Klinik:

► Merke. Klinisch sind beide Formen der Hämophilie nicht zu trennen. Erst durch die Bestimmung der Einzelfaktoren gelingt die Differenzialdiagnose.

Erste Hinweise auf eine Hämophilie sind **ausgedehnte Blutungen** bei Bagatelltraumen und kleinen Wunden sowie **Einblutungen** in Gelenke oder Muskulatur (Abb. **L-3.3**). Ebenso kommt es nach Abrasio und postoperativ zu Nachblutungen. Patienten mit **mittelschweren** und **schweren** Formen bluten insbesondere in Gelenke. Die Blutungen treten in diesen Fällen bereits innerhalb des ersten Lebensjahres auf. Diese Patienten erleiden ca. 20–40 Blutungen/Jahr ohne Behandlung.
Bei Patienten mit **Subhämophilie** und **milden** Formen der Hämophilie kommt es nur unter Einwirkung von Traumen und bei größeren operativen Eingriffen oder Verletzungen zur Einblutung in Muskulatur oder Gelenke. Die Schweregrade der Hämophilie zeigt Tab. **L-3.5**.
Während **Hautblutungen** und **subkutane Blutungen** im Allgemeinen ohne schwerwiegende Auswirkungen sind, führen rezidivierende **Gelenkblutungen** in mittelgroße Gelenke (Knie-, Ellenbogen-, Sprunggelenk) und **Muskelblutungen** zu schweren sekundären Schädigungen. Folge sind Muskelatrophien, Kontrakturen, Schädigungen des Bandapparates, chronische Synovitis und schließlich Schädigungen der Gelenke bis zu Gelenkversteifungen. **Retroperitoneale Blutungen** sind wegen der geringen Symptomatik schwer zu diagnostizieren. Erst massive Einblutungen weisen eine entsprechende Klinik auf. Resorptionsfieber bei retroperitonealen Blutungen führt zur Differenzialdiagnose Appendizitis oder akutes Abdomen. **Intrakraniale Blutungen** sind bei 25 % der Patienten die Todesursache.

L-3.3

L-3.3 Befunde bei Hämophilie



a Typisches großflächiges Hämatom. (aus: Battegay, E. (Hrsg.): Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Thieme, 2017)
b Intramuskuläres Hämatom (Pfeil) und Hämarthros (Kniegelenk, Doppelpfeil). (aus: Mäurer J. (Hrsg.): Effiziente Kniebildgebung, Thieme; 2004)

L-3.5

L-3.5 Einteilung der Hämophilie A

Schweregrad	Faktor VIII in %	Klinik
normal	>75	
Subhämophilie	16–50	in Einzelfällen symptomlos
leichte Hämophilie	6–15	Hämatome nach deutlichen Traumen, Nachblutungen nach OPs
mittelschwere Hämophilie	1–5	Hämatome bereits nach leichten Traumen
schwere Hämophilie	<1	spontane Blutungen, immer Hämarthrosen

Diagnostik: Richtungsweisend ist eine Verlängerung der aPTT. Thrombozytenfunktion, Blutungszeit, Faktor-VIII-assoziiertes Antigen und vWF sind normal. Diagnosestellung durch Bestimmung der Faktor-VIII- und Faktor-IX-Aktivität.

Diagnostik: Spontane Hämatome bei Männern und eine positive Familienanamnese sowie eine verlängerte aPTT sind richtungsweisend. Die Thrombozytenfunktion, Blutungszeit, Faktor-VIII-assoziiertes Antigen und vWF sind normal. Die Diagnosestellung erfolgt durch die Bestimmung der Faktor-VIII- und Faktor-IX-Aktivität (DD Hämophilie A bzw. B). Anschließend ist ein kompletter Gerinnungs- und Thrombozytenstatus zur Erfassung der Funktion der gesamten Hämostase erforderlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Eine Substitution mit Faktorenkonzentrat ist die erste Therapiemaßnahme. Alle **schweren Formen** der Hämophilie erfordern eine kontinuierliche Substitution mit Faktor-VIII- oder -IX-Konzentrat. Im Rahmen der **Akuttherapie** ist bei Blutungen die sofortige i. v. Gabe von 25–50 I.E./kg KG indiziert sowie ggf. eine sorgfältige lokale Blutstillung notwendig.
Als **Dauerbehandlung** werden 25 I.E. Faktor-VIII- oder -IX-Konzentrat/kg KG i. v. verabreicht. Die Gabe erfolgt 3-mal pro Woche bei Hämophilie A und 2-mal pro Woche bei Hämophilie B.

Therapie: Erste Maßnahme ist die Substitution mit Faktorenkonzentrat. **Schwere Formen:** kontinuierliche Substitution mit Faktor-VIII- oder -IX-Konzentrat. Zur **Akuttherapie** bei Blutungen sofortige i. v. Gabe von 25–50 I.E./kg KG.
Dauerbehandlung: 25 I.E. Faktor-VIII- oder -IX-Konzentrat/kg KG i. v.

► Merke. I.m. Injektionen und thrombozytenaggregationshemmende Substanzen sind kontraindiziert.

► Merke.

Zur Berechnung der erforderlichen Dosis gilt folgende Faustregel:

► Merke. Eine Einheit des Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrates hebt die Aktivität im Blut um 1 % pro kg KG an. Entsprechend berechnet sich die Gesamtmenge, um z. B. einen Wert von 50 oder 70 % der Norm zu erhalten.

► Merke.

Bei **leichten Formen** der Hämophilie A ist auch die Gabe von DDAVP indiziert. Bei **mittelschwerer Hämophilie** ist nur im Bedarfsfall bei Auftreten von Blutungskomplikationen ein Anheben der Gerinnungsfaktoraktivität erforderlich. Bei Operationen oder nach größeren Verletzungen ist **bei allen Formen der Hämophilie** eine Faktorensubstitution erforderlich (Zielwert: Aktivität von 70 % der Norm). Früher bestanden ein Hepatitis- und HIV-Risiko bei der Therapie mit humanen gereinigten Faktor-VIII- oder -IX-Konzentraten: Eine Risikominimierung erfolgt durch Gabe von virusinaktivierten und hoch gereinigten Faktorenkonzentraten, durch rekombinante Faktorenpräparate kann eine Übertragung ausgeschlossen werden. Eine Therapieoption für die Zukunft ist die Heilung durch somatische Gentherapie.

Bei **leichten Formen** der Hämophilie A Gabe von DDAVP. Eine Faktorensubstitution ist bei **mittelschweren Fällen** nur bei Blutungskomplikationen, jedoch bei Operationen oder nach größeren Verletzungen **bei allen Formen der Hämophilie** indiziert. Früher bestanden ein Hepatitis- und HIV-Risiko bei der Therapie mit humanen gereinigten Faktor-VIII- oder -IX-Konzentraten.

Prognose: Bei chronisch kranken Patienten stellen die resultierenden Körperbehinderungen ein erhebliches Langzeitproblem dar (s. klinischer Fall). Die Rehabilitation dieser Patienten ist von großer Bedeutung (krankengymnastische Übungen sowie berufliche und familiäre Wiedereingliederung).

Prognose: Die Rehabilitation des Patienten ist von großer Bedeutung.

► Klinischer Fall. Ein 28-jähriger Patient leidet seit seiner Geburt an einer Hämophilie. Während der ersten 16 Jahre kam es gehäuft zu spontanen Gelenkblutungen. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Diagnose nicht bekannt, sodass keine spezifische Therapie erfolgte. Die Gelenkblutungen waren jeweils durch Gelenkpunktionen entlastet worden. Aufgrund des chronischen Reizes kam es zu schwersten sekundären arthrotischen Gelenkveränderungen. Nach Diagnosestellung folgte eine regelmäßige Substitution mit Faktor-VIII-Konzentrat, die Dosierung betrug 3-mal wöchentlich 2000 I.E. i. v. Der Patient führt die Verabreichungen selbst durch. Gelenkblutungen traten seitdem nicht mehr auf. Die chronischen Schäden sind jedoch irreversibel.

► Klinischer Fall.

Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWS)

Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWS)

► Definition. Überwiegend autosomal-dominant vererbte Störung bzw. Mangel des Von-Willebrand-Faktors (vWF) mit einer kombiniert thrombozytären und plasmatischen Gerinnungsstörung. Das Ausmaß der Blutungsneigung hängt von der Stärke des Funktionsdefektes ab.

► Definition.

Epidemiologie: Das vWS ist die häufigste hereditäre Gerinnungsstörung mit einer Prävalenz von 0,1–1,5 % (abhängig vom Schweregrad). Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Epidemiologie: häufigste hereditäre Gerinnungsstörung (Prävalenz: 0,1–1,5 %).

Pathogenese: Der vWF ist als Komplex mit Faktor VIII gebunden. Er vermittelt die Plättchenadhäsion und -aggregation sowie die für die Blutstillung notwendige Interaktion zwischen Endothel und Thrombozyten. Ein Defekt des Faktor-VIII-Komplexes führt daher sowohl zu einer Störung der Thrombozytenfunktion (primäre Hämostase) als auch der humoralen Gerinnung (sekundäre Hämostase).
Der **Faktor-VIII-Komplex** setzt sich aus folgenden Teilen zusammen:
- **Faktor VIII:C** (= Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität) – Defekt im Gerinnungssystem
- **Von-Willebrand-Faktor** (vWF) – Defekt der primären Hämophilie

Pathogenese: Der vWF ist Trägerprotein für Faktor VIII und Ligand für thrombozytäre Rezeptoren. Ein Defekt des Faktor-VIII-Komplexes führt zu einer Störung der Thrombozytenfunktion und der humoralen Gerinnung.

Der **Faktor-VIII-Komplex** setzt sich zusammen aus:
- **Faktor VIII:C** (Gerinnungsfaktor VIII)
- **Von-Willebrand-Faktor** (vWF)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Die Faktor-VIII:C-Synthese erfolgt aus dem Endothel. Faktor VIII:vW wird im Endothel der Arterien, Venen, Plättchen und Megakaryozyten synthetisiert. Ein **Faktor-VIII:C-Mangel** führt zu Hämophilie. Bei **Faktor-VIII:vW-Mangel** resultiert eine gestörte primäre Hämostase.

Faktor VIII:C wird an vielen Stellen im Körper aus dem Endothel synthetisiert. Faktor VIII:vW wird im Endothel der Arterien, Venen, Plättchen und Megakaryozyten synthetisiert. Während Faktor VIII:C über die gerinnungshemmende Aktivität gemessen wird, folgt die Bestimmung von Faktor VIII:vW über Antigendeterminanten (immunologisch). Ein **Mangel an Faktor VIII:C** hat eine klassische Hämophilie (S. 1305) zur Folge. Eine **Verminderung von Faktor VIII:vW** führt zu einer Störung der Interaktion des Molekülkomplexes mit Kollagen.

Einteilung: Man unterscheidet 3 Typen:
Typ I: autosomal-dominant vererbt, Verminderung des vWF (80 %), leichte Blutungen
Typ II: autosomal-dominant vererbt, qualitativer Defekt (15–20 %), leichte bis mittelschwere Blutungen
Typ III: autosomal-rezessiv vererbt, vWF fehlt, selten (0,5–5 %), schwere Blutungen.

Einteilung: Man unterscheidet 3 Schweregrade bzw. Typen des vWS:
Typ I: autosomal-dominante Vererbung, quantitative Verminderung des vWF (am häufigsten; 80 %) mit leichten Blutungen
Typ II: autosomal-dominante Vererbung, qualitativer Defekt des vWF (15–20 %) mit leichten bis mittelschweren Blutungen
Typ III: autosomal-rezessive Vererbung, homo- oder heterozygot, vWF fehlt, selten (0,5–5 %) mit schweren Blutungen.

Klinik: Meist finden sich nur kleinere Blutungen (subkutane Hämatome, Nachbluten, Petechien). Typisch sind Schleimhautblutungen. Bei starkem Mangel können starke Regelblutungen auftreten. Große Organblutungen finden sich nicht. Erkennen des vWS oft erst im Rahmen von operativen Eingriffen.

Klinik: Das Krankheitsbild ist variabel. Spontane Blutungen sind im Vergleich zur Hämophilie selten. Meist finden sich nur kleinere, diskrete Blutungen in Form von subkutanen Hämatomen, Petechien und Neigung zu Nachbluten bei Bagatelltraumen. Typisch sind Schleimhautblutungen (Epistaxis, Gingivablutung). Bei schweren Mangelerscheinungen können starke Regelblutungen (Menorrhagien) und postoperative Nachblutungen (z. B. nach Zahnextraktion) von schwererem Ausmaß auftreten. Große Organblutungen finden sich nicht. Das leichte und mittelschwere vWS wird oft erst im Rahmen von operativen Eingriffen erkannt.

Diagnostik: Die **Blutungszeit** ist **verlängert** (bei Hämophilie normal!). Die aPTT ist nur bei Störung von Faktor VIII:C verlängert.

Diagnostik: Die **Blutungszeit** ist bei allen Patienten mit vWS **verlängert** (bei Hämophilie normal!). Die aPTT ist nur bei einem Defekt des Faktors VIII:C verlängert. Bei Faktor-VIII:rAg-Mangel ist die Thrombozytenaggregation auf Ristocetin vermindert. Bei einer Störung dieses Komplexanteils ist das Faktor-VIII:vW-Antigen vermindert. Die Faktor-VIII- und -IX-Aktivität sowie die übrige plasmatische Gerinnung sind normal.

Therapie: Bei **schweren Blutungen** und **präoperativ** ist die Substitution von **vWF** evtl. in Kombination mit F VIII indiziert. **Vasopressin** führt zur Freisetzung des vWF aus dem Gefäßendothel (Nasenspray).

Therapie: Bei **schweren Blutungen** und **präoperativ** ist die Gabe von Vasopressin und ggf. die Substitution von **vWF-Konzentrat** indiziert. vWF im Blut muss auf über 70 % der Norm angehoben werden. **Vasopressin** führt zur Freisetzung des vWF aus dem Gefäßendothel und wird über die Nasenschleimhaut resorbiert (Applikation als Nasenspray). Östrogenpräparate können bei Frauen zu einer Synthesesteigerung des vWF führen. Schwere Defekte von vWF (Typ II, Typ III) können nur durch Substitution behandelt werden.

3.3.2 Hemmkörperhämophilie

3.3.2 Hemmkörperhämophilie

▶ Definition.

▶ Definition. Die Synthese von Autoimmunglobulinen gegen einzelne oder mehrere Gerinnungsfaktoren führt zu Blutungen. Substituierter Faktor VIII oder IX kann durch antigene Wirkung zu Iso-Antikörperbildung führen.

Ätiopathogenese: Die häufige Substitution von Gerinnungskonzentraten kann zur Bildung von **Hemmkörpern** führen. Dadurch entsteht eine **Hemmkörperhämophilie**. Auch bei Autoimmunerkrankungen (S. 1307) oder chronischen Entzündungserkrankungen kommt es zu Hemmkörperbildung.

Ätiopathogenese: Die Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten bei Faktorenmangel (z. B. bei Hämophilie) kann zur Antikörperbildung gegen das parenteral zugeführte Plasmaprotein führen. Diese Antikörper werden als **Hemmkörper** bezeichnet, die dadurch entstehende Blutungsneigung als **Hemmkörperhämophilie**. Hemmkörper gegen körpereigene Gerinnungsfaktoren finden sich bei Autoimmunerkrankungen (S. 1307) oder chronischen Entzündungserkrankungen. Eine familiäre Häufung ist nicht bekannt.

Klinik: Blutungen.

Klinik: Bei allen Patienten treten Blutungen auf.

Diagnostik: aPTT verlängert, Quick normal oder verlängert.

Diagnostik: Die aPTT ist verlängert, die Prothrombinzeit nach Quick normal oder ebenfalls verlängert.

Therapie: Bei Hemmkörperhämophilie wird rekombinanter Faktor VIIa oder FEIBA anstelle von gereinigtem Faktor VIII verabreicht. Auch rekombinanter porciner F VIII steht zur Verfügung.

Therapie: Bei Hemmkörperhämophilie durch Antikörperbildung gegen Faktor VIII bei Hämophilie wird die Substitution von gereinigtem Faktor VIII auf Fraktion VIIa oder FEIBA (= factor eight inhibitory bypassing activity) umgestellt. Auch rekombinanter porciner F VIII steht für die Behandlung zur Verfügung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei den Formen der Hemmkörper gegen andere Gerinnungsfaktoren besteht keine spezifische Behandlung. Bei schweren Blutungen kann die Plasmapherese eingesetzt werden.
Wichtig ist eine kausale immunsuppressive Therapie.

Bei erworbenen Hemmkörpern gibt es keine spezifische Behandlung.

3.3.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Verbrauchskoagulopathie

3.3.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Verbrauchskoagulopathie

▶ Definition. Unterschiedliche Trigger (s. Tab. **L-3.6**) bewirken eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit nachfolgender Bildung von disseminierten Mikrothromben in der Endstrombahn (DIC) mit konsekutiver Nekrosenbildung. Durch gesteigerten Verbrauch von Thrombozyten, Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren resultiert eine Koagulopathie mit hämorrhagischer Diathese (Verbrauchskoagulopathie).

▶ Definition.

Ätiologie: Zu Ursachen einer DIC s. Tab. **L-3.6**.

Ätiologie: Tab. **L-3.6**.

L-3.6 Ursachen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC)

L-3.6

Ursachen	Beispiele
Einschwemmung von Aktivatoren des Prothrombinkomplexes in die Blutbahn	
▪ Komplikationen in der Geburtshilfe	Fruchtwasserembolie, Eklampsie, Abruptio placentae, Retained Fetus Syndrome, septischer Abort
▪ intravaskuläre Erkrankungen	Posttransfusionshämolyse, massive Transfusion, hämolytische Krise
▪ Operationen an thrombokinasereichen Organen	Schilddrüse, Prostata, Lunge, Pankreas, Uterus
indirekte Aktivierung der Gerinnung durch Mediatoren	
▪ Bakteriämie	gramnegative (Endotoxin) und grampositive (bakterielle Mukopolysaccharide) Bakterien; Sepsis
▪ weitere Erreger	Zytomegalievirus, Hepatitisviren, Varizellenvirus, Mykoplasmen, Malaria falciparum
Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems	
▪ extrakorporale Zirkulation (körperfremde Oberflächen)	Shunt-Operationen, Le-Veen-Shunt, Herz-Kreislauf-Maschine, Hämodialyse
▪ Schock (Mikrozirkulationsstörung)	kardial, septisch, anaphylaktisch
▪ multiple Frakturen	Fettembolie, Gewebenekrosen
▪ Lebererkrankungen	Verschlussikterus, akutes Leberversagen
▪ Karzinome	Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Prostata, Lunge, Ovar, malignes Melanom, Myelom, Leukämien, immunoblastische Lymphome
▪ weitere	Vaskulitiden, Verbrennungen

Pathogenese: Verschiedene Erkrankungen (Tab. **L-3.6**) führen zu einer **Aktivierung** des endogenen und exogenen **Gerinnungssystems** über Präkallikrein und Hageman-Faktor (Faktor XII), zur **Thrombozytenaktivierung** und zur **Hämolyse**. Antigen-Antikörper-Komplexe, Lipoproteine der Thrombozyten und Kollagen aus subendothelialen Strukturen sind als zugrunde liegende Mechanismen verantwortlich. Bei Malignomerkrankungen werden aus nekrotisierendem Tumorgewebe thrombinähnliche Enzyme freigesetzt. Diese bestehen aus Phospholipiden und Thromboplastinen mit gerinnungsaktivierender Wirkung. Beim Pankreaskarzinom führt die Freisetzung von Trypsin zur Hyperkoagulabilität.

Pathogenese: Verschiedene Ursachen (Tab. **L-3.6**) **aktivieren** das **Gerinnungssystem**, **Thrombozyten** und **Hämolyse**. Zugrunde liegende Mechanismen sind Antigen-Antikörper-Komplexe, Lipoproteine der Thrombozyten und Kollagen. Bei Malignomen werden aus nekrotisierendem Tumorgewebe thrombinähnliche Enzyme freigesetzt.

▶ Merke. Hyperkoagulabilität ist eine durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufene Gerinnungssteigerung (laborchemische Diagnose). Die Verbrauchskoagulopathie ist die klinische Manifestation einer Gerinnungssteigerung.

▶ Merke.

Als physiologische Antwort auf die Hyperkoagulabilität führt eine **Aktivierung** der körpereigenen **Fibrinolyse** zur **sekundären Hyperfibrinolyse** (Abräumreaktion auf die entstehenden Mikrothromben).

Reaktiv wird als Folge der Hyperkoagulabilität die Fibrinolyse aktiviert. Dies führt zur **sekundären Hyperfibrinolyse**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

Stadien der Verbrauchskoagulopathie:
- **Stadium I** = Aktivierungsphase, keine Laborveränderungen
- **Stadium II** = frühe Verbrauchsphase mit Blutungen und Organfunktionsstörungen, typische Laborbefunde
- **Stadium III** = späte Verbrauchsphase und reaktive Hyperfibrinolyse mit schweren Blutungen und Organfunktionsstörungen, typische Laborbefunde.

Einteilung: Man unterscheidet eine **akute** und **chronische** Verlaufsform.

Klinik: Charakteristisch sind: **Fieber, Hypertension, Azidose, Hypoxie, Proteinurie**. In späteren Stadien kommt es zu Blutungskomplikationen, Thrombosen und Lungenembolien.

Diagnostik: mehrfach tgl. Laborkontrollen (Tab. **L-3.7**).

Mikrothromben in den Glomeruli der Niere führen zur **Proteinurie**.

► Merke.

L-3.7

Zur Einschätzung des Krankheitsstadiums ist zu beachten:
- Quick-Wert ↓, Thrombozyten ↓ und PTT ↑: intravasale Gerinnung
- **Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte:** reaktive Hyperfibrinolyse
- Absinken von **Fibrinogen, AT und Thrombozyten:** Abschätzung des Schweregrades der DIC.

Therapie: zunächst kausale Behandlung der Ursache. Therapie der Wahl ist niedrig dosiertes unfraktioniertes Heparin (10 000–15 000 I.E./d per infusionem).

► Merke.

► Merke. Aus diesem Grund ist eine therapeutische Hemmung der Fibrinolyse bei Verbrauchskoagulopathie kontraindiziert!

Die Verbrauchskoagulopathie lässt sich in folgende Stadien einteilen:
- **Stadium I** = Aktivierungsphase ohne klinische Symptome, keine Laborveränderungen
- **Stadium II** = frühe Verbrauchsphase mit Blutungen und Beeinträchtigung von Organfunktionen, typische Laborbefunde (leichte Thrombozytopenie und Verminderung des Quick-Wertes, Anstieg der D-Dimere)
- **Stadium III** = späte Verbrauchsphase und reaktive Hyperfibrinolyse mit schweren Blutungen und Organfunktionsstörungen, typische Laborbefunde (deutliche Verminderung der Thrombozytenzahl und des Quick-Wertes, von Fibrinogen, Protein C und Antithrombin, verlängerte aPTT, Anstieg von D-Dimeren).

Einteilung: Abhängig vom auslösenden Mechanismus und dem Verlauf unterscheidet man eine **akute** und **chronische** DIC (z. B. bei Tumorerkrankungen).

Klinik: Charakteristisch sind **Fieber, Hypotension, Azidose, Hypoxie und Proteinurie**. In späteren Stadien treten Blutungskomplikationen auf: Petechien und Purpura (Thrombozytopenie), Einblutungen in die Haut (Verminderung der Gerinnungsfaktoren), Nachblutungen an Operationswunden und Punktionsstellen. Auch können große Thrombosen und Lungenembolien manifest werden.

Diagnostik: Wesentlich sind mehrfach tägliche Laborkontrollen. Charakteristische Befunde sind in Tab. **L-3.7** dargestellt.
Durch Ausbildung von Mikrothromben in den Glomeruli der Niere mit sekundärer Hyperfibrinolyse entsteht eine **Proteinurie** mit vermehrter Ausscheidung von Fibrinspaltprodukten in den Urin.

► Merke. Da in der Schwangerschaft, bei Tumorerkrankungen und Infektionen Fibrinogen erhöht ist, können hier bereits Normalwerte pathologisch sein!

L-3.7 Laborbefunde bei Verbrauchskoagulopathie

Laborwert	Befund
partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Plasmathrombinzeit (PTZ), Reptilasezeit Leukozyten (mit geringer Linksverschiebung), Retikulozyten, Plättchenfaktor 4 (= PF 4), Fibrin-(-ogen-)Spaltprodukte, Fibrinmonomere, D-Dimere	↑
Thrombozytenzahl (empfindlichster Parameter!), Fibrinogen-, Antithrombin-Konzentration, Prothrombinzeit nach Quick, Protein C	↓

↑ erhöht, ↓ erniedrigt

Die genaue Einschätzung des Krankheitsstadiums ist Vorraussetzung für eine effektive Therapie. Daher ist zu beachten:
- Ein verminderter Quick-Wert, eine verlängerte PTT und verminderte Thrombozytenzahl legen den V. a. eine intravasale Gerinnung nahe.
- Das Vorliegen einer reaktiven Hyperfibrinolyse wird belegt durch den Nachweis von **Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukten** (D-Dimere).
- Das Ausmaß des Absinkens von **Fibrinogen, AT und Thrombozyten** dient als Parameter zur Abschätzung des Schweregrades der DIC.

Therapie: Wichtig ist zunächst die kausale Behandlung der auslösenden Ursache. Die symptomatische Therapie richtet sich nach dem Schweregrad und Stadium der Verbrauchskoagulopathie. Therapie der Wahl ist die Gabe von niedrig dosiertem unfraktioniertem **Heparin** (10 000–15 000 I.E./d per infusionem).

► Merke. Low-Dose-Heparin ist nur in Gegenwart von Antithrombin (AT) in ausreichenden Mengen wirksam, da Antithrombin als Kofaktor für Heparin in normaler Konzentration erforderlich ist. Daher muss bei erniedrigten AT-Werten gereinigtes **AT-Konzentrat** substituiert werden (Normbereich: > 70 %).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

AT wird initial mit 2000 I.E. und anschließend in 8-stündigen Abständen mit 1000 I.E. per infusionem substituiert (Substitutionsdauer 2–4 Tage). AT sollte dabei im oberen Normbereich liegen. Bei Quick-Werten < 50 % ist eine Substitution von **Frischplasma** (= fresh frozen plasma = FFP) erforderlich. Es enthält neben Gerinnungsfaktoren auch AT und Protein C. Die Substitution von **Fibrinogen** erfolgt nur bei schwersten Blutungskomplikationen. **PPSB** ist nur indiziert, wenn die Volumenbelastung durch Frischplasma zu hoch ist.

Die prophylaktische Behandlung mit Low-Dose-Heparin muss bis zur Mobilisierung des Patienten durchgeführt werden. Eine Therapie mit ASS, oralen Antikoagulanzien oder eine fibrinolysehemmende Behandlung sind **nicht** indiziert.

AT-Substitution für 2–4 d (initial 2000 I.E., anschließend 8-stündig 1000 I.E. per infusionem). Bei Quick-Werten < 50 % Substitution von **Frischplasma**. **Fibrinogensubstitution** nur bei schwersten Blutungskomplikationen. **PPSB-Gabe** nur bei zu hoher Volumenbelastung durch Frischplasma.

Heparinprophylaxe bis zur Mobilisierung. Eine Therapie mit ASS oder oralen Antikoagulanzien ist **nicht** indiziert.

▸ Merke. Um eine Verschlechterung der Verbrauchskoagulopathie zu vermeiden, sind folgende Regeln zu beachten:

- Keine Substitution von Fibrinogen bei vermindertem Fibrinogen im Plasma! (Förderung der Fibrinbildung durch vermehrtes Substratangebot für die verstärkt ablaufende Gerinnung).
- Substitution von PPSB mit gleichzeitiger Gabe von niedrig dosiertem Heparin! (Förderung der Gerinnung bei alleiniger PPSB-Gabe und dadurch Verschlechterung der Verbrauchskoagulopathie).
- Keine Substitution von Thrombozyten! (Förderung der Thrombosierung in der Blutzirkulation).
- Keine Hemmung der Fibrinolyse durch Trasylol oder Aprotinin! (keine ursächliche Therapie der Verbrauchskoagulopathie).

▸ Merke.

Differenzialdiagnose: Die schwierigste Differenzialdiagnose besteht bei Patienten mit Leberzirrhose und sich entwickelnder Verbrauchskoagulopathie (Bestimmung von Faktor VIII, da dieser bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht ist).

Differenzialdiagnose: Die schwierigste DD besteht bei Patienten mit Leberzirrhose und sich entwickelnder DIC.

Prognose: Insgesamt gilt die Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie als prognostisch ungünstiges Zeichen der Grunderkrankung, die Letalität liegt ohne Therapie bei ca. 50 %. Bestimmend ist im Einzelfall die auslösende Grunderkrankung (z. B. Rückbildung der Verbrauchskoagulopathie nach Beherrschung einer Sepsis). Prophylaxe und Therapie mit Heparin und AT führen zu einer Verbesserung der Überlebenschancen, die Letalität liegt jedoch abhängig von der Organschädigung und der Grunderkrankung bei 10 %.

Prognose: DIC = prognostisch ungünstiges Zeichen der Grunderkrankung (50 % Letalität ohne Therapie). Bestimmend ist die auslösende Grunderkrankung. Prophylaxe und Therapie mit Heparin und AT führt zu einer Verbesserung der Überlebenschancen (aber Letalität von 10 %).

▸ Klinischer Fall. Ein 59-jähriger Patient wurde mit schweren septischen Temperaturen in die Klinik eingewiesen. Er hatte 3 Wochen vor stationärer Aufnahme einen Streptokokkeninfekt mit Angina tonsillaris durchgemacht. Die Blutkulturen zeigten Streptococcus viridans. Im Blutbild fanden sich ein erniedrigter Quick-Wert (46 %), eine Thrombozytenzahl von 76 000/µl und ein Fibrinogenwert von 73 mg%. Es handelte sich somit um eine Verbrauchskoagulopathie bei Sepsis. Das klinische Bild imponierte mit septischen Hautzeichen (Abb. **L-3.4**).

Die Therapie des Patienten bestand in einer Behandlung der Grunderkrankung mit hochdosiertem Penicilin. Die Antikoagulation wurde mit Low-Dose-Heparin (15 000 I.E./d i. v. als Dauerinfusion) durchgeführt. Antithrombin war an Tag 1 mit 2 × 1000 I.E. i. v. und an Tag 2 und 3 mit 1000 I.E. i. v. erforderlich, um die Plasmakonzentration von 40 auf 80 % anzuheben.

▸ Klinischer Fall.

L-3.4 Septische Kuppen am Kniegelenk



L-3.4

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.3.4 Hämostasestörungen bei Lebererkrankungen

Physiologische Grundlagen: Die Leber ist **Produktionsorgan von Gerinnungsfaktoren** und für den **Abbau von Stoffwechselprodukten der Gerinnung** und **Thrombozyten** zuständig. Die Synthese von Faktor II, VII, IX, X, Protein C und S läuft Vitamin-K-abhängig ab.

Leberparenchymschäden führen zu **Defektkoagulopathien** (Synthesestörung der Vitamin-K-abhängigen und -unabhängigen Gerinnungsfaktoren). Fibrin(ogen)-Spaltprodukte werden vermindert abgebaut.

3.3.4 Hämostasestörungen bei Lebererkrankungen

Physiologische Grundlagen: Die Leber ist **Produktionsorgan der meisten Gerinnungsfaktoren** (Tab. **L-3.8**) und als wichtigstes Organ des retikuloendothelialen Systems für den **Abbau von Stoffwechselprodukten** der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten zuständig. Die Synthese der Faktoren VIII:C, X und Plasminogen findet auch im Endothel statt. Einige Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, X, Protein C und S) werden in der Leber abhängig von Vitamin K synthetisiert.

Leberparenchymschäden (z. B. bei Leberzirrhose) führen aufgrund einer Synthesestörung sowohl der Vitamin-K-abhängigen als auch der Vitamin-K-unabhängigen Gerinnungsfaktoren zu **Defektkoagulopathien**. Aufgrund einer eingeschränkten Clearance-Funktion der Leber werden Fibrin(ogen)-Spaltprodukte vermindert abgebaut.

L-3.8

L-3.8 Syntheseleistung der Leber für das Gerinnungssystem

Gerinnungsfaktoren	Vitamin-K-unabhängig: I, V, VIII:C, XI-XIII, Präkallikrein und hoch molekulares Kininogen Vitamin-K-abhängig: II, VII, IX, X (Merke: 1972; sog. Prothrombinkomplex)
Gerinnungsinhibitoren	Vitamin-K-unabhängig: Antithrombin (AT) Vitamin-K-abhängig: Protein C und S
Plasminaktivator	Plasminogen
Plasmininhibitoren	α_2-Makroglobulin, α_2-Antiplasmin

▶ Merke.

▶ Merke. Da die Synthese der Gerinnungsfaktoren des sog. Prothrombinkomplex es (Faktor II, VII, IX, X) Vitamin-K-abhängig erfolgt, finden sich bei Lebererkrankungen ähnliche Symptome und Laborbefunde wie bei Vitamin-K-Mangel.

Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, das entweder mit der Nahrung zugeführt oder von Darmbakterien synthetisiert und anschließend resorbiert wird (Bedarf: 1 µg/d). Ein **Vitamin-K-Mangel** führt zu einem Mangel der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes.
Ursachen sind (Tab. **L-3.3**): **Lebersynthesestörungen** (Neugeborene), bei Leberzirrhose zusätzlich **verminderte Aufnahme** mit der Nahrung, bei Verschlussikterus **Malabsorption**. Defekte bei akutem Leberversagen und Cholestase sind in Tab. **L-3.9** dargestellt.

Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, das entweder mit der Nahrung zugeführt oder von Darmbakterien synthetisiert und anschließend im terminalen Ileum und Kolon resorbiert wird (Voraussetzung: Anwesenheit von Gallensäuren!). Der tägliche Bedarf beträgt 1 µg. **Vitamin K** führt zur Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Die Carboxylgruppen sind für die biologisch intakte Funktion der Gerinnungsfaktoren bedeutsam, da sie über eine Kalziumbindung an Phospholipide ankoppeln. Ein Vitamin-K-Mangel verhindert die Umwandlung in funktionsfähige Gerinnungsfaktoren mit der Folge der Blutungsneigung (s. Tab. **L-3.3**).
Eine **verminderte Synthese** findet sich bei Neugeborenen. Bei Patienten mit Leberzirrhose wird zusätzlich aufgrund einer gestörten Darmflora **Vitamin K** vermindert produziert und resorbiert. Bei Verschlussikterus führt außerdem die fehlende Exkretion von Gallensäuren zu einer **Malabsorption** des fettlöslichen Vitamins K. Vitamin-K-Antagonisten (VKA, z. B. Phenprocoumon) wirken hemmend auf die Faktorensynthese ein (Tab. **L-3.9**).

L-3.9

L-3.9 Hämostasestörungen bei akutem Leberversagen und Cholestase

akutes Leberversagen	Cholestase
▪ verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren ▪ Thrombozytopenie (toxisch bzw. im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie). ▪ Verbrauchskoagulopathie (Trigger: Hypoxie, Toxinämie)	▪ Verminderung der Vitamin-K-Resorption (verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren) ▪ aber: normale Thrombozytenzahl!

Bei Lebererkrankungen mit Verbrauchskoagulopathie kann eine **sekundäre Hyperfibrinolyse** (S. 1309) auftreten.

Durch Verminderung der Plasminogen-Inhibitoren (α_2-Antiplasmin, α_2-Makroglobulin, AT) wird bei Lebererkrankungen mit **Verbrauchskoagulopathie** eine **sekundäre Hyperfibrinolyse** (S. 1309) ausgelöst.

▶ Merke.

▶ Merke. Insgesamt spielt sich die Hämostase bei Patienten mit Lebererkrankungen auf einem „niedrigeren Niveau“ ab, da Gerinnung, Fibrinolyse, Inhibitoren und Thrombozyten gleichzeitig betroffen sind.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Charakteristisch sind Hämorrhagien (i. d. R. großflächig und spontan; v. a. an Haut und Schleimhäuten) und innere Blutungen. Bei Leberausfallkoma tritt eine Verbrauchskoagulopathie mit DIC auf. Thrombosen bilden sich gelegentlich im Bereich der Pfortader aus.

Klinik: Hämorrhagien. Bei Leberausfallkoma tritt eine Verbrauchskoagulopathie mit DIC auf.

Diagnostik: Aufgrund der kurzen HWZ von Faktor VII ist der **Quick-Wert** der empfindlichste Parameter zur Diagnostik einer Leberfunktionsstörung. Dabei ist ein Absinken des Quick-Wertes unter 20 % prognostisch ungünstig.

Diagnostik: Der **Quick-Wert** ist der empfindlichste Parameter bei Leberfunktionsstörung. Ein Absinken auf < 20 % ist prognostisch ungünstig.

▶ Merke. Die Bestimmung der INR-Werte ist definiert für Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, nicht bei einer Lebererkrankung oder bei Verbrauchskoagulopathie.

▶ Merke.

Die Einzelfaktoren II, VII, IX und X sinken nach Maßgabe ihrer HWZ in folgender Reihenfolge ab: Faktor VII, IX, II, X (HWZ aufsteigend von 4–60 h). AT und Protein C vermindern sich bereits bei **leichteren** Leberfunktionsstörungen. Fibrinogen, Plasminogen und Faktor XII sind erst bei **schweren** Leberfunktionsstörungen vermindert.

AT und Protein C sind bei **leichteren** Leberfunktionsstörungen vermindert. Fibrinogen, Plasminogen und Faktor XII sind bei **schweren** Leberfunktionsstörungen vermindert.

▶ Merke. In der extrahepatischen Strombahn, insbesondere im Bereich der Kollateralkreisläufe, werden bei Leberzirrhose vermehrt die Faktoren VIII und VIII:C synthetisiert. Daher ist Faktor VIII:C bei fortgeschrittener Leberzirrhose im Gegensatz zu den übrigen Gerinnungsfaktoren immer erhöht (DD Verbrauchskoagulopathie: hier fällt Faktor VIII:C ab!).

▶ Merke.

Koller-Test zur Überprüfung der Leberfunktion: Nach Gabe von 10 mg Vitamin K i. v. oder p. o. wird der Anstieg des Quick-Wertes innerhalb von 48 h gemessen. Als positiv wird ein Anstieg um 20 % bewertet. Ein geringerer Anstieg wird als negativ definiert und spricht für eine schwere Parenchymschädigung der Leber (prognostisch ungünstig).

Koller-Test: Gabe von 10 mg Vitamin K i. v. oder p. o. mit anschließender Messung des Quick-Wertes innerhalb von 48 h. Positiv ist ein Anstieg um 20 %. Ein geringerer Anstieg ist negativ (ungünstige Prognose).

Therapie: Zur Stabilisierung der Hämostase ist bei Blutungsereignissen und bei Absinken des Quick-Wertes < 30 % die Substitution mit **gefrorenem Frischplasma (= fresh frozen plasma = FFP)** indiziert. Bei einer Verbrauchskoagulopathie ist die Gabe von **AT-Konzentrat** und niedrig dosiertem **Heparin** (10 000 I.E./24 h) erforderlich. Fibrinolysehemmung und Gabe von Thrombozytenkonzentraten sind **nicht** indiziert.

Therapie: Substitution mit gefrorenem Frischplasma bei Blutungsereignissen und bei Quick-Wert von < 30 %. Bei Verbrauchskoagulopathie Gabe von AT und Heparin (10 000 I.E./24 h).

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Stadium der Leberzirrhose. Ein Absinken des Quick-Wertes < 20 % gilt als sehr ungünstig (Letalität > 90 % innerhalb von 3 Monaten).

Prognose: abhängig vom Stadium der Leberzirrhose.

3.3.5 Nephrogene Koagulopathie

3.3.5 Nephrogene Koagulopathie

Ätiopathogenese: Bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen kommt es zu einem **Verlust von AT und Protein C** über die Nieren. Insbesondere bei chronischen Verlaufsformen resultiert eine **Thrombozytenfunktionsstörung**. Ursache ist die toxische Schädigung der Thrombopoese im Knochenmark und die Hemmung des thrombozytären Energiestoffwechsels durch hohe Harnstoffkonzentrationen im Blut.

Ätiopathogenese: Es kommt zu einem **AT- und Protein-C-Verlust** über die Nieren. Insbesondere bei chronischen Nierenerkrankungen resultiert eine **Thrombozytenfunktionsstörung**.

▶ Merke. Klinisch manifestieren sich daher insbesondere akute Nierenerkrankungen durch die Ausbildung von Thrombosen und chronische Nierenerkrankungen in Form von Blutungskomplikationen.

▶ Merke.

Therapie: Bei **akuten** Nierenerkrankungen ist bei einem AT-Abfall auf < 80 % der Norm aufgrund des erhöhten Thromboserisikos eine AT-Substitution indiziert. Zusätzlich sollte Low-Dose-Heparin ergänzt werden. Bei **chronischer** Niereninsuffizienz mit und ohne Hämodialysetherapie besteht kein kausaler oder prophylaktischer Behandlungsbedarf. Während der Dialyse wird eine Prophylaxe der Thrombosierung des Blutes in der extrakorporalen Zirkulation mit hochdosiertem Heparin oder niedermolekularem Heparin durchgeführt.

Therapie: bei **akuten** Nierenerkrankungen AT-Substitution bei Abfall < 80 %. Zusätzlich Low-Dose-Heparin. Bei **chronischer** Niereninsuffizienz besteht kein Behandlungsbedarf. Während der Dialyse Heparingabe (Prophylaxe der Thrombosierung des Blutes in der extrakorporalen Zirkulation).

Prognose: Nach Nierentransplantation normalisiert sich die Hämostase.

Prognose: Normalisierung der Hämostase nach Nieren-TX.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.3.6 Hämostasestörungen bei Tumorerkrankungen

Bei Malignomen können sowohl **Thrombosen** als auch **Blutungen** auftreten.

3.3.6 Hämostasestörungen bei Tumorerkrankungen

Im Rahmen von Malignomerkrankungen werden eine Vielzahl **thromboembolischer** Erkrankungen beobachtet, die sämtliche kleinen und großen Gefäße des venösen Systems betreffen. Eine Änderung der Hämostase führt sowohl zur Entstehung von **Thrombosen** als auch von **Blutungen**.

Epidemiologie: Bei bis zu 50 % der Patienten wird ein **Trousseau-Phänomen** nachgewiesen. Eine seltenere Komplikation ist das **thrombohämorrhagische Syndrom** (< 10 %).

Epidemiologie: Bei bis zu 50 % der Malignompatienten werden im Rahmen der Autopsie **Thromboembolien** im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms **(sog. Trousseau-Phänomen)** nachgewiesen. Blutungskomplikationen sind sehr viel seltener. Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie bildet sich das **thrombohämorrhagische Syndrom** (Mikrothrombosierungen in der peripheren Strombahn und sekundäre Einblutungen) aus (< 10 %).

Ätiopathogenese: Die Produktion von Phospholipiden, Plasminogenaktivatoren und Vascular-Permeability-Faktor aktivieren Gerinnung und Fibrinolyse. **Thrombosen** entstehen durch Proteasen aus dem Tumorgewebe.

Ätiopathogenese: Tumorzellen produzieren prokoagulatorische Phospholipide, Plasminogenaktivatoren und einen Vascular-Permeability-Faktor mit der Folge einer Aktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse sowie einer Desintegration der extrazellulären Endothelmatrix. Es kommt zu einer **Thrombozytenschädigung**. Eine Aktivierung der Blutgerinnung über Proteasen aus dem Tumorgewebe bewirkt die Entstehung von **Thrombosen**.

▶ Merke.

▶ Merke. Häufig mit der Entwicklung einer Thromboembolie verbunden sind: Tumoren an Dickdarm, Gallenblase, Magen, Lunge, Ovar und Pankreas sowie eine Paraproteinämie und das myeloproliferative Syndrom. Bei einigen Tumoren gilt eine AT-Verminderung als Ursache.

Fibrinolytische Proteasen und **malignomassoziierte Thrombozytopenie** führen zu **Blutungen**. Ursachen der Thrombozytopenien sind u. a. Knochenmarkinfiltration, Chemotherapie, Strahlung.

Aus dem Tumorgewebe werden Proteasen mit fibrinolytischer Wirkung freigesetzt, die ebenso wie die **malignomassoziierte Thrombozytopenie** zu **Blutungen** führen. Ursachen der Thrombozytopenie sind Knochenmarkinfiltration, Chemotherapie, Strahlung, Toxine bei bakterieller oder viraler Erkrankung, Verbrauchskoagulopathie mit Hyperfibrinolyse, Splenomegalie und Autoimmunkomplexe.

Klinik: Das **Budd-Chiari-Syndrom** stellt den schwersten Fall von tumorassoziierten Thrombosen dar.

Klinik: Tumorassoziierte Thrombosen betreffen das gesamte venöse Gebiet, das arterielle System ist nicht betroffen. Im schlimmsten Fall können die Thrombosen zu einem **Budd-Chiari-Syndrom** (= Verschluss der kleinen Lebervenen mit Leberausfallkoma) oder einer Phlegmasia coerulea dolens führen.

Ein **Paget-von-Schroetter-Syndrom** (Armvenenthrombose) ist seltener (Abb. **L-3.5**).

Bei mediastinalen Raumforderungen sind auch Thrombosen der V. cava superior mit schwerer oberer Einflussstauung nicht selten. Ein Verschluss der V. subclavia oder V. axillaris im Sinne einer Armvenenthrombose wird als **Paget-von-Schroetter-Syndrom** bezeichnet (z. B. bei Lymphomen, Abb. **L-3.5**).

Blutungskomplikationen treten durch Einblutungen in das Tumorgewebe auf.

Blutungskomplikationen treten durch Einblutungen in das Tumorgewebe auf. Eine **plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Hämoglobinabfall** oder **akuter abdominaler Symptomatik** (wie z. B. bei Ileus) sind die ersten Symptome bei intestinalen Thrombosen mit sekundärer Einblutung.

⊙ L-3.5

⊙ L-3.5 **Paget-von-Schroetter-Syndrom**



Thrombose der V. subclavia und V. axillaris – verstärkte Venenzeichnung im Bereich der rechten Schulter und leichte Armschwellung.

(aus: Füeßl H. S., Middecke M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2014)

Diagnostik: erhöhte Konzentrationen von D-Dimeren, Fibrinogen und Thrombozyten.

Diagnostik: Die Gerinnungssteigerung wird anhand erhöhter Konzentrationen von D-Dimeren, Fibrinogen und Thrombozyten gestellt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: s. Tab. **L-3.10**.

Therapie: s. Tab. **L-3.10**.

▶ **Merke.** Thrombozytenaggregationshemmer und Antifibrinolytika sind kontraindiziert, da diese bei malignomassoziierten Hämostasestörungen nicht wirksam sind.

▶ **Merke.**

L-3.10 Therapie bei malignomassoziierten Hämostasestörungen

L-3.10

Therapiemaßnahmen	Dosierung/Indikation
▪ **Behandlung der Grunderkrankung**	
▪ **Thromboembolieprophylaxe** (wichtigste Maßnahme!)	Heparin 3 × 5000 bis 3 × 7500 I.E./d s. c., niedermolekulares Heparin 1 × tgl. s. c.
▪ **Antithrombin (AT)**	bei stattgehabter Thromboembolie und AT-Mangel
▪ **Faktor XIII**	bei Blutungskomplikationen und erniedrigtem Faktor XIII
▪ **Thrombozyten- oder Thrombozytenhochkonzentrate**	bei Thrombozytopenien < 20 000/µl
▪ **Frischplasma (= FFP)**	nur bei gleichzeitig bestehenden Blutungen erforderlich
▪ **Low-Dose-Heparin** Umstellung auf orale Antikoagulanzien	Therapie zirkulierender Antikoagulanzien (Lupusantikoagulans) bei langfristiger Prophylaxe

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Paavo Bläfield / Thieme Verlagsgruppe

L

4 Antithrombotische und thrombolytische Therapie

4.1 Antithrombotische Therapie 1316
4.2 Thrombolytische Therapie (Fibrinolytika) 1321

Indikationen für eine Antikoagulanzientherapie (Tab. **L-4.1**) sind Prophylaxe oder Therapie einer venösen oder arteriellen Thromboembolie.

4.1 Antithrombotische Therapie

Indikationen der Antikoagulanzientherapie (Tab. **L-4.1**) sind die Thromboseprophylaxe, die Thrombose-Rezidivprophylaxe und die Therapie akuter Thromboembolien im venösen und arteriellen Stromgebiet.

L-4.1 Medikamentöse Inhibierung der Hämostase

Substanzgruppe	Präparat (Handelsname)	Applikationsform	Wirkungsmechanismus bzw. Angriffspunkte im Gerinnungssystem
Kumarinderivate	▪ Phenprocoumon (z. B. Marcumar) ▪ Warfarin (z. B. Coumadin).	p. o.	Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X)
Heparine			an das Vorhandensein von AT gebunden, im Komplex mit AT Beschleunigung und Verstärkung der antikoagulatorischen AT-Wirkung um ein Vielfaches
▪ UFH	▪ Liquemin	s. c. oder i. v.	Hemmung von den Faktoren VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, IIa; Xa/IIa Ratio 1/1
▪ NMH	▪ Nadroparin (Fraxiparin) ▪ Enoxaparin (Clexane).	s. c.	Hemmung von den Faktoren Xa und IIa; Xa/IIa Ratio 2–4
direkter Faktor-Xa-Hemmer	▪ Rivaroxaban (Xarelto)	p. o.	direkte Hemmung von Faktor Xa
	▪ Apixaban (Eliquis)	p. o.	
	▪ Edoxaban.	p. o.	
Heparinoide			
▪ sulfatierte Glykosaminoglykane	▪ Danaparoid (Orgaran)	p. o.	Hemmung von den Faktoren Xa und IIa
▪ sulfatiertes Pentasaccharid	▪ Fondaparinux (Arixtra)	s. c.	selektive Hemmung von Faktor Xa (AT vermittelt); Xa/IIa Ratio ca. 700/1
direkte Thrombinhemmer	▪ Argatroban (Argatra)	i. v.	reversible Thrombinhemmung
	▪ Dabigatran (Pradaxa).	p.o	reversible Thrombinhemmung
Thrombozytenaggregationshemmer			Hemmung der Thrombozytenaggregation durch:
	▪ Azetylsalizylsäure (z. B. Aspirin)		irreversible Hemmung der Zyklooxygenase
	▪ Abciximab (Rheopro), Tirofiban (Aggrastat)		Antagonismus am GP-IIb/IIIa-Rezeptor
	▪ Clopidogrel (z. B. Plavix) ▪ Ticagrelor ▪ Prasugrel.		Hemmung der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung

4.1.1 Parenterale Antikoagulation

Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin, Fondaparinux

Struktur: Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein polysulfatiertes Polysaccharid (mittleres Molekulargewicht: 15 kDa). **Niedermolekulares (= fraktioniertes) Heparin**

4.1.1 Parenterale Antikoagulation

Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin, Fondaparinux

Struktur: Unfraktioniertes (= hochmolekulares) Heparin (UFH = „Heparin“ im klinischen Sprachgebrauch) ist ein polysulfatiertes Polysaccharid mit einem mittleren Molekulargewicht von 15 kDa. Es wird aus Schweinedarmmukosa hergestellt. Aus UFH entsteht durch Fraktionierung, chemische oder enzymatische Spaltung der Oli-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

gosaccharidketten **niedermolekulares (= fraktioniertes) Heparin (NMH)**. Je nach Herstellungsverfahren variieren die Molekülgröße (durchschnittliches Molekulargewicht 6 kDa) und die gerinnungshemmende Aktivität der NMH-Präparate (s. u.). Beispiele für NMH sind Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin und Tinzaparin. **Fondaparinux** ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid. Bei diesen 3 Substanzklassen bindet ein strukturell definiertes Pentasaccharid spezifisch an AT.

(NMH) entsteht durch Fraktionierung oder enzymatische Spaltung der Oligosaccharidketten (durchschnittliches MG: 6 kDa). **Fondaparinux** ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid.

Wirkmechanismus: Die Inhibierung der Blutgerinnung verläuft indirekt über eine Steigerung der Gerinnungshemmung durch Antithrombin (AT). **Heparine** bilden einen **Komplex mit AT**, der sich an die **Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, IXa, Xa und IIa** (Thrombin) anlagert und diese **inaktiviert**. Dabei inaktiviert NMH Faktor Xa mit etwa gleicher Effektivität, Faktor IIa mit deutlich geringerer Effektivität als UFH. Die verschiedenen NMH unterscheiden sich in ihrer Anti-IIa- und Anti-Xa-Aktivität. Nach erfolgter Inaktivierung der Gerinnungsprotease zerfällt der Komplex und UFH bzw. NMH steht zur Komplexbildung mit einem weiteren AT-Molekül zur Verfügung. Dieses „Recycling" ist der Grund für die Wirksamkeit von niedrigen Dosierungen von UFH und NMH. **Fondaparinux** hemmt selektiv Faktor Xa.

Wirkmechanismus: Heparine bilden einen **Komplex mit AT**, der sich an die **Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, IXa, Xa und IIa** anlagert und sie dadurch **inaktiviert**. NMH aktiviert Faktor Xa mit etwa gleicher Effektivität, Faktor IIa mit deutlich geringerer Effektivität als UFH. Nach Inaktivierung der Gerinnungsprotease zerfällt der Komplex und Heparin kann ein weiteres AT-Molekül binden. **Fondaparinux** hemmt selektiv Faktor Xa.

▶ Merke. UFH, NMH und Fondaparinux sind nur im Komplex mit AT wirksam.

▶ Merke.

UFH hemmt auch die thromboininduzierte **Thrombozytenaggregation**, setzt den **Tissue-Plasminogenaktivator** (t-PA) aus dem Endothel frei (profibrinolytische Wirkung) und hemmt die Aktivität von **PDGF** u. a. Wachstumsfaktoren. Diese vielfältigen Wirkungsmechanismen tragen zum antithrombotischen Effekt von UFH bei. **NMH** haben eine stärkere **profibrinolytische Wirkung** als UFH. **Fondaparinux** weist diese Wirkungen nicht auf. Es bildet einen **Komplex mit Antithrombin**, der selektiv **Faktor Xa** bindet und inaktiviert.

UFH hemmt auch die thromboininduzierte **Thrombozytenaggregation**, setzt t-PA aus dem Endothel frei und hemmt die Aktivität von **PDGF** u. a. Wachstumsfaktoren. **NMH** haben eine stärkere **profibrinolytische Wirkung** als UFH. **Fondaparinux** weist diese Wirkungen nicht auf.

Pharmakokinetik: Fondaparinux hat die längste HWZ der drei Substanzgruppen, gefolgt von NMH. Beide müssen deshalb nur 1-mal tgl. appliziert werden (s. c.), UFH dagegen 2–3-mal tgl. (s. c. oder per infusionem [p. i.]). NMH haben im Vergleich zu UFH eine geringere Affinität zu Plättchenfaktor 4 (PF 4). Fondaparinux bindet nicht an PF 4.

Pharmakokinetik: Fondaparinux hat die längste HWZ der drei Substanzgruppen, gefolgt von NMH. Fondaparinux bindet nicht an PF 4.

Indikationen und Dosierung: Zur Prophylaxe venöser Thrombosen werden sie wie folgt eingesetzt:

- **präoperativ:** UFH in niedriger Dosis (2-mal oder 3-mal 5000 I.E. /24 h s. c.) oder NMH (1-mal tgl. s. c., Dosierung s. Beipackzettel des Präparates) bzw. Fondaparinux (1-mal 2,5 mg tgl. s. c., bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min 1,5 mg). Die Gabe erfolgt 2 h präoperativ, bei Fondaparinux 6 h postoperativ und wird bis zur Mobilisierung des Patienten fortgeführt.
- **Innere Medizin:** UFH (3-mal 5000 I.E. s. c.) oder NMH (1-mal tgl. eine Injektion) bzw. Fondaparinux bei allen Patienten, die wegen einer akuten Erkrankung stationär behandelt werden und mehr als 8 Stunden täglich bettlägerig sind.

Zur **Prophylaxe arterieller Thrombosen** bzw. zur **Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien** ist bei Patienten mit arteriellen Gefäßstenosen (Herzinfarkt, pAVK) oder Z. n. venöser Thromboembolie die Gabe von UFH (3-mal 7500–10 000 I.E. s. c. oder p. i.) indiziert. Die Dosierung wird anhand der aPTT gesteuert, die auf das 2–3-Fache der Norm verlängert sein soll. Nach Abschluss der akuten Erkrankung wird auf orale Antikoagulanzien umgesetzt.

Zur **Therapie der manifesten venösen Thrombose**, der **Lungenembolie** und der **arteriellen Embolie** werden hochdosiertes NMH oder Fondaparinux körpergewichtsadaptiert s. c. oder UFH aPTT-adjustiert p. i. verabreicht.

Indikationen und Dosierung: Zur Prophylaxe venöser Thrombosen:

- **präoperativ:** UFH, NMH bzw. Fondaparinux
- **Innere Medizin:** UFH, NMH bzw. Fondaparinux bei allen Patienten, die stationär behandelt werden und mehr als 8 h am Tag bettlägerig sind.

Zur **Prophylaxe arterieller Thrombosen** bzw. zur **Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien** werden 3-mal 7500–10 000 I.E. Heparin s. c. oder i. v. gegeben. Die Dosierung wird anhand der aPTT gesteuert (2–3-Faches der Norm).

▶ Merke. Bei der Thrombose- oder Embolietherapie mit UFH ist die Dosis so zu wählen, dass die aPTT und die PTZ auf das 2–3-Fache des Ausgangswertes verlängert sind. Ist dieses Ziel auch bei einer Dosis von 45 000 I.E./d nicht erreicht, gilt dies als Hinweis auf einen AT-Mangel.

▶ Merke.

Kontraindikationen: Bei Low-Dose-Heparin ist die akute Blutung eine Kontraindikation, bei der hochdosierten Heparintherapie sind die in Tab. **L-4.2** genannten Kontraindikationen zu beachten.

Zu Kontraindikationen einer hochdosierten Heparintherapie s. Tab. **L-4.2**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

L-4.2

L-4.2 Absolute Kontraindikationen der hochdosierten Heparintherapie

- maligner Hypertonus
- frische zerebrale u. a. Blutungen
- schwere Niereninsuffizienz
- hämorrhagische Diathese
- nekrotisierende Pankreatitis
- schwerer Diabetes mellitus (Augenhintergrundveränderungen Stadium IV nach Keith-Wegener)
- Quick-Wert < 60 % bei Leberzirrhose
- schwere Thrombozytopenie
- schwerer Hypertonus (systolisch > 200 mmHg, diastolisch > 120 mmHg)
- zerebrale Blutungen innerhalb der letzten 3 Monate.

Nebenwirkungen: leichte **Blutungen** in 2–3 %, schwere Blutungskomplikationen bei 0,1 %. Weiterhin Osteoporose (Langzeitanwendung), Haarausfall und Darmkoliken.

Selten tritt eine **heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)** auf. Das Risiko ist nach UFH-Gabe höher als nach NMH-Gabe. Man unterscheidet:
HIT-Typ I (Thrombozytenabfall um etwa 30 %) mit mildem Verlauf.
HIT-Typ II (immunologisch bedingte schwere Thrombozytopenie < 100 000/µl) ist seltener und mit einer Mortalität von 10–20 % verbunden.

Nebenwirkungen: Die häufigste Nebenwirkung sind **Blutungskomplikationen**. Leichte Blutungen treten bei 2–3 %, lebensbedrohliche bei 0,1 % der Patienten auf. Folgende Nebenwirkungen treten bei UFH selten, bei NMH noch seltener auf: Haarausfall, Darmkoliken sowie bei Langzeitanwendung Osteoporose.
Selten tritt eine **heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)** auf. Das Risiko ist nach Gabe von UFH höher als nach Gabe von NMH. Man unterscheidet 2 Typen:
HIT-Typ I beruht auf einem transienten, also reversiblen Thrombozytenabfall. Die Thrombozytenzahl sinkt innerhalb der ersten 4 Tage nach Therapiebeginn um etwa 30 % ab. Klinische Zeichen fehlen. Nach Gabe von UFH beobachtet man eine HIT-Typ I bei ca. 5 % der Patienten, nach Gabe von NMH deutlich seltener (0,5–1 %).
HIT-Typ II ist immunologisch bedingt (AK-Bildung gegen Heparin-PF-4-Komplex). Ab dem 5. Therapietag treten Immunkomplexe auf, die eine starke **Thrombozytenaggregation** mit Absinken der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % des Ausgangswerts oder auf < 100 000/µl und arterielle oder venöse **Thrombosen** (White Clot Syndrome) induzieren können. Typ II tritt unter UFH bei 1–3 %, unter NMH bei ca. 0,1 % der Patienten auf. Unter **Fondaparinux** sind nur wenige Fälle in der Literatur beschrieben, bei denen eine Vorbehandlung mit Heparin in der Anamnese nicht ausgeschlossen ist. Die Mortalität beträgt 10–20 %.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Verdacht auf eine HIT-Typ II ist ein gezieltes Vorgehen wichtig:
- schnelle Abklärung der Differenzialdiagnosen der Thrombozytopenie
- Blutabnahme für Heparin/Plättchenfaktor-4-Antikörper-Test (HIT-Antikörper)
- Heparin sofort absetzen
- Beginn einer Antikoagulation mit Danaparoid, Lepirudin oder Argatroban
- keine Thrombozytensubstitution, keine Gabe von PPSB (Induktion von Thrombosen!).

Therapiekontrolle: Heparin: PTZ, aPTT und Faktor-Xa-Inhibierung erfassen empfindlich die Wirkung von UFH. **NMH:** Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz. Der NMH-Spiegel sollte zwischen 0,4–0,8 I.E./ml liegen.

Therapiekontrolle: Heparin: PTZ, aPTT und der Anti-Xa-Test (Faktor-Xa-Inhibierung) erfassen empfindlich die Wirkung von UFH auf das Gerinnungssystem. **NMH und Fondaparinux:** Eine Dosisanpassung anhand von Laborwerten ist nicht erforderlich. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Der NMH-Spiegel sollte zwischen 0,4–0,8 I.E./ml, die Fondaparinux-Spiegel zwischen 0,4–0,7 µg/ml liegen.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Low-Dose-Heparinprophylaxe bleiben die PTZ und die aPTT im Normbereich, während die Faktor-Xa-Aktivität messbar gehemmt wird.

Antagonisierung von Heparin: Protaminchlorid hebt die gerinnungshemmenden Effekte von UFH auf.

Antagonisierung von Heparin: Protaminchlorid hebt die gerinnungshemmenden Effekte von UFH auf (Protamin dosis in mg = Heparindosis in I.E.).

Hirudin, Argatroban, Danaparoid

Hirudin ist ein Polypeptid aus den Speicheldrüsen des Blutegels Hirudo medicinalis, das heute gentechnisch hergestellt wird (Lepirudin, Desirudin). Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung stark verzögert (Dosisanpassung!). Lepirudin und Desirudin können zur Therapie einer Thrombose bei HIT II eingesetzt werden.

Hirudin ist ein 65-Aminosäure-haltiges Polypeptid aus den Speicheldrüsen des Blutegels Hirudo medicinalis, das heute gentechnisch hergestellt wird (Lepirudin, Desirudin). Hirudin wirkt durch direkte Thrombinhemmung (AT-unabhängig), die Bindung ist aufgrund der hohen Affinität irreversibel. Aufgrund einer stark verzögerten Ausscheidung des Medikaments bei Niereninsuffizienz muss bei dialysepflichtigen Patienten die Dosis auf $^{1}/_{1000}$ der normalen Dosis reduziert werden. Lepirudin und Desirudin reagieren nicht mit PF 4 und können daher zur Therapie einer Thrombose bei HIT II eingesetzt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Argatroban ist ein synthetisches Peptid (Hirudin-Analogon), das Thrombin direkt hemmt. Es wird als kontinuierliche Infusion i. v. verabreicht. Die Ausscheidung erfolgt über die Leber und nur teilweise über die Niere. Die Steuerung der i. v. Antikoagulation mit Lepirudin, Desirudin und Argatroban erfolgt anhand der aPTT, die auf das 1,5- bis 2,5-Fache der Norm verlängert sein soll. **Danaparoid** ist ein Heparinoid, das bei HIT eingesetzt wird. Es weist nur bei ca. 5 % der Patienten mit einer HIT Kreuzreaktionen mit HIT-Antikörpern auf. Die Verabreichung erfolgt i. v. anhand der Danaparoid-Spiegel (0,4–0,7 I.E./ml) oder s. c. (3-mal 750 I.E./d).

Argatroban ist ein synthetisches Peptid (Hirudin-Analogon), das Thrombin direkt hemmt. Die Steuerung der i. v. Lepirudin-Antikoagulation erfolgt anhand der aPTT. **Danaparoid** ist ein Heparinoid, das bei HIT eingesetzt wird.

4.1.2 Orale Antikoagulanzien

4.1.2 Orale Antikoagulanzien

Kumarinderivate

Kumarinderivate

Zu den Kumarinderivaten zählen z. B. Phenprocoumon und Warfarin. Sie haben eine hohe Bindung an Plasmaeiweiße.

Zu den Kumarinderivaten zählen z. B. Phenprocoumon und Warfarin.

Wirkmechanismus: Durch Blockade des Vitamin-K-Zyklus an verschiedenen Stellen wird die γ-Carboxylierung der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X und der Inhibitoren Protein C und S in die aktive Form unterbunden (Tab. **L-4.1**), sodass die Leber nur noch funktionsuntüchtige Vorstufen dieser Gerinnungsfaktoren synthetisieren kann. Da es sich um eine Synthese großer Proteine handelt, sind die Dauer bis zum Wirkungseintritt und die Eliminationshalbwertszeit lang (7–48 h).

Wirkmechanismus: Durch Blockade des Vitamin-K-Zyklus wird die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Tab. **L-4.1**) unterbunden, sodass die Leber nur noch funktionsuntüchtige Vorstufen dieser Gerinnungsfaktoren synthetisieren kann.

Pharmakokinetik und Wechselwirkungen: Orale Antikoagulanzien haben eine hohe Plasmaeiweißbindung von ca. 99 %. Sie werden nach oraler Verabreichung im Dünndarm resorbiert. Voraussetzung für die Resorption ist die Anwesenheit von Gallensäuren im Darm (fettlösliche Medikamente!). Die Resorption wird **gehemmt** durch Cholestyramin, Cholestipol und Griseofulvin. Die Synthese der Gerinnungsfaktoren wird **gesteigert** durch Glukokortikoide und Östrogene. Am Wirkort besteht ein Antagonismus durch Vitamin K und Cephalosporine. Der Abbau erfolgt v. a. in der Leber und wird **beschleunigt** durch Barbiturate, Rifampicin und Sulfinpyrazon. Eine **Verdrängung** aus der Plasmaeiweißbindung erfolgt durch Antirheumatika.

Pharmakokinetik und Wechselwirkungen: Die Eiweißbindung beträgt etwa 99 %. Störungen der Vitamin-K-Resorption führen zu einer verminderten Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Leberfunktionsstörungen führen zur Beeinflussungen der Wirkung.

Indikationen: Langzeitprophylaxe bei erhöhtem Thromboembolierisiko (s. Tab. **L-4.3**). Die Dauer der Therapie ist abhängig von der Indikation bzw. Grunderkrankung (Tab. **L-4.4**).

Indikationen: s. Tab. **L-4.3**.
Zur Therapiedauer s. Tab. **L-4.4**.

L-4.3 Indikationen für die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten

L-4.3

gesicherte Indikationen	
▪ Primärprophylaxe	prothetischer Herzklappenersatz, (dilatative) Kardiomyopathie, intrakardialer Thrombus, Vorhofflimmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren*
▪ Rezidivprophylaxe	Z. n. tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose, Lungenembolie

* kardiovaskuläre Risikofaktoren: Alter > 65 Jahre, Hypertonus, Diabetes mellitus, KHK, ischämischer Insult, Embolie durch Vorhofflimmern

L-4.4 Kumarinderivate: Therapiedauer bei verschiedenen Erkrankungen

L-4.4

Indikation	Therapiedauer*
Unterschenkelvenenthrombose	3 Monate
tiefe Beinvenenthrombose	6–12 Monate
Lungenembolie	12–24 Monate
Thromboembolie mit hereditärer Thrombophilie	12–24 Monate
erstes Rezidiv einer Venenthrombose, Lungenembolie	12–24 Monate
idiopathische bzw. rezidivierende Thromboembolie	unbegrenzt
prothetischer Herzklappenersatz	unbegrenzt
Vorhofflimmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren	lebenslang

* Die Dauer der oralen Antikoagulation hängt auch von der Ausdehnung der Thrombose ab.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Dosierung: Die HWZ von Phenprocoumon beträgt 5 Tage. Initial muss mit einer hohen Dosis begonnen werden. Therapiekontrolle: INR bzw. Quick-Wert.

Initiale Dosierung: **Phenprocoumon:** 10–15 mg an Tag 1, 9–10 mg an Tag 2, 5–6 mg an Tag 3, INR-Kontrolle an Tag 4. **Warfarin:** 10 mg an Tag 1 und 2, INR-Kontrolle an Tag 3. Wegen des langsamen Wirkungseintritts werden Vitamin-K-Antagonisten initial **überlappend mit Heparinen** gegeben.

Dosierung: Die Dosierung wird von der langen HWZ der Kumarine bestimmt. Sie beträgt für Phenprocoumon (Marcumar) 5 Tage. Um Plasmaspiegel aufzubauen, muss initial eine höhere Dosis gegeben werden. Die Therapiekontrolle erfolgt über die Bestimmung des INR (Zielwert: 2–3) oder Quick-Wertes (Ziel-Wert: 15–25 %).
Initial erfolgt die Dosierung folgendermaßen: **Phenprocoumon** (z. B. Marcumar 5 mg, Falithrom 3 mg): 10–15 mg an Tag 1, 9–10 mg an Tag 2, 5–6 mg an Tag 3. An Tag 4 erfolgt eine INR-Kontrolle. **Warfarin** (z. B. Coumadin 5 mg): 10 mg an Tag 1 und 2, INR-Kontrolle an Tag 3. Wegen des langsamen Wirkungseintritts werden Vitamin-K-Antagonisten initial **überlappend mit Heparinen** gegeben. Heparine werden abgesetzt, wenn die INR an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich von 2–3 liegt.

Kontraindikationen: rezidiv. Blutungen, unmittelbar posttraumatisch und -operativ, Sepsis, interkurrente Erkrankungen, mangelnde Compliance.

Kontraindikationen: rezidivierende Blutungen, floride Magen- und Darmulzera, unmittelbar postoperativ und -traumatisch, frischer Schlaganfall, Sepsis, interkurrente Erkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, mangelnde Compliance des Patienten.

► Merke.

► Merke. Phenprocoumon tritt in den fetalen Kreislauf über, daher ist es innerhalb der ersten 3 Monate der Schwangerschaft kontraindiziert!

Nebenwirkungen: leichte Blutungskomplikationen (bei 20 % der Patienten 1-mal pro Jahr), **schwere Blutungskomplikationen** (1-mal pro 400 Behandlungsjahre). Selten Haarausfall, Exanthem, Juckreiz.

Nebenwirkungen: Leichte Blutungskomplikationen (an Zahnfleisch, Nasenschleimhaut, Haut, Hämorrhoiden, im Urin) treten bei 20 % der Patienten auf (1–2-mal pro Jahr). **Schwere** lebensbedrohliche **Blutungskomplikationen** sind seltener (1-mal pro 400 Behandlungsjahre). Sie können an allen Organen auftreten und gehen mit einem Hb-Abfall einher oder sind intrazerebral, -okulär oder in großen Gelenken (meist Knie) lokalisiert. Andere seltene Nebenwirkungen sind Haarausfall, feinfleckiges allergisches Exanthem mit Juckreiz, kumarininduzierte Hepatitis und Kumarinnekrose (insbesondere bei Therapiebeginn).

Eine **Kumarinnekrose** tritt durch einen schnellen Abfall der Konzentration von Protein C auf. Folge ist eine Hyperkoagulabilität mit Ausbildung von Mikrothromben in der peripheren Strombahn der Subkutis.

Eine **Kumarinnekrose** tritt durch einen schnellen Abfall der Konzentration von Protein C auf (HWZ ca. 7 h, HWZ der Gerinnungsfaktoren 7–48 h). Dies führt zu einer Hyperkoagulabilität mit Ausbildung von Mikrothromben in der peripheren Strombahn der Subkutis. Nach Erreichen der therapeutischen INR entsteht eine lokale Hypokoagulabilität mit Einblutung in das betroffene Gewebe mit zentral gelegenem nekrotischem Gewebezerfall.

Antagonisierung: Vitamin-K-Gabe p. o., s. c. oder i. v. führt innerhalb von 24–48 h zu einem Anstieg des Quick-Wertes. Schnellerer Anstieg durch **PPSB** oder **Frischplasma** i. v.

Antagonisierung: Vitamin K p. o., s. c. oder i. v. in einer Dosis von 5–10 mg führt zu einem Anstieg des Quick-Wertes nach 24–48 Stunden. Ist bei Blutungskomplikationen ein schnellerer Anstieg des Quick-Wertes erforderlich, muss **PPSB** (Prothrombinkomplex) oder **Frischplasma** i. v. verabreicht werden.

Beispiel: Eine Einheit PPSB-Konzentrat führt zu einem 100 %igen Anstieg/ml Plasma. Um einen Anstieg um 50 % zu erreichen, müssen bei einem Plasmavolumen von 3 l bei einem 70 kg schweren Mann 1500 I.E. PPSB i. v. verabreicht werden.

(Neue) Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK)

Es handelt sich um **synthetisch** hergestellte Substanzen, die spezifisch **Thrombin bzw. Faktor Xa reversibel hemmen.** Vorteile: fixe Dosis, kein Therapie-Monitoring.

(Neue) Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK)

Bei den (neuen) direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK) handelt es sich um synthetisch hergestellte Substanzen, die spezifisch **Thrombin** (Dabigatran) **bzw. Faktor Xa** (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) **reversibel hemmen.** Sie stellen eine Alternative zur Therapie mit Heparinen und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei den zugelassenen Indikationen dar.
Cave: Für diese Antikoagulanzien kann die INR (S. 1296) nicht berechnet werden. Bei Therapie mit einem Antikoagulans können Thrombinhemmer und Faktor-Xa-Hemmer mit speziellen chromogenen Tests differenzert werden.
Ihre Wirkdauer (HWZ von ca. 10–12 h) ist relativ kurz. Die Verabreichung erfolgt 1–2-mal tgl., die Dosierung ist fix (keine Dosisüberwachung notwendig) und es ist kein Therapie-Monitoring erforderlich.

Dabigatran

Wirkmechanismus und Indikation: Dabigatran ist derzeit der einzge **orale direkte Thrombinhemmer** und zugelassen nach elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz sowie zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern.

Dabigatran

Wirkmechanismus und Indikation: Dabigatran ist derzeit der einzige zugelassene **orale direkte Thrombinhemmer** (Prodrug wird im Körper zu Dabigatran aktiviert). Er ist zur postoperativen Throboembolieprophylaxe nach elektivem Kniegelenkersatz (über 14 Tage) oder nach Hüftgelenkersatz (30 Tage) sowie zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2012 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Dabigatran verlängert die aPTT (ggf. gerinfügig auch die TPZ nach Quick).

Dosierung: Die Dosierung nach Knie- bzw. Hüftgelekersatz beträgt 1-mal 150 mg/d oder 1-mal 220 mg/d, bei Vorhofflimmern 2-mal 150 mg/d oder 2-mal 110 mg/d. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min) ist die niedrigere Dosis indiziert. Cave: Eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min führt zur Kumulation von Dabigatran (= Kontraindikation!).

Nebenwirkungen: Blutungen lokal im Operationssitus oder systemisch (wie unter Therapie mit Heparinen), gastrointestinale Störungen. Andere Nebenwirkungen sind sehr selten.

Dosierung: Die Dosierung beträgt 220 mg/d (Dosisreduktion bei Nierenisuffizienz erforderlich!).

Nebenwirkungen: Blutungen, gastrointestinale Störungen.

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban

Wirkmechanismus: Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis) und Edoxaban **hemmen spezifisch und reversibel Faktor Xa**. Beide Substanzen verlängern die Prothromibinzeit nach Quick (ggf. auch geringfügig die aPTT).

Indikation und Dosierung: Rivaroxaban ist zur postoperativen Throboembolieprophylaxe nach elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz zugelassen in einer Dosierung von 1-mal 10 mg/d. Weiterhin zur Embolieprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimern (1-mal 20 mg/d). Ebenso kann es zur Therapie der akuten tiefen Venenthrombose und zur Prävention rezidivierender tiefer Venenthrombosen und rezidivierender Lungenembolien eingesetzt werden. (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz; bei einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min ist die Gabe kontraindiziert!).
Apixaban ist zur postoperativen Throboembolieprophylaxe nach elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz in einer Dosierung von 2-mal 2,5 mg/d zugelassen.

Nebenwirkungen: Blutungen (wie unter Therapie mit Heparinen oder VKA). Andere Nebenwirkungen sind sehr selten.

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban

Wirkmechanismus: Sie **hemmen** spezifisch und reversibel **Faktor Xa.**

Indikation und Dosierung: Rivaroxaban ist zugelassen nach elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz (1-mal 10 mg/d), bei Vorhofflimmern (1-mal 20 mg/d) und zur Therapie der akuten tiefen Venenthrombose (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz!).
Apixaban ist zugelassen nach elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz (2-mal 2,5 mg/d).

Nebenwirkungen: Blutungen.

4.2 Thrombolytische Therapie (Fibrinolytika)

Eine Steigerung der physiologischen Fibrinolyse lässt sich durch Substanzen erreichen, die Plasminogen direkt aktivieren. Auf der venösen Seite können Fibrinolytika auch bei großen und sich über mehrere Tage entwickelnden Thrombosen erfolgreich eingesetzt werden.

Wirkmechanismus: Aktivierung der Fibrinolyse (S. 1293). Der **Aktivator (Fibrinolytikum)** spaltet von Plasminogen eine Kette ab und es entsteht Plasmin. Dieses liegt im Blut nicht in freier Form vor. Es **bindet** sofort an **Fibrin** oder wird durch **Inhibitoren** neutralisiert. Die wichtigsten Inhibitoren sind α_2-Antiplasmin und α_2-Makroglobulin. Die Plasminogenaktivator-Inhibitoren 1 und 2 (PAI 1 und PAI 2) hemmen t-PA und u-PA. Bei der Fibrinolyse entstehen eine Anzahl von **Spaltprodukten** aus Fibrinogen und Fibrin: aus Fragment X entstehen Fragmente Y und D, aus Fragment Y Fragmente D und E.

Prinzip der endogenen Lyse: Das Fibrinolytikum diffundiert von der Oberfläche in den Thrombus hinein. Dort entsteht aus freiem Plasminogen Plasmin, das den Thrombus von innen auflöst.

Indikationen: Hierzu zählen insbesondere schwere und lebensbedrohliche Lungenembolien, frischer Herzinfarkt bis zu einem Alter von 6 Stunden sowie ggf. akute arterielle periphere Embolien. Bei chronischer pAVK kann in Abhängigkeit von Lokalisation und Länge des Gefäßprozesses der Thrombus lokal fibrilysiert werden (s. Abb. **B-4.1**).

Prognose und Komplikationen: Die thrombolytischen Erfolge betragen etwa 50–70 % für alle Indikationsbereiche. Die Nebenwirkungen sind v. a. Blutungskomplikationen. Leichte Blutungskomplikationen treten bei bis zu 20 %, lebensbedrohliche Blutungen bei 0,5–1 % der Patienten auf.

4.2 Thrombolytische Therapie (Fibrinolytika)

Eine Steigerung der normalen Fibrinolyse lässt sich durch Aktivierung von Plasminogen erreichen.

Wirkmechanismus: Aktivierung der Fibrinolyse (S. 1293). Plasmin liegt im Blut nicht in freier Form vor. Es wird sofort von **Inhibitoren** neutralisiert oder bindet an Fibrin. Die wichtigsten **Inhibitoren** sind: α_2-Antiplasmin, α_2-Makroglobulin, PAI 1 und 2. Bei der Fibrinolyse entstehen Spaltprodukte aus Fibrinogen und Fibrin.

Prinzip der endogenen Lyse: Diffusion des Fibrinolytikums in den Thrombus hinein mit Auflösung von innen.

Indikationen: Insbesondere schwere und lebensbedrohliche Lungenembolie, frischer Herzinfarkt, ggf. arterielle periphere Embolie.

Prognose und Komplikationen: Die thrombolytischen Erfolge betragen 50–70 %. Nebenwirkungen sind v. a. Blutungskomplikationen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Antagonisierung: Absetzen und Gabe von Aprotinin und/oder Tranexamsäure bis zum Sistieren der Blutung. Ggf. muss Heparin mit Protaminchlorid antagonisiert werden.

Nachbehandlung: im Anschluss überlappend orale Antikoagulanzien.

Kontraindikationen: s. Tab. **L-4.5**.

Antagonisierung: Die Neutralisierung der Fibrinolysetherapie erfolgt durch Absetzen der Behandlung und der Verabreichung von Aprotinin und/oder Tranexamsäure bis zum Sistieren der Blutung. Gegebenenfalls muss auch Heparin mit Protaminchlorid antagonisiert werden.

Nachbehandlung: Im Anschluss an eine Fibrinolysetherapie wird die orale Antikoagulation mit Heparin überlappend begonnen.

Kontraindikationen: Das sog. ABC der Kontraindikationen zur Fibrinolysetherapie ist in Tab. **L-4.5** dargestellt.

L-4.5

L-4.5 Absolute Kontraindikationen der Fibrinolysetherapie

Aneurysmen, bekannte	**M**alignome im Endstadium
Blutdruck > 180 mmHg syst. und > 100 mmHg diast.	**N**iereninsuffizienz, schwere
cerebrovaskulärer Insult innerhalb der letzten 3 Monate	**O**perationen innerhalb der letzten 8–10 Tage
Diabetes, schlecht eingestellt, Retinopathie	**P**ankreatitis, akute
Epilepsie	**R**eanimation innerhalb der letzten 4 Wochen
Frühschwangerschaft (< 16. Woche)	**S**epsis
Gefäßpunktionen, arterielle	**T**uberkulose
hämorrhagische Diathese	**U**lcera ventriculi
intestinale Blutungen	**V**orhofflimmern (orale Antikoagulation)
konsumierende Allgemeinerkrankung	**Z**erebralsklerose, schwere
Leberinsuffizienz, schwere	

4.2.1 Thrombolytische Substanzen

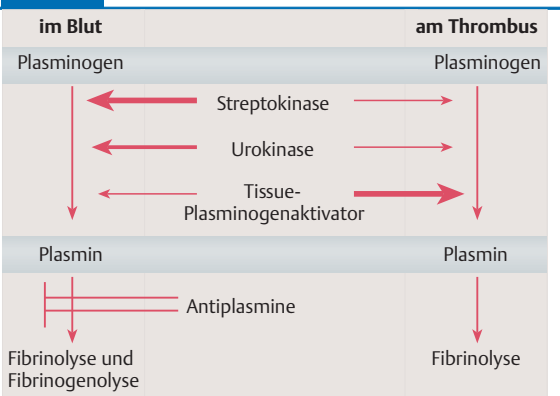
Übersicht s. Abb. **L-4.1**.

4.2.1 Thrombolytische Substanzen

Eine Übersicht über die wichtigsten Fibrinolytika im Einzelnen ist in Abb. **L-4.1** dargestellt.

L-4.1

L-4.1 Fibrinolytika und deren Wirkung auf die Fibrinolyse



1. Generation: Streptokinase, Urokinase.
2. Generation: rekombinanter Tissue-Plasminogen-Activator (rt-PA), Anistreplase = anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex (APSAC), Single-Chain Urokinase (pro-UK und SCU-PA).
3. Generation: Fibrinantikörper mit Fibrinolytika, maßgeschneiderte rekombinante t-PA, Derivate von t-PA und u-PA (in Entwicklung).

Streptokinase

Herstellung in Kulturen aus Streptokokken. Die thrombolytische Wirkung ist gut.

Wirkmechanismus: Streptokinase bildet einen Komplex mit Plasminogen, der Plasminogen zu Plasmin aktiviert. Die Aktivierung der Fibrinolyse ist nicht dosisabhängig.

Streptokinase

Streptokinase wird in Kulturen aus Streptokokken hergestellt und hat die niedrigste Fibrinspezifität. Die thrombolytische Wirksamkeit ist gut.

Wirkmechanismus: Streptokinase bildet einen Komplex mit Plasminogen, der Plasminogen zu Plasmin aktiviert. Da Plasminogen als Koenzym und Substrat erscheint, ist die Aktivierung der Fibrinolyse durch Streptokinase nicht dosisabhängig. Wenn mehr Plasminogen als Koenzym verbraucht wird, steht es weniger als Substrat für die Fibrinolyseaktivierung zur Verfügung.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine Steigerung der Fibrinolyse durch Streptokinase wird durch eine Verminderung der Dosis (von 10–15 %) erreicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Therapiedauer: Die Therapie mit Streptokinase kann bis zu 7 Tage durchgeführt werden. Nach 5 Tagen treten erste Antikörper (wie bei Streptokokkeninfekt) auf, die die Substanz neutralisieren. Anschließend wird mit Heparin hochdosiert antikoaguliert oder eine Fibrinolyse mit Urokinase fortgeführt. Die Antikörperbildung kann mit dem Antistreptokinase-Titer bestimmt werden. Die Streptokinaselyse darf nicht kurzfristig wiederholt werden. Bis zu einer erneuten Gabe sollten mindestens 12 Monate abgewartet werden, bis die Antikörper eliminiert und der Antistreptokinase-Titer normalisiert sind.

Nebenwirkungen: allergische Reaktionen, Fieber, Schüttelfrost und Hämorrhagien. Schwere, letale Blutungen werden bei 1–2 % der Patienten beobachtet.

Therapiedauer: Die Therapie mit Streptokinase kann bis zu 7 Tage durchgeführt werden. Nach 5 Tagen treten erste Antikörper auf, die die Substanz neutralisieren. Anschließend hochdosierte Heparingabe oder Fibrinolyse mit Urokinase. Eine erneute Streptokinaselyse darf frühestens nach 12 Monaten erfolgen.

Nebenwirkungen: allergische Reaktionen, Fieber, Schüttelfrost, Hämorrhagien.

Urokinase

Urokinase ist ein körpereigener direkter Aktivator, der aus menschlichem Nierengewebe oder aus Urin, neuerdings auch gentechnologisch hergestellt wird. Die Fibrinspezifität ist relativ gering, das thrombolytische Potenzial gut. Im Vergleich zu Streptokinase ist sie sehr viel teurer.

Wirkmechanismus: Urokinase aktiviert Plasminogen direkt zu Plasmin. Die Wirkung ist dosisabhängig.

▶ Merke. Mit einer Steigerung der Dosis von Urokinase wird auch eine Steigerung der fibrinolytischen Wirkung erreicht.

Therapiedauer: Da keine Antikörperbildung induziert wird, ist Urokinase auch zur wiederholten Gabe geeignet. Die Anwendung kann bis zu 3 Wochen (Langzeitlyse) durchgeführt werden.

Nebenwirkungen: Zu beachten sind v. a. Blutungskomplikationen. Schwere, letale Blutungen treten bei 0,5–1 % der Patienten auf. Allergische Reaktionen, Fieber und Schüttelfrost treten nicht auf.

Urokinase

Relativ geringe Fibrinspezifität, das thrombolytische Potenzial ist gut.

Wirkmechanismus: direkte Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin.

▶ Merke.

Therapiedauer: bis zu 3 Wochen.

Nebenwirkungen: Blutungskomplikationen.

Alteplase (rt-PA)

Der humane Plasminogenaktivator wird rekombinant gentechnologisch (rt-PA = recombinant tissue-type plasminogen activator) hergestellt. Die Fibrinspezifität ist hoch, die thrombolytische Wirkung gut.

Wirkmechanismus: Aufgrund einer Aktivierung von insbesondere fibringebundenem Plasminogen erfolgt die Fibrinolyse v. a. lokal (geringe systemische Wirkung). Die Fibrinogenolyse ist schwächer als bei Strepto- und Urokinase. Eine verbesserte thrombolytische Wirksamkeit im Vergleich zu Streptokinase und Urokinase ist noch nicht belegt.

Therapiedauer: Da keine Antikörperbildung induziert wird, kann rt-PA auch wiederholt gegeben werden. Die Therapie mit rt-PA kann bis zu 7 Tage durchgeführt werden.

Nebenwirkungen: am häufigsten Blutungskomplikationen, allergische Reaktionen treten nicht auf.

Labor: Die Fibrinolysetherapie mit Streptokinase und Urokinase wird anhand der unspezifischen Spaltung durch Überwachung des **Fibrinogenspiegels** im Plasma kontrolliert (sinkt auf 50–100 mg% ab). Die Fibrinogenverminderung sowie die auftretenden Spaltprodukte führen zu einer **Verlängerung von Thrombinzeit, Reptilasezeit und Thrombinkoagulasezeit**. aPTT und Quick-Wert werden nur geringfügig beeinflusst. Die Thrombinzeit sollte auf das 2–3-Fache der Norm verlängert sein. Bei nicht ausreichender Verlängerung ist **Heparin** hinzuzufügen.
Bei Streptokinase wird initital kein Heparin benötigt. Wenn die Thrombinzeit nicht ausreichend durch eine Verminderung der Dosis von Streptokinase verlängert werden kann, muss Heparin in einer Dosierung von 15 000–20 000 I.E./d hinzugesetzt werden. Da bei Urokinasebehandlung weniger Fibrinspaltprodukte entstehen, muss immer zusätzlich Heparin bis zu 30 000 I.E./24 h kontinuierlich i. v. gegeben werden. Bei Fibrinogenspiegeln < 50 mg% muss die Dosis von Streptokinase um 10–15 % erhöht und von Urokinase um 10–15 % vermindert werden.

Alteplase (rt-PA)

Der Plasminogenaktivator wird gentechnologisch hergestellt und besitzt gute thrombolytische Wirkung.

Wirkmechanismus: V. a. lokale Wirkung durch Aktivierung von insbesondere fibringebundenem Plasminogen. Die Fibrinogenolyse ist schwächer als bei Strepto- und Urokinase.

Therapiedauer: wiederholte Gabe möglich. Therapie mit rt-PA bis zu 7 Tage.

Nebenwirkungen: am häufigsten Blutungskomplikationen.

Labor: Die Fibrinolysetherapie mit Strepto- und Urokinase wird durch Überwachung des **Fibrinogenspiegels** kontrolliert.
Es resultiert eine **Verlängerung der Thrombinzeit,** der **Reptilasezeit** und der **Thrombinkoagulasezeit.** aPTT und Quick-Wert werden nur geringfügig beeinflusst.

Bei Streptokinase wird initital kein Heparin benötigt.

Eine Urokinasebehandlung muss immer mit Heparin in therapeutischer Dosis von 30 000 I.E./24 h kontinuierlich i. v. kombiniert werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

Umstellung auf orale Antikoagulanzien: Anschließend wird mit Heparin überlappend die orale Antikoagulation begonnen. Zur Dauer s. Tab. **L-4.4**.

► Merke. Sowohl r-tPA als auch Urokinase müssen mit hochdosiertem Heparin kontinuierlich i. v. (bis zu 30 000 I.E./24 h) kombiniert werden.

Umstellung auf orale Antikoagulanzien: Im Anschluss an eine Fibrinolysetherapie wird mit Heparin überlappend die orale Antikoagulation begonnen. Zur Dauer der oralen Antikoagulation s. Tab. **L-4.4**.

Dosierung und Halbwertszeit der verschiedenen Fibrinolytika sowie Maßnahmen zur Unterbrechung der Fibrinolyse bei bedrohlicher Blutung fassen Tab. **L-4.6** bzw. Tab. **L-4.7** zusammen.

L-4.6 Dosierung und Halbwertszeit (HWZ) der verschiedenen Fibrinolytika

Fibrinolytikum	HWZ (min.)	Initial-/Erhaltungsdosis	Therapiedauer
Streptokinase – Kurzzeitlyse	20	250 000 I.E./h (Kurzinfusion)/100 000 I.E./h (kontinuierlich i. v.) 9 Mio I.E./6 h	max. 7 d je 1 × 2–4 d
Urokinase	15	250 000 /100 000 I.E./h	bis 3 Wochen
rt-PA	5	10–50 mg/d (kontinuierlich i. v.)	7 d

L-4.7 Maßnahmen zur Unterbrechung der Fibrinolyse bei bedrohlicher Blutung (nach Marbet)

Maßnahmen		Beispiele	Dosierung
▪ Zufuhr des Fibrinolytikums und des Heparins beenden.			
▪ Antifibrinolytika	▪ Tranexamsäure	Anvitoff, Cyklokapron, Ugurol	bis zu 4 × tgl. 500 mg i. v.
▪ Fibrinogen-Substitution	▪ bei Fibrinogen < 40 mg/dl	Hämocomplettan HS	3–6 g in 1–2 h
	▪ bei Fibrinogen 40–80 mg/dl		2 g in 30 min
▪ Fresh Frozen Plasma			600–1000 ml in 1–2 h
▪ wenn Heparin wirksam ist: Protaminchlorid		Protamin	3000–5000 I.E. (z. B. 3–5 ml) i. v. in 10–20 min

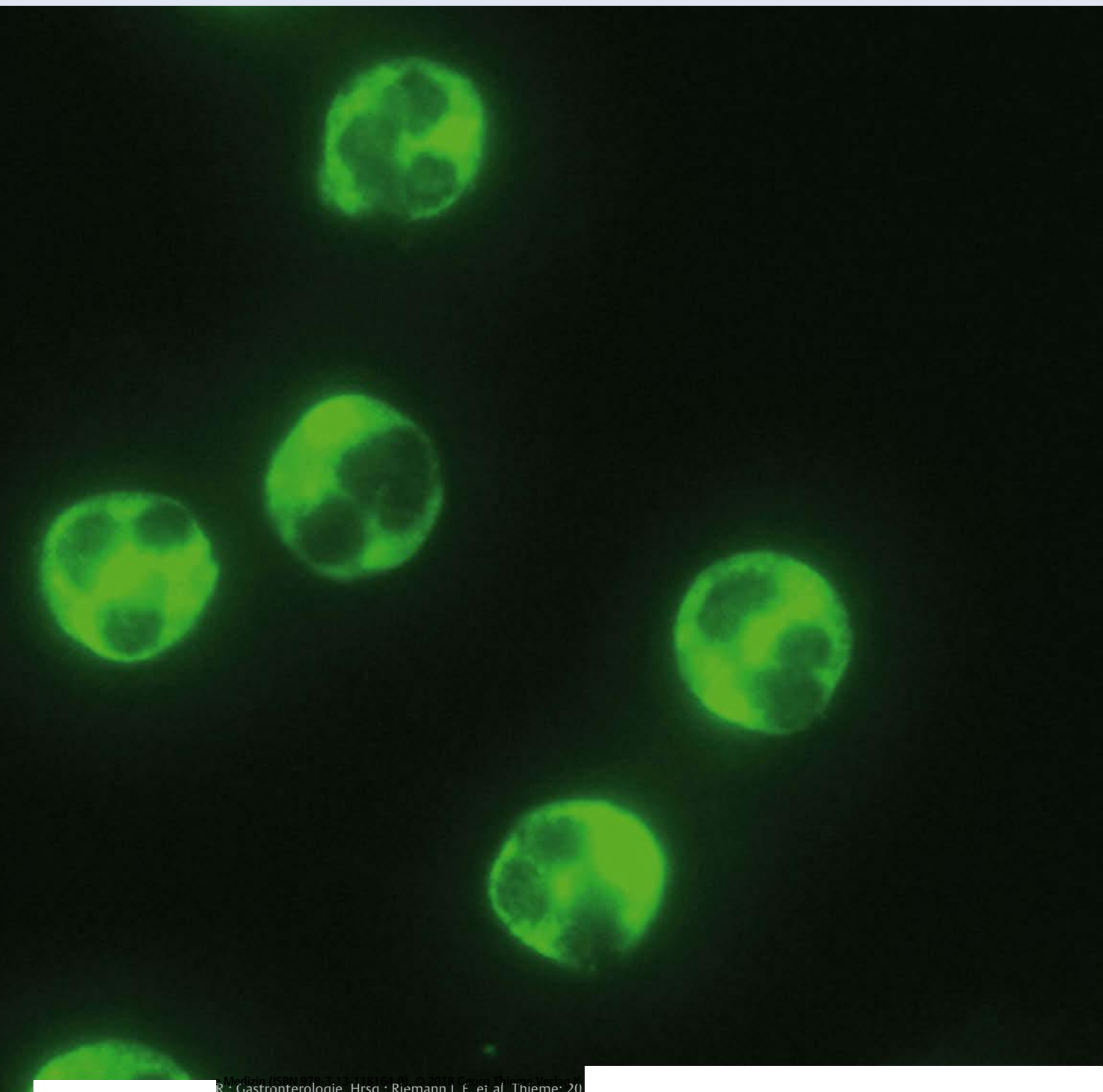
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Immunologie

R. E. Voll, H.-W. Baenkler

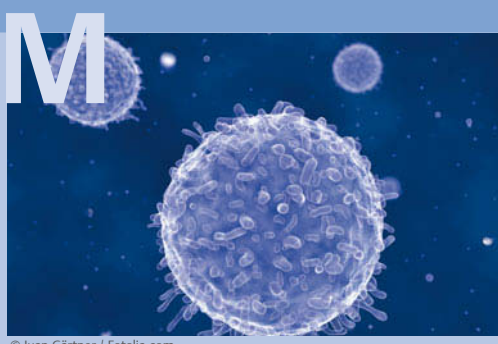
M



R.: Gastronterologie. Hrsg.: Riemann J. F. et al. Thieme; 20
t to terms and conditions of license.

1 Das Immunsystem – Aufbau und Funktion

1.1 Aufgaben und Entwicklung 1327
1.2 Immunreaktion 1328
1.3 Genetik 1333
1.4 Einflüsse auf das Immunsystem 1334



© Juan Gärtner / Fotolia.com

1.1 Aufgaben und Entwicklung

Aufgaben des Immunsystems: Die Aufgabe des Immunsystems ist die Erhaltung von Integrität und Individualität des Organismus (N.K. Jerne; Nobelpreis 1984). Alles Hinderliche, Störende und vor allem Gefährdende muss beseitigt oder vernichtet werden. Dazu zählen Infektionserreger (Viren, Pilze, Bakterien, Protozoen und deren Giftstoffe) und körpereigene maligne oder zugrunde gegangene Zellen (nach Infarkt, Verletzung etc.). Dies geschieht im Idealfall unbemerkt und ohne bleibende Schäden, ein als Immunität bezeichneter Zustand. Sonderfälle sind Transplantate und der Embryo/Foetus in der Schwangerschaft.

Entwicklung: Vagabundierende Vorläuferzellen aus Dottersack und fetaler Leber gelangen in den als Ausstülpung des Vorderdarmes entstehenden Thymus und entwickeln sich dort zu T-Lymphozyten. B-Lymphozyten entwickeln sich zunächst in der fetalen Leber und dann im Knochenmark. Zum Zeitpunkt der Geburt ist das angeborene Immunsystem ausgereift, während das erworbene, spezifische Immunsystem in seinen wesentlichen Teilen angelegt ist. Es expandiert bis in die frühe Jugend, bleibt bis ins Erwachsenenalter unverändert und bildet sich im Alter kaum zurück; der Thymus verliert bereits im jungen Erwachsenenalter an Masse.

Bestand und Verteilung: Das Immunsystem besteht aus dem

- **angeborenen („innate") Immunsystem** mit epithelialen Barrieren, antimikrobiellen Peptiden, komplexen Enzymkaskaden (z. B. Komplementsystem), die zur Pathogenzerstörung führen, und den diversen Fresszellen bzw. antigenpräsentierenden Zellen (Granulozyten, Mastzellen, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen). Es erkennt mithilfe von Rezeptoren Zielstrukturen auf Pathogenen und bildet dadurch eine unentbehrliche Erstlinienverteidigung. Auch die Antikörper des adaptiven Immunsystems benötigen meist die Phagozyten bzw. das Komplementsystem, um Pathogene abzutöten.
- **adaptiven Immunsystem** mit
  - T-Lymphozyten, die in Abwehrzellen unterschiedlicher Funktion, aber ähnlicher Morphologie differenzieren
  - B-Lymphozyten, die zu Gedächtnis-B-Zellen oder Plasmazellen differenzieren, die spezifische Antikörper (Immunglobuline) sezernieren.

Insgesamt verfügt der Organismus über etwa 10^{12} Lymphozyten und 10^{19} Antikörpermoleküle (Abb. **M-1.1**). Das adaptive Immunsystem wiegt nahezu 2 kg. Es regeneriert sich permanent. Plasma- und Gedächtniszellen (S. 1155) können Jahre bis Jahrzehnte leben. Das Immunsystem stellt ein höchst adaptationsfähiges Organ dar, indem es bei Bedarf rasch Zellen hervorbringen kann, die eine Akute-Phase-Reaktion, Leukozytose, Lymphknotenschwellung, Lymphozytose und Immunglobulinvermehrung bei Infektion bewirken (Tab. **M-1.2**).

Produktionsorte der Zellen des adaptiven Immunsystems sind die primären Lymphorgane. Im Knochenmark reifen die B-Zellen, im Thymus die T-Zellen. In den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz) findet der Antigenkontakt mit anschließender klonaler Expansion statt. Besonders dicht finden sich Lymphozyten in den Schleimhäuten des Bronchialsystems, Gastrointestinaltrakts, (Uro-)Genitalsystems und in den Brustdrüsen stillender Frauen. Sie werden als **mukosaassoziierte lymphatische Gewebe (MALT)** bezeichnet (Tab. **M-1.1**). Dagegen ist das Immunsystem in den abgeschirmten Regionen des ZNS, der Augen, der Testes (immunpriviligierte Organe) und der Gelenke normalerweise nur spärlich vertreten (Tab. **M-1.2**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1 Aufgaben und Entwicklung

Aufgaben des Immunsystems: Das Immunsystem schützt vor äußeren und inneren Schadensfaktoren (Infektionserreger, Parasiten, bösartige Zellen).

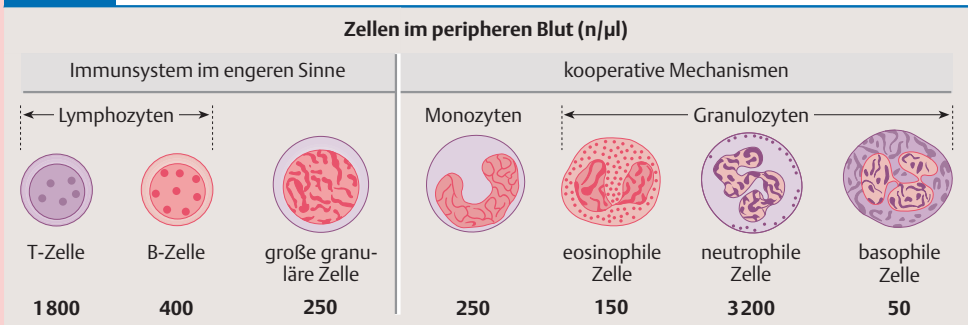
Entwicklung: Zum Zeitpunkt der Geburt ist das angeborene Immunsystem ausgereift, während das erworbene, spezifische Immunsystem in seinen wesentlichen Teilen angelegt ist.
Der Thymus bildet sich im Erwachsenenalter zurück.

Bestand und Verteilung: Das Immunsystem (Abb. **M-1.1**, Tab. **M-1.1**) besteht aus dem

- **angeborenen Immunsystem** mit epithelialen Barrieren, antimikrobiellen Peptiden, dem Komplementsystem und den Fresszellen bzw. antigenpräsentierenden Zellen
- **adaptiven Immunsystem:**
  - T-Lymphozyten
  - B-Lymphozyten (werden zu antikörpersynthetisierenden Plasmazellen).

Zellen des Immunsystems finden sich besonders dicht im **mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe (MALT)** (Tab. **M-1.1**).

M-1.1 Bestandteile des Immunsystems



Aufgeführt sind die grundlegenden Bestandteile des Immunsystems mit seinen Zellen und löslichen Mediatoren. Komplement wird hauptsächlich in der Leber hergestellt, tlw. auch von mononukleären Phagozyten. Jede Zelle synthetisiert nur bestimmte Zytokine, Mediatoren etc.

M-1.1

M-1.1 Verteilung der Bestandteile des adaptiven Immunsystems

Gesamtmasse	Lymphozyten, Plasmazellen (ca. 2 kg)	Immunglobuline (ca. 0,2 kg)
Zirkulation	≤ 5 %	ca. 60 %
Gewebe	10 %	ca. 40 %
Lymphknoten	10 %	
Milz	10 %	
MALT	55 %	
Knochenmark	10 %	

M-1.2 Immunglobuline in Körperflüssigkeiten (in µg/ml)

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Serum	8 000–15 000	1000–4 000	600–2500	< 100	< 0,4
Kolostrum	30	10 000	800	0	0
Darmsaft	200	300	1	0	< 0,4
Liquor	8–25	< 3	1	0	0

1.2 Immunreaktion

Induktion: Das Antigen wird von „Antigen presenting Cells“ (APC = Makrophagen, dendritische Zellen, B-Zellen) den Lymphozyten präsentiert. Über weitere Differenzierungsschritte kommt es zur Expansion der für das spezifische Antigen zuständigen **T- und B-Zell-Klone**. Selektion und klonale Expansion sowie die Affinitätsreifung der Antikörper sind die entscheidenden Mechanismen im adaptiven Immunsystem.

Regulation: Die Regulation der adaptiven Immunreaktion erfolgt durch **Helfer- und Regulatorzellen.**

1.2 Immunreaktion

Induktion: Der Start erfolgt nach Präsentation des Antigens – bei harmlosen Fremdsubstanzen auch Allergen genannt – durch die APCs (**A**ntigen **p**resenting **C**ells) an die $CD4^+$-T-Helferzellen. APCs sind dendritische Zellen, Makrophagen, aktivierte Endothelzellen und aktivierte B-Zellen. Die Antigenpeptide werden durch HLA-(„**H**uman **L**eukocyte **A**ntigen“)Klasse-II-Moleküle (HLA-D, MHC II) dem spezifischen T-Zell-Rezeptor präsentiert, s. HLA-Gruppen (S. 1333). Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems benötigt neben der Stimulation des T-Zell-Rezeptors (Signal 1) noch mindestens ein zweites kostimulatorisches Signal durch die APCs. Die Zellen des adaptiven Immunsystems detektieren mithilfe von Rezeptoren (PRR = Pattern Recognition Receptor) Moleküle auf Pathogenen, sog. „Pathogen-associated molecular Patterns“ (PAMPs) und werden dadurch aktiviert. Solche PRR können sich, wie die Toll-like-Rezeptoren, auf der Zelloberfläche oder im endosomalen Kompartiment befinden oder im Zytoplasma (wie z. B. die NOD- und RIG-I-Rezeptoren). Aktivierte APCs exprimieren kostimulatorische Moleküle, z. B. die Oberflächenmoleküle B7–1 und B7–2, die das CD28-Molekül auf den T-Zellen stimulieren und somit die T-Zelle vollständig aktivieren. Der angestoßene Prozess führt über mehrere Differenzierungs- und Teilungsschritte von einer einzelnen Mutterzelle zu einer Vielzahl identischer, für ein bestimmtes Antigen zuständige Zellen. Sie werden summarisch als **Klon** bezeichnet.

Regulation: Es entstehen **Helfer- und Regulatorzellen** (Suppressorzellen), die gegen das gleiche Antigen gerichtet sind. T_H-(Helfer)Zellen differenzieren in funktionelle Untertypen:

- T_{H1} sezernieren Interferon γ und aktivieren Makrophagen (s. Tab. **M-1.3**).
- T_{H2} sezernieren Interleukin-4 und -5 und fördern humorale Reaktionen, besonders auch die Abwehr von Parasiten durch IgE-Bildung, sind aber auch an allergischen Reaktionen vom Soforttyp beteiligt

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- T_{H17} bilden IL-17, verteidigen uns gegen z. B. Pilzinfektionen, tragen aber durch ihre proinflammatorischen Wirkungen auch zur Pathogenese vieler Autoimmunerkrankungen bei.
- Regulatorische T-Zellen (T_{reg}) beenden die Immunreaktion und verhindern Autoimmunität. Bei Defekten treten verschiedene Autoimmunerkrankungen gleichzeitig auf (IPEX-Syndrom durch Defekt des für regulatorische T-Zellen zentralen Transkriptionsfaktors FoxP3).

„Erhaltung" der Immunreaktivität: Nach der Antigenelimination geht die klonale Reaktivität nicht verloren. Langlebige Plasmazellen sorgen für eine persistierende Antikörperproduktion. Verbleibende langlebige **T- und B-Gedächtniszellen** (Memory Cells) sorgen bei erneutem Antigenkontakt für eine rascher und heftiger in Gang kommende spezifische Immunantwort und eine dadurch beschleunigte Antigenelimination. Diese Mechanismen begründen die nach Infektion oder Schutzimpfung zum Teil lebenslange Immunität.

„Erhaltung" der Immunreaktivität: Langlebige **T- und B-Gedächtniszellen** sorgen bei erneutem Antigenkontakt für eine beschleunigte Antigenelimination.

1.2.1 Effektormechanismen

1.2.1 Effektormechanismen

Immunreaktionstypen: Ziel der Immunantwort ist die Elimination des Antigens und Etablierung einer langfristigen Immunität (Tab. **M-1.3**), wobei zwei wesentliche Reaktionstypen vorliegen:

- **zelluläre Immunreaktion:** Hierfür sind die $CD8^+$-zytotoxischen T-Zellen verantwortlich, die T-Zelle attackiert das Antigen unmittelbar.
- **humorale Immunreaktion:** Verantwortlich hierfür sind die B-Zellen bzw. die von Plasmazellen produzierten freien Antikörper; es gibt deshalb nur selten unmittelbaren Kontakt zwischen Antigen und B-Zelle.

Immunreaktionstypen (Tab. M-1.3):

- **zelluläre Immunreaktion** durch die T-Zellen
- **humorale Immunreaktion** durch die von den B-Zellen produzierten Antikörper und das Komplementsystem.

M-1.3 Mechanismen der Elimination

- **Ausschleusung:** Antigenbindung in Hohlorganen (z. B. Darm, Nase) vor allem mittels des sekretorischen sIgA
- **Austreibung:** Bindung durch IgE, Freisetzung präformierten Histamins aus Mastzellen und explosionsartige Entfernung (Kolik und Diarrhö, Niesreiz und Schnupfen). Vorgang innerhalb von wenigen Minuten (Anaphylaxie = Soforttyp = immediate type of hypersensitivity = Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell (Abb. **M-2.2**))
- **Zerstörung:**
  - Eliminierung von intrazellulären Pathogenen (z. B. Mykobakterien) durch T_{H1}-Zellen via Interferon-γ-vermittelter Makrophagenaktivierung. Verzögerte Reaktion innerhalb von Tagen (delayed type of hypersensitivity = Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell)
  - Angriff durch zytotoxische $CD8^+$-T-Zellen (Perforin, Granzyme) mit Zerstörung der Membran der Zielzelle und anschließender Phagozytose.
  - Bindung durch Antikörper (zum Immunkomplex) mit anschließender Phagozytose über: Zerstörung der Membran (Zytolyse) unter Beteiligung des Komplementsystems (bei IgG- und IgM-Antikörpern) oder Fcγ-Rezeptor-vermittelte Zytotoxizität und Phagozytose durch Monozyten/Makrophagen oder Granulozyten (**A**ntibody-**D**ependent **C**ellular **C**ytotoxicity, ADCC). Nach Stunden treten Entzündungszeichen auf (an Einzelzellen antikörpervermittelte Zytotoxizität; Typ-II nach Coombs und Gell.
  - Immunkomplexe im Kreislauf an der Gefäßwand: Vaskulitis (in Kapillaren z. B. als „Dermatitis", „Iridozyklitis"); in Hohlräumen an der Auskleidung: Serositis (Pleuritis, Perikarditis); Typ-III nach Coombs und Gell.
- **Sonderfall** „Agglutination" durch IgM (Isoagglutinine; Spermagglutinine) oder „Blockierung/Neutralisation" (Insulin; Intrinsic Factor; Gerinnungsfaktoren) oder Aktivierung von Rezeptoren (Acetylcholinrezeptor; TSH-Rezeptor; β1-adrenerger Rezeptor) durch agonistische Antikörper (Typ 5).

Deshalb müssen die T-Lymphozyten mobil sein, wogegen die Plasmazellen ortsständig bleiben, nur ihre Vorläufer, die Plasmablasten, sind mobil: Im peripheren Blut sind von 100 Lymphozyten ca. 65 T-Lymphozyten, ca. 15 B-Lymphozyten, NK-Zellen und Plasmazellen kommen nur vereinzelt vor, zumeist als Plasmablasten (Abb. **M-1.2**).

T-Lymphozyten müssen mobil sein, wogegen die Plasmazellen ortsständig bleiben, da sich die sezernierten Antikörper verteilen (Abb. **M-1.2**).

T-Zellen

$CD8^+$-T_C-Zellen (c = zytotoxisch) zerstören insbesondere virusinfizierte Zellen über die Erkennung virusinduzierter Antigene in den membranständigen HLA-Molekülen der Klasse I (HLA-A/B/C). Auch Tumorzellen und Fremdgewebe (Transplantate) werden von ihnen attackiert. Die Membranzerstörung erfolgt enzymatisch (durch sog. Perforine), wobei ein eigener Mechanismus die angreifende Zelle schützt (vgl. Tab. **M-1.4**).
$CD4^+$-T_H-Zellen vermitteln verzögerte, indirekte Effekte. Sie werden für die Aktivierung und Expansion von T_C–Zellen ebenso benötigt wie für die Granulombildung und Makrophagenaktivierung. Klassische Beispiele sind das Kontaktekzem und die Tuberkulinreaktion. T_H-Zellen sind bei der T-Zell-abhängigen Antikörperbildung essenziell für Affinitätsreifung und Immunglobulinklassenwechsel.

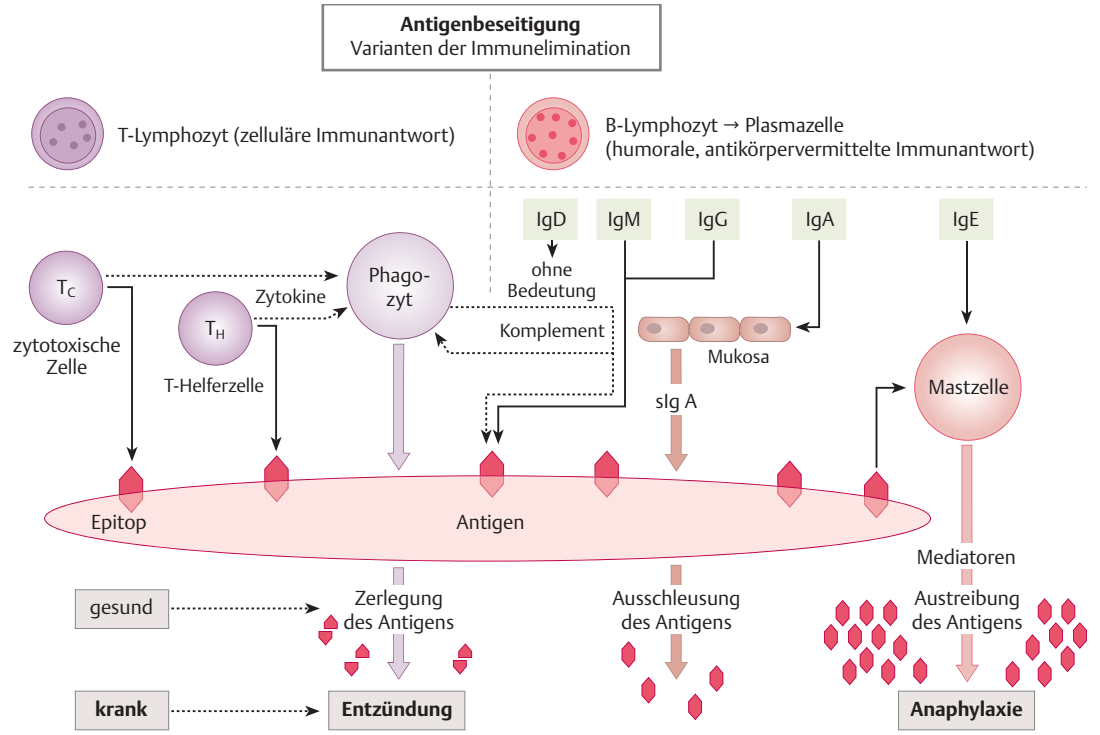
T-Zellen

Es werden **zytotoxische $CD8^+$-T-Zellen (T_c)**, die insbesondere für die Zerstörung virusinfizierter Zellen sorgen, und $CD4^+$-**T-Helferzellen (T_H)** unterschieden. Letztere orchestrieren die Immunantwort und spielen bei der verzögerten Antigenbeseitigung mit Makrophagenaktivierung eine wichtige Rolle (Tab. **M-1.4**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

M-1.2 Zelluläre und humorale Immunantwort



M-1.4 Typen der Immunreaktion und ihre Folgen

Zelltyp und Zellprodukt (antigenabhängig = spezifisch)	antigenunabhängige (= unspezifische) Mittlersysteme und Zellprodukte	Ziele und Effekte	Krankheitsbilder (Beispiele)
T-Lymphozyt			
▪ T_c = zytotoxische Zelle	Zytokine, Granzyme, Perforine	Membranzerstörung	Infektionskrankheit (z. B. Hepatitis B)
▪ T_H = T-Helferzelle	Zytokine	Attraktion, Arretierung, Aktivierung von Makrophagen, Induktion von Affinitätsreifung und Ig-Klassenwechsel in B-Zellen	Kontaktekzem
B-Lymphozyt und Plasmazelle			
▪ IgD	keine	keine	keine
▪ IgA	keine	Bindung, Neutralisierung	wenige Haut- und Nierenerkrankungen (z. B. IgA-Nephritis)
▪ IgE	Mastzelle, basophiler Granulozyt	Austreibung	Asthma, Urtikaria, Diarrhö, Quincke-Ödem, Schock
▪ IgG und IgM	Komplement	Neutralisierung, Lyse	Zytolyse, Alveolitis, Vaskulitis, Serositis, „Rheumatischer Kreis"

Antikörper

IgM-Antikörper werden im Rahmen einer **humoralen Immunantwort** zuerst produziert.

IgG ist der **dominierende Antikörpertyp** im Serum. Es sorgt beim Neugeborenen über die Plazenta auch für die sog. mütterliche Leihimmunität. IgG aktiviert wie IgM Komplement mit einer nachfolgend zytotoxischen Wirkung.

Antikörper

IgM wird als pentameres Makromolekül im Rahmen einer **humoralen Immunantwort** als Erstes produziert. Infolge seiner Größe kann es sogar partikuläre Antigene (Erythrozyten, Bakterien, Spermien) agglutinieren. Nur bei T-Zell-unabhängigen Immunantworten gegen bestimmte Bakterien und deren Toxine sowie gegen die Hauptblutgruppen bleibt es bei der IgM-Synthese. Ansonsten folgen andere Antikörpertypen derselben Spezifität nach einem intrazellulären Umschaltmechanismus (class switch recombination).

IgG dominiert wegen der langen Halbwertszeit im Serum. Es findet sich überall und wird ab dem 2. Trimenon der Schwangerschaft von der Plazenta mithilfe des neonatalen Fc**γ**-Rezeptors (Fc**γRn**) in den kindlichen Organismus geschleust (**Fcn**), wo es dem Neugeborenen als sog. mütterliche Leihimmunität vorübergehend – bis das ei-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

gene Immunsystem ausreichend aktiv ist – Schutz verleiht. IgG bindet und aktiviert – wie auch IgM – Komplement (S. 1331), wodurch eine direkte zytotoxische Wirkung (MAC = **M**embrane **A**ttack **C**omplex) erreicht und zudem Phagozyten besser aktiviert werden.

IgA wird in überwiegend oberflächennah gelegenen Plasmazellen synthetisiert und stellt die wirksamste Komponente des MALT (S. 1327) dar. Es ist die am meisten produzierte Immunglobulinklasse, wird jedoch großteils sezerniert. Beim Durchtritt durch Epithelien wird es, mit einem Protein versehen, zum dimeren sekretorischen IgA [sIgA]). Dieses ist nahezu resistent gegenüber Verdauungsenzymen. Daher überwiegt sIgA in den Sekreten, wo es einen quasi extrakorporalen Oberflächenschutz darstellt (immunological paint). Mit der Muttermilch gelangt es in den Darm des Neugeborenen, wo es zur lokalen Immunität beiträgt.

IgA wird insbesondere von oberflächennah gelegenen Plasmazellen synthetisiert. Es stellt als sekretorisches (kaum verdauliches) IgA (sIgA) die wirksamste Komponente des MALT dar. sIgA wird mit der Muttermilch übertragen.

IgE ist überwiegend fixiert an seine Rezeptoren auf der Membran von Mastzellen und Basophilen. Es löst nach antigenvermittelter Kreuzvernetzung der freien Arme die sofortige Freisetzung von Mediatoren aus, vor allem von Histamin. Dessen Wirkung führt zu Hyperperistaltik und Hypersekretion, wodurch Parasiten ausgestoßen werden können, aber auch sog. Anaphylaxiephänomene (z. B. Urtikaria, Schock) ausgelöst werden.

IgE löst die Freisetzung von Histamin mit der möglichen Folge einer anaphylaktischen Reaktion aus.

IgD ist als Antikörpertyp für die Antigenelimination bedeutungslos und nicht an Immunkrankheiten beteiligt.

IgD spielt bei der Antigenelimination keine bedeutende Rolle.

1.2.2 Kooperative Mechanismen

1.2.2 Kooperative Mechanismen

▶ **Merke.** Das adaptive Immunsystem vermag Antigene zu binden und zu zerstören (durch zytotoxische Lymphozyten oder Antikörper), jedoch nicht zu beseitigen. Dazu bedarf es der Hilfe von Phagozyten zur Antigenentfernung von Schleimhäuten mit Hilfe der Mastzellen und ihrer Mediatoren.

▶ Merke.

Kooperative Zellen

Kooperative Zellen

Das adaptive Immunsystem wird von kooperativen Zellen des angeborenen Immunsystems begleitet. Vor allem Phagozyten zählen dazu. Neben der primären Verteidigung gegen Bakterien sind sie sowohl durch Antigenpräsentation als auch durch endgültige Beseitigung der Pathogene für die Funktion des adaptiven Immunsystems unentbehrlich.

Kooperative Zellen des angeborenen Immunsystems unterstützen die Antigenpräsentation sowie die endgültige Beseitigung der Antigene. Vor allem Phagozyten zählen hierzu.

Eine **Sonderrolle** spielen **NK-(Natural Killer)Zellen**. Sie sind nicht antigenspezifisch, benötigen keine HLA-gestützte Signalgebung und sind wesentlich an der angeborenen Immunität beteiligt. Hauptaufgabe ist die Erkennung und Beseitigung von veränderten Zellen (v. a. von Tumor- und virusinfizierten Zellen).

Das adaptive Immunsystem ist für die Antigenelimination auf Kooperation mit den Zellen des angeborenen Immunsystems angewiesen. Hierbei reagieren insbesondere Phagozyten auf Signale des spezifischen Immunsystems und strömen hinzu. Folgende Mechanismen kommen zum Einsatz:

Das adaptive Immunsystem braucht die Kooperation mit den Zellen des angeborenen Immunsystems. Neben der Antigenpräsentation reagieren insbesondere Phagozyten auf Signale des spezifischen Immunsystems. Hierbei spielen **Zytokine** und **Antikörper** auf der Oberfläche des zu beseitigenden Antigens eine Rolle.

- **Zytokine**, also Interleukine und Interferone sowie Chemokine werden von aktivierten Immunzellen abgegeben.
- **Antikörper** erzielen den gleichen Effekt, indem die Phagozyten über Fcγ-Rezeptoren deren Bindung mit dem zu beseitigenden Antigen erkennen. Ein Rezeptor für aktiviertes Komplement auf den Phagozyten verstärkt nochmals die Wirkung, sodass vor allem IgM- und IgG-haltige Immunkomplexe Fresszellen in großer Zahl anlocken und aktivieren.

Diese Vernetzung von Immunsystem und übriger Abwehr ermöglicht vergleichsweise kleinen Antikörpermolekülen die Beseitigung von großen Pathogenen.

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem

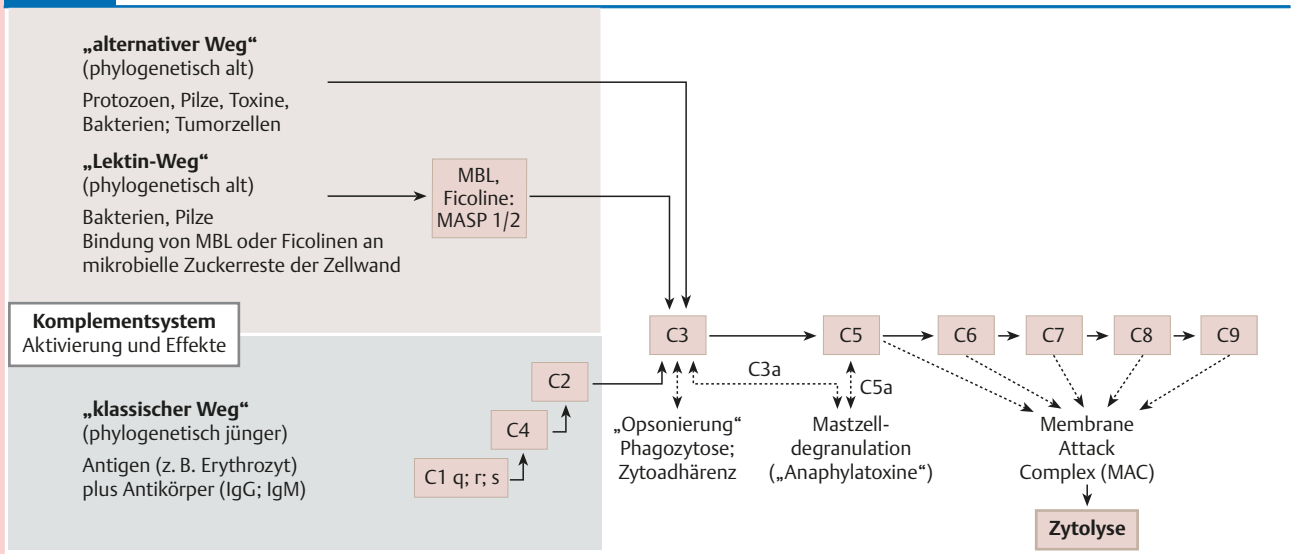
▶ **Definition.** Das Komplementsystem ist ein Proteinsystem, das unter Einbeziehung von Ionen (z. B. Kalzium) kaskadenartig aktivierbar (Abb. **M-1.3**) und wertvollster Vermittler zwischen humoraler Abwehr und Phagozytose ist.

▶ Definition.

Phagozyten erkennen und beseitigen ihre Ziele selbst (angeborene Immunität). Sie erkennen an ein Antigen gebundene Antikörper und an solche Komplexe gebundenes Komplement, was die Phagozytose verstärkt. Freie Antikörper und Komplement (im Serum) tun dies nicht.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

M-1.3 Schematische Darstellung des Komplementsystems mit Aktivierungs- und Effektorphase



Startmechanismen: Das Komplementsystem kann ohne Beteiligung des adaptiven Immunsystems aktiviert werden, z. B. direkt auf der mikrobiellen Oberfläche **(„alternativer Weg“)** oder nach Bindung spezifischer Lektine wie dem mannosebindenden Lektin an die Bakterien **(„Lektin-Weg“)**. Wird das Komplementsystem nach erfolgter Antigenbindung durch Immunkomplexe aktiviert, spricht man vom **„klassischen Weg“**.

Die Komplementspaltprodukte C 3a und C 5a wirken chemotaktisch und beeinflussen die Zytoadhärenz. Die Komponenten C 5 bis C 9 bilden den „membran attack complex“ und induzieren über Porenbildung in der Zellmembran die Zytolyse.

Regulation: Wichtigster **Regulator** des Komplementsystems ist der C 1-Inhibitor. Dieser fehlt oder ist funktionsgemindert beim sog. hereditären angioneurotischen Ödem.

Startmechanismen:

- **„Alternativer Weg“** (phylogenetisch alt) ohne Beteiligung des adaptiven Immunsystems: Er reagiert sofort – insbesondere auf Bakterien –, noch *bevor* die Immunreaktion eingesetzt hat.
- **„Lektin-Weg“** (phylogenetisch alt) ohne Beteiligung des adaptiven Immunsystems: Hier wird die Komplementkaskade durch Lektine wie mannosebindendes Lektin (MBL) oder Ficolin gestartet, die an bestimmte Zuckerketten auf der Bakterienoberfläche binden.
- **„Klassischer Weg“** (phylogenetisch jünger) unter Beteiligung des Immunsystems nach Antigenbindung.

Mit der schrittweisen Aktivierung der einzelnen Komponenten kommt es zu besonderen Erscheinungen wie Chemotaxis, Phagozytenaktivierung, Zytoadhärenz oder Irritation der Mastzellen durch die Komplementbruchstücke C 3a und C 5a (Anaphylatoxine). Die terminalen Komplementkomponenten (C 5 bis C 9) formen im Verlauf einer enzymatischen Kaskade den Membranangriffskomplex (MAC = **M**embrane **A**ttack **C**omplex), der durch Porenbildung zur Zytolyse führt.

Regulation: Das Komplementsystem ist einer strengen Kontrolle unterworfen. Wichtigste Komponente ist der in der Leber gebildete C 1-Inaktivator (C 1-INA) oder C 1-Inhibitor (C 1-INH). Bei dessen Fehlfunktion kann es im Rahmen von Mikrotraumen zu einer spontanen Komplementaktivierung kommen. Das Krankheitsbild bei Fehlen bzw. Funktionsstörung des C 1-INA ist das sog. hereditäre angioneurotische Ödem, bedingt durch Flüssigkeitsaustritt nach Mastzellaktivierung im Gewebe (wie beim allergischen Quincke-Ödem).

IgE-Antikörper

Kreuzvernetzung von zellgebundenen IgE-Antikörpern führt zu einer Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen.

IgE-Antikörper

IgE-Antikörper sind über FcRε-Rezeptoren überwiegend an Mastzellen und Basophile gebunden. IgE-Kreuzvernetzung durch Antigene setzt Histamin frei und führt somit zu Hyperperistaltik und Hypersekretion, wodurch selbst große Antigene (z. B. Parasiten, Pollen und Hautschuppen) beseitigt und sog. Anaphylaxiephänomene (z. B. Urtikaria, Schock) ausgelöst werden. Der ursprüngliche Sinn der IgE-vermittelten Reaktion ist oftmals nicht mehr erkennbar, was den Charakter eines rein pathogenen Mechanismus vortäuscht.

1.2.3 Pathogene und permissive Immunreaktionen

1.2.3 Pathogene und permissive Immunreaktionen

► Definition.

- **pathogene Immunreaktion** = überschießende störende oder schädliche Immunreaktion
- **permissive Immunreaktion** = krankheitszulassende, unzureichende Immunreaktion.

► Definition.

Pathogene Immunreaktion: Nicht selten kommt es zu überschießender Abwehr mit massiver Anflutung von Makrophagen und Granulozyten. Folge ist ein vermehrter Zelluntergang teils auch unbeteiligter Strukturen. Hyperämie, Überwärmung, Zellvermehrung, Schmerz und Gewebeschaden tragen so gemeinsam zur Entzündung als der häufigsten Form der pathogenen Immunreaktion bei. Häufigste Beispiele sind Allergie und Autoimmunopathie („Autoallergie").
Andere Formen sind Blockierung essenzieller Faktoren und Strukturen mit Mangelerscheinungen (perniziöse Anämie, Hemmkörperhämophilie) oder Besetzung von Rezeptoren durch agonistische (Hyperthyreose bei Morbus Basedow) oder antagonistische Antikörper (Myasthenia gravis).

Pathogene Immunreaktion: Überschießende unnötige Immunreaktion gegen harmlose Ziele (z. B. Allergie und Autoimmunopathie) mit zerstörendem, blockierendem oder stimulierendem Effekt.

► Merke. Eine pathogene Immunreaktion unterscheidet sich von einer protektiven nicht im Ablauf, sondern im Effekt!

► Merke.

Permissive Immunreaktionen: Primäre und erworbene Immundefekte erlauben es Schadensfaktoren, im Organismus zu überdauern oder sich sogar auszubreiten.

Bei **permissiven Immunreaktionen** verbleiben die Schadensfaktoren im Organismus.

1.3 Genetik

1.3 Genetik

Viele der für das Immunsystem entscheidenden Gene für die Selbst-Fremd-Diskrimination sowie Antigenpräsentation liegen auf dem 6. Chromosom. Sie sind im **Haupthistokompatibilitätskomplex** (MHC = **M**ajor **H**istocompatibility **C**omplex) vereint. Die von ihm codierten Merkmale finden sich auf der Zellmembran. Die wichtigsten gehören dem **HLA-System** (**H**uman **L**eucocyte **A**ntigen) an.

- Zur **Klasse I** – wichtig für die zellvermittelte Zytotoxizität – gehören HLA-A-, -B-, -C-Merkmale. HLA-Klasse-I-präsentierte Peptide werden durch zytotoxische $CD8^+$-T-Zellen erkannt.
- Zur **Klasse II** – wichtig für die Antigenpräsentation an $CD4^+$-T-Helferzellen – gehören HLA-DP-, DQ-, DR-Merkmale.

Die **Vererbung** folgt den Mendelschen Regeln. Deshalb hat ein Individuum zwei Merkmale von jeder HLA-Gruppe. Ein kompletter Satz – Haplotyp – wird von jeweils einem Elternteil ererbt. Kinder haben deshalb nur vier unterschiedliche Kombinationen (Ausnahme bei Crossing over), obwohl die Zahl der Varianten von HLA-Mustern nahezu unbegrenzt ist. Geschwister sind daher potenziell die besten Spender bei Transplantation, da sie die gleichen MHC-Merkmale aufweisen können (Wahrscheinlichkeit der HLA-Identität zweier Geschwister liegt bei 25 %). Von 5 Kindern sind immer 2 HLA-identisch!

Viele Gene für das Immunsystem sind im Haupthistokompatibilitätskomplex (**MHC**) vereint.
Die wichtigsten Merkmale gehören dem **HLA-System** an:

- **Klasse I:** wichtig für die zellvermittelte Zytotoxizität; die in HLA-Klasse-I-Molekülen präsentierten Antigenpeptide werden von den zytotoxischen $CD8^+$-T-Zellen erkannt.
- **Klasse II:** wichtig für die Antigenpräsentation an die $CD4^+$-T-Helferzellen.

Die **Vererbung** folgt den Mendelschen Regeln.

Klinische Relevanz:

- Die Bestimmung der HLA-Gruppen ist vor allem bei der **Knochenmark- bzw. der hämotopoetischen Stammzell-Transplantation** wichtig, da jede Differenz zwischen Spender und Empfänger eine Abstoßungsreaktion auslöst. Bei Inkompatibilität können übertragene oder aus den Stammzellen gereifte Spenderlymphozyten den Organismus des Empfängers angreifen und ggf. zerstören.
- **HLA-Bestimmungen**, die heute überwiegend auf genetischer Ebene durchgeführt werden, **unterstützen die Diagnostik** einer Reihe von Erkrankungen bzw. Einschätzung des Risikos, daran zu erkranken. So ist z. B. HLA-B27 assoziiert mit Spondylitis ankylosans und infektinduzierter Arthritis.
- HLA-Merkmale können schließlich zu **forensischen Zwecken** herangezogen werden.

Klinische Relevanz:
Die Kompatibilität der HLA-Gruppen ist v. a. bei einer **Knochenmark- bzw. hämotopoetischen Stammzell-Transplantation** wichtig.

Einzelne HLA-Merkmale sind mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krankheiten assoziiert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.4 Einflüsse auf das Immunsystem

Interne und externe Faktoren beeinflussen das Immunsystem.

- **externe Faktoren:** z. B. Schadstoffe wie Zigarettenrauch, energiereiche Strahlung (UV-Licht, radioaktive Strahlung), Medikamente

- **interne Faktoren:** z. B. Hormone (Pubertät, Schwangerschaft, Klimakterium), Lebensalter, Zweiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), genetische Merkmale.

Externe Einflüsse:

- Bedeutsam sind Schadstoffe (z. B. Rauchen, Schwermetalle), energiereiche Strahlung (z. B. UV-Licht, Radioaktivität), das intestinale Mikrobiom und Medikamente.
- Weniger bedeutend sind Ernährung (allerdings prädisponiert ein Vitamin-D-Mangel zu Allergien und Infektionen, evtl. auch Autoimmunkrankheiten; ausgeprägter Eisen-, Zink- oder Selenmangel beeinträchtigt die Immunfunktion), häusliches Umfeld (jenseits der Allergisierungsgefahr, z. B. durch Katzenhaare, Hausstaubmilben), psychische Belastungen.

Interne Einflüsse:

- **Hormone** (Steroide wie Kortisol und Sexualhormone, Vitamin D), brüske Verschiebungen (Stress, Schwangerschaft, Klimakterium, Pubertät) mit Rückwirkungen auf Immunkrankheiten.
- **Lebensalter:** In der Jugend sind Reaktionen heftiger als im Alter, was sich etwa an der Häufigkeit von Allergien und am Verlauf von Infektionskrankheiten zeigt. Im höheren Lebensalter lässt die Widerstandskraft des Organismus nach. Hintergrund ist eine reduzierte Lymphozytenfunktion. Hinzu kommt die steigende Fragilität und Austrocknung von Haut und Schleimhäuten und somit eine Schwächung der natürlichen Barrieren.
- **Zweitkrankheiten:** Patienten haben häufig neben einer Immunkrankheit weitere Erkrankungen mit Einfluss auf das Immunsystem (z. B. Störung der Leber- oder Nierenfunktion, Diabetes mellitus). Darüber hinaus können medikamentöse Therapien dieser Krankheiten immunrelevante Nebenwirkungen aufweisen.
- **genetische Merkmale:** s. o.

► Merke.

► Merke. Verhaltensweisen, wie erschöpfende körperliche Tätigkeit, Hochleistungssport, ausgedehntes Fasten, übermäßige Sonnenexposition und Nikotin- oder Alkoholabusus, hemmen die Immunreaktivität zumindest vorübergehend. Sie sind überwiegend für passagere Infektanfälligkeit und Reaktivierung latenter Virusinfekte wie z. B. Herpes verantwortlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Immunkrankheiten

2.1 Grundlagen 1335
2.2 Regeln 1336
2.3 Diagnostik 1337
2.4 Prophylaxe und Therapie 1339
2.5 Hypersensitivitätssyndrome 1342
2.6 Immunmangelzustände und Immundefekte 1345



© psdesign1 / Fotolia.com

2.1 Grundlagen

▶ Merke. Immungesund ist, wer von den in ihm ablaufenden Immunreaktionen nichts bemerkt.

▶ Definition. Als Immunkrankheit gilt die Reaktionsweise des Immunsystems, die Symptome oder eine Funktionsstörung verursacht.

Einteilung: (Tab. **M-2.1**):
- **Hypersensitivität** = überschießende Immunreaktionen gegen harmlose Antigene; Details s. Hypersensitivitätssyndrome (S. 1342).
- **Immunmangel und Immundefekt** = unzureichende Immunreaktionen; Details s. Immunmangelzustände (S. 1345).
- **maligne Immunproliferation** = ungezügeltes Wachstum eines Klons.

M-2.1 Immunkrankheiten – Einteilung

Hypersensitivitätssyndrome (überschießende Immunreaktionen)	▪ gegen apathogene Fremdfaktoren (klassische Allergie) ▪ gegen körpereigene Substanzen („Autoaggression“) ▪ besondere Situationen: – immunbedingte Infertilität – Transplantatabstoßung – Paraneoplasie bei Tumor
Immunmangelzustände/ Immundefekte (unzureichende Immunreaktionen)	▪ primär: durch Fehlanlage (genetische Defekte) ▪ sekundär: durch Behinderung oder Verlust des Immunsystems
maligne Immunproliferation	▪ z. B. Lymphom, monoklonale Gammopathie, Leukämie

Die Vielfalt der Krankheitsbilder ist Folge der unterschiedlichen immunologischen Mechanismen, der zahlreichen Antigene und der in den einzelnen Organsystemen möglichen Manifestation. Verschiedene klinische Teilgebiete beschäftigen sich mit der Immunologie (Tab. **M-2.2**).

M-2.2 Klinische Immunologie

Teilgebiete mit Querschnittscharakter	Integration in Fachgebiete
▪ Allergologie	▪ Dermatologie
▪ Rheumatologie	▪ Otorhinolaryngologie, Ophthalmologie
▪ Infektionsimmunologie	▪ Neurologie
▪ Transplantationsimmunologie	▪ Gynäkologie und Geburtshilfe
▪ Tumorimmunologie	▪ Innere Medizin, Pädiatrie
▪ Immungenetik	▪ Hämatologie
▪ Immunpharmakologie	▪ Hepatologie, Nephrologie, Pneumologie

▶ Merke.

▶ Definition.

Einteilung (Tab. M-2.1):
- **Hypersensitivität** mit überschießender schadender Immunreaktion
- **primärer und sekundärer Immundefekt**
- **maligne Proliferation.**

M-2.1

Verschiedene klinische Teilgebiete beschäftigen sich mit der Immunologie (Tab. **M-2.2**).

M-2.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Immunkrankheiten

2.1 Grundlagen 1335
2.2 Regeln 1336
2.3 Diagnostik 1337
2.4 Prophylaxe und Therapie 1339
2.5 Hypersensitivitätssyndrome 1342
2.6 Immunmangelzustände und Immundefekte 1345



© psdesign1 / Fotolia.com

2.1 Grundlagen

▶ Merke. Immungesund ist, wer von den in ihm ablaufenden Immunreaktionen nichts bemerkt.

▶ Definition. Als Immunkrankheit gilt die Reaktionsweise des Immunsystems, die Symptome oder eine Funktionsstörung verursacht.

Einteilung: (Tab. **M-2.1**):
- **Hypersensitivität** = überschießende Immunreaktionen gegen harmlose Antigene; Details s. Hypersensitivitätssyndrome (S. 1342).
- **Immunmangel und Immundefekt** = unzureichende Immunreaktionen; Details s. Immunmangelzustände (S. 1345).
- **maligne Immunproliferation** = ungezügeltes Wachstum eines Klons.

M-2.1 Immunkrankheiten – Einteilung

Hypersensitivitätssyndrome (überschießende Immunreaktionen)	▪ gegen apathogene Fremdfaktoren (klassische Allergie) ▪ gegen körpereigene Substanzen („Autoaggression“) ▪ besondere Situationen: – immunbedingte Infertilität – Transplantatabstoßung – Paraneoplasie bei Tumor
Immunmangelzustände/ Immundefekte (unzureichende Immunreaktionen)	▪ primär: durch Fehlanlage (genetische Defekte) ▪ sekundär: durch Behinderung oder Verlust des Immunsystems
maligne Immunproliferation	▪ z. B. Lymphom, monoklonale Gammopathie, Leukämie

Die Vielfalt der Krankheitsbilder ist Folge der unterschiedlichen immunologischen Mechanismen, der zahlreichen Antigene und der in den einzelnen Organsystemen möglichen Manifestation. Verschiedene klinische Teilgebiete beschäftigen sich mit der Immunologie (Tab. **M-2.2**).

M-2.2 Klinische Immunologie

Teilgebiete mit Querschnittscharakter	Integration in Fachgebiete
▪ Allergologie	▪ Dermatologie
▪ Rheumatologie	▪ Otorhinolaryngologie, Ophthalmologie
▪ Infektionsimmunologie	▪ Neurologie
▪ Transplantationsimmunologie	▪ Gynäkologie und Geburtshilfe
▪ Tumorimmunologie	▪ Innere Medizin, Pädiatrie
▪ Immungenetik	▪ Hämatologie
▪ Immunpharmakologie	▪ Hepatologie, Nephrologie, Pneumologie

▶ Merke.

▶ Definition.

Einteilung (Tab. M-2.1):
- **Hypersensitivität** mit überschießender schadender Immunreaktion
- **primärer und sekundärer Immundefekt**
- **maligne Proliferation.**

M-2.1

Verschiedene klinische Teilgebiete beschäftigen sich mit der Immunologie (Tab. **M-2.2**).

M-2.2

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke.

▶ Merke. **Pseudoallergien/Pseudoimmunopathien** laufen ohne Beteiligung von Antikörpern und Lymphozyten ab!

- Bei **Pseudoimmunopathien** sind kooperierende Phagozyten oder Mastzellen beteiligt. Beispiele sind Urtikaria nach Einwirken von Kälte, Sonne und mechanischer Beanspruchung oder Asthma nach Anstrengung.
- Bei **Intoleranz-Syndromen** kommt es meist aufgrund eines Enzymmangels zu einem Aufstau eines Stoffes. Beispiele sind der Diaminooxidase- oder Methyltransferase-Mangel, die zu einer Histamin-Anhäufung mit allergieähnlichen Symptomen führen. Bei der Analgetikaintoleranz bedingt die Hemmung des Enzyms Zyklooxygenase eine vermehrte Produktion von Leukotrienen, die wiederum zu einer Bronchialobstruktion führen. Weitere häufige Beispiele sind Milchunverträglichkeit bei Laktoseintoleranz oder Favismus bei Mangel an 6-Glukose-6-Phosphatdehydrogenase.
- **MCAS/MCAD** (Mast-Cell-Aktivierungs-Syndrom/-Disease) sind als eigene Gruppe angesehene Erkrankungen auf dem Boden permanent erhöhter Aktivität und Irritabilität. Ein Teil davon ist genetisch bedingt. Sie treten oft bereits bei Kindern und Jugendlichen als chronisch progrediente Prozesse auf. Typisch ist das an IgE-vermittelte Allergien erinnernde Symptomspektrum an verschiedenen Organen oder systemisch, teils spontan oder durch unterschiedliche Reize (Druck, Kälte etc.) ausgelöst. Davon zu trennen ist die **Mastozytose** mit massenhaft vermehrten Mastzellen und ähnlicher Symptomatik.

2.2 Regeln

2.2 Regeln

▶ Merke.

▶ Merke. Zur Immunkrankheit kann es nur kommen, wenn sich Immunsystem und Antigen begegnen.

Immunkrankheiten sind manifest, solange das Antigen im Organismus präsent ist:
Beispiel: saisonal bedingter Heuschnupfen.

Immunkrankheiten sind manifest, solange das Antigen im Organismus präsent ist:
Ein gängiges Beispiel ist der saisonal begrenzte Heuschnupfen. Infektinduzierte Phänomene können sogar nach klinischer Heilung des Infektes weiter bestehen (z. B. rheumatisches Fieber), wenn eine Sensibilisierung gegen nicht mehr vermehrungsfähige Bruchstücke vorliegt.
Demgegenüber sind Autoaggressionsprozesse stets chronisch-progredient infolge permanenter Antigenpräsenz.
Auch Immunmangelzustände geben nur zur Krankheit Anlass, wenn pathogene Faktoren wie Krankheitserreger im Organismus vorhanden sind.

Immunkrankheiten manifestieren sich, wo das Antigen an Membranen fixiert wird:
Antigene können auch an Antikörper gebunden als Immunkomplexe pathologische Reaktionen an Membranen induzieren (z. B. Vaskulitis, Serositis, allergeninduzierte Hämolyse).

Immunkrankheiten manifestieren sich, wo das Antigen an Membranen fixiert wird:
Dies zeigt sich in der Kontaktregel, wonach Allergien an der Eintrittspforte auftreten, etwa als Asthma bronchiale oder als Ekzem. Sofern Antigene Barrieren durchbrechen oder auch – gebunden an Antikörper – als Immunkomplex in den Körperflüssigkeiten verteilt werden, kommt es zur pathogenen Reaktion dort, wo sie haften bleiben. Am Gefäßendothel resultiert eine Vaskulitis in beliebigen Regionen, etwa der Niere, der Haut, des Auges (als Glomerulonephritis, Dermatitis oder Iridozyklitis), an Serosa eine Serositis (wie Pleuritis, Perikarditis, Synovitis). Die Verschleppung bedingt eine quasi ubiquitäre Erkrankung, häufig auch der Gelenke, was zur Bezeichnung rheumatischer Formenkreis veranlasst hat. Auch anaphylaktische Phänomene treten nur auf, wo Antigene über IgE als Brücke an die Membran von Mastzellen oder Basophilen fixiert sind.

T-Zell-Defekte begünstigen Infektionen mit Viren, Pilzen oder Mykobakterien, B-Zell-Defekte mehr bakterielle Infektionen. Toxine (z. B. Diphtherie-, Tetanustoxin) können durch Antikörper neutralisiert werden.

Analog manifestiert sich ein Infekt bei Immundefizienz da, wo der pathogene Erreger keine Barrieren vorfindet. So kommt es bei T-Zell-Defekt meist zu Infektionen mit Viren, Pilzen oder Mykobakterien, wogegen B-Zell-Defekte bakterielle Infektionen begünstigen. Fehlt IgA – mit einer Häufigkeit von 1 : 400 nicht selten –, so bleibt die Infektanfälligkeit auf die Schleimhaut begrenzt. Antikörper sind für die Neutralisation von Toxinen (z. B. Diphtherie-, Tetanustoxin) essenziell.

Immunkrankheiten werden vom Typ der Immunreaktion determiniert, nicht vom Antigen:
Beispiele: Alveolitis oder Asthma, Ekzem oder Urtikaria jeweils auf dasselbe Antigen.

Immunkrankheiten werden vom Typ der Immunreaktion determiniert, nicht vom Antigen:
Diese Regel gründet auf der Tatsache, dass die verschiedenen Wege immunologischer Antigenbindung jeweils eigene, aber identische kooperative Abwehrmechanismen auf den Plan rufen. Ein gängiges Beispiel ist der Heuschnupfen, der sich stets

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

gleich präsentiert, unabhängig von der auslösenden Pollenart. Auch immunologisch bedingte rheumatische Prozesse sind weitgehend identisch trotz unterschiedlicher Auslösefaktoren. Demgegenüber manifestieren sich Immunopathien am gleichen Organ unterschiedlich, je nach zugrunde liegender Immunreaktion, selbst bei gleichem Antigen: So kann es bei Sensibilisierung gegen ein und dasselbe Antigen an der Haut zu Urtikaria oder Kontaktekzem, im Respirationstrakt zu Asthma bronchiale oder zur Alveolitis kommen.

2.3 Diagnostik

2.3 Diagnostik

▶ Merke.

- Nahezu jede Immunkrankheit ist diagnostizierbar (Tab. **M-2.3**).
- Apparativer, zeitlicher und finanzieller Aufwand begrenzen das Vorgehen ebenso wie Belastungen und Gefahren für den Patienten.
- Es gibt keinen Universaltest zur Beantwortung der Frage „Immunkrankheit ja/nein?“.

▶ Merke.

M-2.3 Suchprogramme und Globaltests

Fragestellung	Untersuchung	Beurteilung	Hinweise
Anaphylaxie	IgE-Serumspiegel	eindeutig erhöht nur bei erheblicher Sensibilisierung	erhöht auch bei: ▪ eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis ▪ atopischem Ekzem ▪ Wurmbefall ▪ Hyper-IgE-Syndrom
Autoaggression	Ig-Serumspiegel		
▪ organlokalisiert	IgG-Vermehrung	insbesondere bei Erkrankungen der Leber	weniger ausgeprägt auch bei chronischen Infekten
	IgA-Vermehrung	bei Zirrhose, IgA-Nephropathie, einigen bullösen Hautkrankheiten	
	IgM-Vermehrung	primär biliäre Leberzirrhose	weniger ausgeprägt auch bei Infekten
▪ systemisch	IgG-Vermehrung	bei allen Prozessen abhängig von Dauer und Aktivität	s. o.
	IgE-Vermehrung	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	s. Anaphylaxie
	„klassische“ Rheumafaktoren (IgM-Typ)	▪ chronische Polyarthritis 75 % ▪ systemischer Lupus erythematodes und wesensverwandte Prozesse 30 % („Kollagenosen“)	auch bei anderen Erkrankungen (z. B. autoimmune Hepatitis)
	antinukleäre Faktoren	systemischer Lupus erythematodes und wesensverwandte Prozesse 90 %	Differenzierung in Anti-DNA-Antikörper u. a. m. erforderlich
	antizytoplasmatische Faktoren	Vaskulitisformen	▪ c-ANCA bei Granulomatose mit Polyangiitis ▪ p-ANCA bei mikroskopischer Polyangiitis

▶ Merke. Von überragender Bedeutung ist zu Beginn die aufmerksame Erhebung von Vorgeschichte und körperlichem Befund.

▶ Merke.

2.3.1 Allgemeine Regeln zur Diagnostik

2.3.1 Allgemeine Regeln zur Diagnostik

Wichtig ist eine **Verdachtsdiagnose mit Definition des verantwortlichen Antigens und des zugrunde liegenden Pathomechanismus**. Darauf aufbauend können schrittweise – im Sinne von Stufenplänen – geeignete diagnostische Methoden und Techniken eingesetzt werden.

Die **Grenzen der Immundiagnostik** müssen berücksichtigt werden: Die Routinediagnostik erfolgt meist aus dem Blut – also überwiegend fernab des Geschehens. Die Serologie kann für Organerkrankungen nur bedingt repräsentativ sein. Dies zwingt bei unbefriedigender Klarheit zu **Untersuchungen am erkrankten Organ**, etwa in vitro in Form von Immunhistologie an Biopsiematerial oder in vivo in Form von Provokationstests.

Auf dem Boden einer **Verdachtsdiagnose des verantwortlichen Antigens** können geeignete diagnostische Analysen eingeleitet werden.

Die **Grenzen der Immundiagnostik** im Labor erfordern ggf. Provokationstests am Patienten oder immunhistologische Untersuchungen von Biopsiematerial.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die routinemäßige Labordiagnostik liefert im Allgemeinen nur **Probabilitäten**, also die Wahrscheinlichkeit, mit welcher eine Erkrankung vorliegt (es gibt Gesunde mit nachweisbaren Rheumafaktoren und umgekehrt Rheumatiker ohne Rheumafaktoren).
Alle Labordaten müssen **im Zusammenhang (synoptisch)** mit Anamnese und körperlichem Befund sowie anderweitig erhobenen Ergebnissen, etwa bildgebenden Verfahren, interpretiert werden.
Alle Daten, unauffällige Befunde eingeschlossen, müssen **sorgfältig dokumentiert** werden, um im weiteren Verlauf eingetretene Veränderungen erkennen, die Diagnose sichern und eine Prognose erstellen zu können.

2.3.2 Diagnostische Stufenpläne

2.3.2 Diagnostische Stufenpläne

Erhebung des Immunstatus:
- **Voraussetzung:** kein Vorliegen einer immunkompromittierenden Situation
- **Methoden:** Differenzialblutbild, Serumelektrophorese, ggf. durchflusszytometrische Lymphozytendifferenzierung, Immunglobulin-Serumspiegel.

Bestandsaufnahme des Immunsystems (Immunstatus):
- **Ziel** ist die „Vermessung des Immunsystems“ zum Untersuchungszeitpunkt durch Ermittlung der verfügbaren Immunzellen und Antikörper sowie deren Reaktionsbereitschaft.
- **Voraussetzung** ist die ungestörte Entfaltung des Immunsystems, wenn keine immunkompromittierende Situation vorliegt (schwere Infektion, immuninhibierende Therapie, Mangelernährung, Erschöpfung).
- **Methode:** Eingangsprogramm: Differenzialblutbild, Serumelektrophorese; erweitertes Programm: durchflusszytometrische Lymphozytendifferenzierung, Immunglobulin-Serumspiegel, IgG-Subklassen, Sonderprogramm: Funktionstests.

Nachweis einer Sensibilisierung:
- **Methoden:** Provokationstests, Serologie.

Nachweis einer Sensibilisierung:
- **Ziel:** Nachweis einer Sensibilisierung gegen speziesfremde (xenogene), individualfremde (allogene) und körpereigene (autologe) Strukturen.
- **Methoden:** in vivo (Provokationstest, Biopsie mit Immunhistologie) und in vitro (meist mittels des Serums der Patienten = Serologie).

Nachweis einer monoklonalen Proliferation zur Sicherung bzw. zum Ausschluss maligner Prozesse.
- **Methoden:** Immunzytologie/-histologie, molekularbiologische Klonalitätsanalyse und Paraproteinnachweis.

Nachweis einer monoklonalen Proliferation:
- **Ziel:** Sicherung oder Ausschluss maligner Prozesse, z. B. eines Lymphoms. Sämtliche Untersuchungen bezwecken die Charakterisierung der dominierenden Immunzellpopulation oder deren Produkte als von einer einzigen Familie stammend (Monoklonalität).
- **Methoden:** Immunzytologie/-histologie, molekularbiologische Klonalitätsanalyse und Paraproteinnachweis.

Immungenetik zur Ermittlung der Histokompatibilität (wichtig für Transplantationen) und zur Ermittlung des Risikos für bestimmte Krankheiten.

Immungenetik:
- **Ziel:** Ermittlung der Histokompatibilität zur optimalen Spender-Empfänger-Konstellation oder der Korrelation zu bestimmten Erkrankungen und damit Risikoeinschätzung von Merkmalsträgern.
- **Methoden:** DNA-Analysen an kernhaltigen Zellen.

Nachweis von Signal- und Botenstoffen zur Erkennung von Defiziten bzw. Dysbalancen bei sonst normalem Immunstatus.

Nachweis von Signal- und Botenstoffen:
- **Ziel:** Erkennung von Defiziten, Überproduktion oder Dysbalancen bei normalem Immunstatus.
- **Methode:** Zytokine (Interferone, Interleukine), Mediatorsubstanzen (Histamin) und Komplement.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei manchen Patienten mit „eindeutiger“ Klinik fehlen die dazu „passenden“ Laborparameter, andere haben auffällige Laborbefunde ohne die typische klinische Symptomatik. Auch gibt es Fälle, bei denen ein Mix aus ganz verschiedenen Erkrankungen vorliegt. Hier besteht oftmals eine große diagnostische Unsicherheit. „Beruhigend“ ist allerdings, dass die erforderliche Therapie in diesen Fällen meist identisch ist.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.4 Prophylaxe und Therapie

2.4.1 Prinzipien

▶ Merke. Ziel sämtlicher Maßnahmen ist eine Änderung der Reaktionslage und Reaktionsbereitschaft des Immunsystems, um unzureichende schützende Reaktionen zu steigern und überschießende schädliche Reaktionen zu hemmen. Prophylaxe und Therapie unterscheiden sich nur im Zeitpunkt zum Antigenkontakt. Deshalb erbringt Immunprophylaxe bessere Erfolge als Immuntherapie.

Therapieprinzipien:
- Manipulation des Immunsystems – als übergeordneter, allgemeinregulierender Sonderfall die Immunmodulation
- Zerstörung maligner proliferativer Klone, z. B. durch Zytostatika, Bestrahlung, monoklonale Antikörper.
- Milderung der klinischen Folgen einer inadäquaten Immunreaktion durch Beeinflussung kooperativer Mechanismen (S. 1331) im Bereich des angeborenen Immunsystems, ohne das adaptive Immunsystem selbst zu tangieren.

Breite der Therapiemaßnahmen:
- Wünschenswert ist stets ein **gezieltes Eingreifen.** Diesbezügliche Manipulation erfolgt antigenorientiert, selektiv und spezifisch auf klonaler Ebene.
- Wo dies nicht gelingt, müssen antigenunabhängige, globale, **unspezifische Maßnahmen** ergriffen werden.

Nebenwirkungen: Eine gezielte spezifische Therapie hat kaum Nebenwirkungen. Jede unspezifische Therapie ist dagegen belastend, weil auch am Krankheitsprozess unbeteiligte Klone beeinflusst werden. Immunsuppressive Therapie beeinträchtigt auch protektive Reaktionen. Deshalb ist die Beeinflussung kooperativer Mechanismen oft vorteilhaft. Sie wird im Alltag am häufigsten angewendet, weist allerdings ihrerseits Nebenwirkungen auf. In jedem Falle sind die Maßnahmen dem Bedarf anzupassen. Kritische Situationen wie die Transplantatabstoßung rechtfertigen das sofortige Ausschöpfen des gesamten Repertoires.

Therapiedauer, -anpassung: Die Therapie muss so lange fortgeführt werden, bis die Immunkrankheit beendet ist. Bei chronischen Prozessen (Autoaggressionskrankheiten) bedeutet dies überwiegend eine lebenslängliche Therapie. Bei Remissionen (Minderung der Beschwerden, Normalisierung der Organfunktionen) kann die Behandlung ausgesetzt werden; eine Reaktivierung der ursprünglichen Erkrankung zwingt zur Wiederaufnahme des bewährten Therapieschemas. Eine Änderung der Therapie ist erforderlich bei Ineffizienz oder nicht beherrschbaren Nebenwirkungen.

Therapiekontrolle: Erfolgskontrollen orientieren sich am Ziel: Erreichen des Schutztiters, Ausbleiben einer Sensibilisierung, Erhaltung der Funktion eines bedrohten Organs sind die wichtigsten Kriterien. Stets sind funktionelle Parameter wichtiger als immunologische Laborparameter!

2.4.2 Therapeutische Möglichkeiten

Immundeprivation/Immundepletion

Ziel: Minderung und Beseitigung pathogener Elemente.

Methoden: derzeit meist globaler Natur mit erheblichen Nebenwirkungen im Sinne breiter Hemmung auch protektiver Immunreaktionen:
- Leukapherese/Zellseparation zur Beseitigung von Immunozyten und Plasmapherese/Plasmaseparation zur Entfernung von Immunglobulinen. Durch Immunadsorption werden selektiv IgG-Antikörper mittels einer Affinitätsmatrix (Protein-A-Sepharose) entfernt. Experimentell ist die spezifische Immunadsorption, wobei nur pathogene Antikörper durch Bindung an ihr Antigen bzw. Epitop adsorbiert werden.
- zytotoxische Antiseren bzw. monoklonale Antikörper zur intrakorporalen Zerstörung der Lymphozyten (z. B. B-Zelldepletion durch Anti-CD20-Antikörper)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.4 Prophylaxe und Therapie
2.4.1 Prinzipien

▶ Merke.

Therapieprinzipien:
- Manipulation des Immunsystems
- Zerstörung maligner proliferativer Klone
- symptomatische Therapie.

Antigenorientierte Maßnahmen sind nach Möglichkeit unspezifischen Maßnahmen vorzuziehen.

Nebenwirkungen: Insbesondere bei einer unspezifischen Therapie werden auch am Krankheitsprozess unbeteiligte Immunzellen beeinträchtigt.

Therapiedauer: Die Therapiedauer entspricht der Dauer der Immunkrankheit. Remission, Ineffizienz und Nebenwirkungen erfordern eine Dosisanpassung und/oder Therapiewechsel.

Wichtig ist eine **Kontrolle des Therapieerfolges** anhand von Krankheitsverlauf und Laborwerten.

2.4.2 Therapeutische Möglichkeiten
Immundeprivation/Immundepletion

Ziel: Minderung und Beseitigung pathogener Elemente, apparativ mittels Zellseparation (Beseitigung von Immunozyten) und Plasmapherese bzw. Immunadsorption (Entfernung von Immunglobulinen), biologisch durch Verabreichung zytotoxischer Antiseren.

- Sonderfall: Thymektomie bei Myasthenia gravis
- Radiatio lokal bei maligner Proliferation (z. B. Wirbelkörperbefall bei Plasmozytom).

Sofern der für die Erkrankung verantwortliche Klon nicht komplett beseitigt werden kann, sind Maßnahmen wie Plasmapherese nur vorübergehend hilfreich.

Immunsuppression

Ziel: Hemmung der Immunzellaktivität z. B. mittels Zellgiften (Alkylanzien oder Antimetaboliten) (Tab. **M-2.4**).

Immunsuppression

Ziel: Hemmung der Immunzellaktivität.

Methoden:

- **global:** Heute gebräuchliche Substanzen zur medikamentösen Immunsuppression sind z. B. Immunophiline (z. B. Ciclosporin A, Tacrolimus), Antimetaboliten (z. B. Azathioprin, Methotrexat) und Alkylanzien (z. B. Cyclophosphamid). **Glukokortikoide** wirken antiphlogistisch, unterdrücken aktivierte Makrophagen, mindern die Funktion der APC und reduzieren die Antigenexpression. **Ciclosporin** greift in die Lymphokinproduktion ein. **Azathioprin** und Cyclophosphamid verhindern die Vermehrung aktivierter Zellen. Immunsuppression in dieser Form wird insbesondere bei Autoaggressionsprozessen angewendet.
- **selektiv:** Feedback-/Endprodukt-Induktionshemmung, die nur bei der Rhesusprophylaxe möglich ist (Tab. **M-2.4**).

M-2.4 Immunkrankheiten/Therapieansätze

überschießende, unnötige schadende Immunreaktionen		
Antigenkarenz	▪ nur möglich bei allogener und xenogener Sensibilisierung (Allergie, Transfusion); optimal als Prophylaxe	
Hemmung der Induktion	▪ Endprodukthemmung bei passagerer Antigenpräsenz (Rhesusprophylaxe) ▪ Initialhemmung durch Ciclosporin A (insbesondere bei Transplantation), Kostimulationsblockade (CTLA4-Ig-Fusionsprotein)	
Hemmung der Reaktion	▪ Proliferationshemmung durch Zellgifte (klassische Immunsuppression bei Autoaggressionskrankheiten)	
Depletion/Deprivation	▪ Lymphapherese, Thymektomie (v. a. bei Myasthenia gravis), Rituximab zur B-Zell-Depletion, Anti-Thymozytenglobulin, Plasmapherese/Immunadsorption (bei humoralem Pathomechanismus vom Autoaggressionstyp) ▪ Anti-IgE	
Modulation	▪ Induktion blockierender Mechanismen (Hyposensibilisierung bei IgE = spezifische Immuntherapie SIT), Eingriff in Regelsysteme (Interferone, Interleukine in klinischer Erprobung), Summation verschiedener Effekte (Immunglobulintherapie bei Immunthrombopenie etc.), Toleranzinduktion (Medikamentenallergie)	
Hemmung von Signalen	▪ Antikörper gegen Zytokine; freie Rezeptoren	
unzureichende Immunreaktion		
Stimulation	▪ antigengerichtet ▪ global, generell	aktive Schutzimpfung „Immunroborierung“ (mit begrenzter Wirkung bei Infektneigung)
Substitution	▪ antigengerichtet und global	Infektprophylaxe, Intoxikationsschutz mit Ig
Restauration	▪ adoptive Immunität	Knochenmark-/Stammzelltransplantation
maligne Immunproliferation	▪ Zytostase, Radiatio ▪ Deletion	abhängig von Lokalisation und Erkrankung Anti-CD20 (B-Zell-Lymphom)
Hemmung pathogener Immunreaktionen durch Unterdrückung antigenunabhängiger Folgereaktionen		
Hemmung der Mediatorbildung	▪ Decarboxylasehemmer (Allergie) ▪ Cyclooxygenasehemmer (entzündlicher Rheumatismus) ▪ Kortison („Breitbandimmuntherapeutikum“)	
Hemmung der Mediatorfreisetzung	▪ Dinatrium chromoglycium (bei Allergie zur „Mastzellmembranstabilisierung“) ▪ Ketotifen (Allergie)	
Hemmung der Mediatorwirkung	▪ Rezeptorblockade durch Antihistaminika (H_1-Rezeptor-Antagonisten bei Allergie), Leukotrien-Antagonisten	
Beseitigung des Sequestrationsorgans	▪ Splenektomie (Immunthrombozytopenie)	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Immunstimulation (aktiver Immunschutz)

Ziel: Verstärkung der Immunabwehr auf klonaler Ebene mit lang anhaltender Wirkung.

Methoden:
- **global:** physiologische Stoffe wie Thymuspeptide oder Zytokine, Naturstoffe wie pflanzliche oder bakterielle Substanzen von begrenzter Wirkung
- **selektiv:** höchst effizient als aktive Schutzimpfung.

Substitution (passiver Immunschutz)

Ziel: Etablierung eines fehlenden Schutzes auf humoraler Ebene durch fremde Antikörper mit Sofortschutz, aber zeitlich begrenzter Wirkung.

Methode: Zufuhr fremder Immunglobuline. Infolge des natürlichen Abbaus ist der Effekt auf Wochen begrenzt. Selektiven Schutz bieten monovalente Hyperimmunseren, denen stets der Vorzug gegeben werden muss. Globaler Natur sind Standardimmunglobuline. Heute kann meist auf humane Immunglobuline zurückgegriffen werden. Nur bei Intoxikation, z. B. Giftschlangenbisse, sind Seren vom Tier erforderlich; sie sind als Fremdprotein ihrerseits antigen und können bei wiederholter Gabe Allergien bis zum tödlichen Schock auslösen. Bei angeborenem oder erworbenem Immunglobulinmangel müssen regelmäßig Immunglobuline substituiert werden, um v. a. schwere bakterielle Infektionen zu verhindern.

Immunrestauration

Ziel: Aufbau/Implementierung eines vitalen Immunsystems.

Methode: Installation eines sich selbst regenerierenden Prinzips. Dies leistet allein die Knochenmark- oder Stammzell-Transplantation. Sie ist bei schweren Immundefekten indiziert (angeborenen wie auch iatrogen induzierten, etwa nach Chemotherapie).

Immunmodulation/Immunintervention

Ziel: Hemmung pathogener Reaktionen mit komplexer und oft unbekannter Natur, z. B. mittels einer Hyposensibilisierung oder der Verabreichung polyvalenter Immunglobuline.

Methoden: Hier gibt es Maßnahmen mit gänzlich unterschiedlichen, komplexen und teils auch noch unverstandenen Mechanismen. Die Stimulation inhibitorischer Fcγ-Rezeptoren dürfte jedoch ein wesentlicher Wirkmechanismus sein, wodurch B-Zellen, Plasmazellen und Monozyten/Makrophagen gehemmt werden.
- **global:** Applikation hoher Dosen von polyvalenten Immunglobulinen, die bei Autoaggressionsprozessen (z. B. Immunthrombozytopenie, Morbus Kawasaki) teilweise jeder anderen Therapie überlegen sind, insbesondere wegen der insgesamt unbedeutenden Nebenwirkungen.
- **selektiv:** Hyposensibilisierung, die nur bei IgE-vermittelten Allergien vorhersehbaren Erfolg bringt, und Toleranzinduktion.

Übergreifende Maßnahmen

Eine Reihe therapeutischer Maßnahmen berühren sowohl das angeborene als auch das adapative Immunsystem:
- **Kortikosteroide:** Sie wirken auf Lymphozyten zytotoxisch und können, auch bei maligner Proliferation, zytoreduktiv eingesetzt werden. Weiter verbreitet ist ihre Anwendung zur Hemmung hypersensitiver und entzündlicher Reaktionen als Antiallergikum oder als Antiphlogistikum/Antirheumatikum. Nebenwirkungsbehaftet ist vor allem die Langzeittherapie mit Dosierungen > 5 mg Prednisolon täglich.
- **Splenektomie:** Durch sie wird ein Teil des Immunsystems entfernt (v. a. Marginalzonen-B-Zellen, die sofort polyreaktive IgM-Antikörper, z. B. gegen bekapselte Bakterien, sezernieren). Der Verlust hält sich allerdings infolge der kompensatorischen Adaptation des verbliebenen Systems in Grenzen. Bedeutung erlangt die Milzexstirpation mehr durch ihren Verlust als Filterstation für pathogene Keime

Immunstimulation (aktiver Immunschutz)

Ziel: Aufbau einer lang anhaltenden Immunabwehr mittels aktiver Zellen z. B. durch eine aktive Schutzimpfung.

Substitution (passiver Immunschutz)

Ziel: Immunschutz mittels Zufuhr fremder Immunglobuline.

Methode: Schutz bieten monovalente Hyperimmunseren (selektiv) und Standardimmunglobuline (global). Bei angeborenem oder erworbenem Immunglobulinmangel werden Immunglobuline substituiert.

Immunrestauration

Ziel: Aufbau/Implementierung eines vitalen Immunsystems.
Methode: Knochenmark- oder Stammzell-Transplantation als sich selbst regenerierendes Prinzip.

Immunmodulation/Immunintervention

Ziel: Hemmung komplexer pathogener Reaktionen.

Methode: Stimulation inhibitorischer Fcγ-Rezeptoren hemmt B-Zellen, Plasmazellen und Monozyten/Makrophagen.
- **global:** polyvalente Immunglobuline bei Autoaggressionsprozessen
- **selektiv:** Hyposensibilisierung (= SIT; Spezifische Immuntherapie) und Toleranzinduktion.

Übergreifende Maßnahmen

- **Kortikosteroide:** wirken auf Lymphozyten zytotoxisch, außerdem Hemmung hypersensitiver und entzündlicher Reaktionen.
- **Splenektomie:** Cave: danach erhöhte Infektanfälligkeit mit Neigung zur Sepsis (OPSI = **O**ver-whelming **P**ost **S**plenectomy **I**nfection). Daher möglichst schon vor Splenektomie Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus influenzae.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

und alterierte Zellen. Der erstgenannte Effekt ist verantwortlich für die danach erhöhte Anfälligkeit mit häufiger Sepsis (**O**ver-whelming **P**ost **S**plenectomy **I**nfection = OPSI), der zweitgenannte für den Anstieg der Blutzellen. Eine Splenektomie kann z. B. eine refraktäre Immunthrombozytopenie entscheidend bessern. Um Infektkomplikationen zu vermeiden, sollte möglichst schon vor Splenektomie gegen Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus influenzae geimpft werden.

2.5 Hypersensitivitätssyndrome

2.5 Hypersensitivitätssyndrome

Siehe Abb. **M-2.1**.

Ursache hierfür ist eine überschießende Immunreaktion. Abb. **M-2.1** bietet eine Übersicht über Pathogenese und konkrete Erkrankungen aus dieser Gruppe.

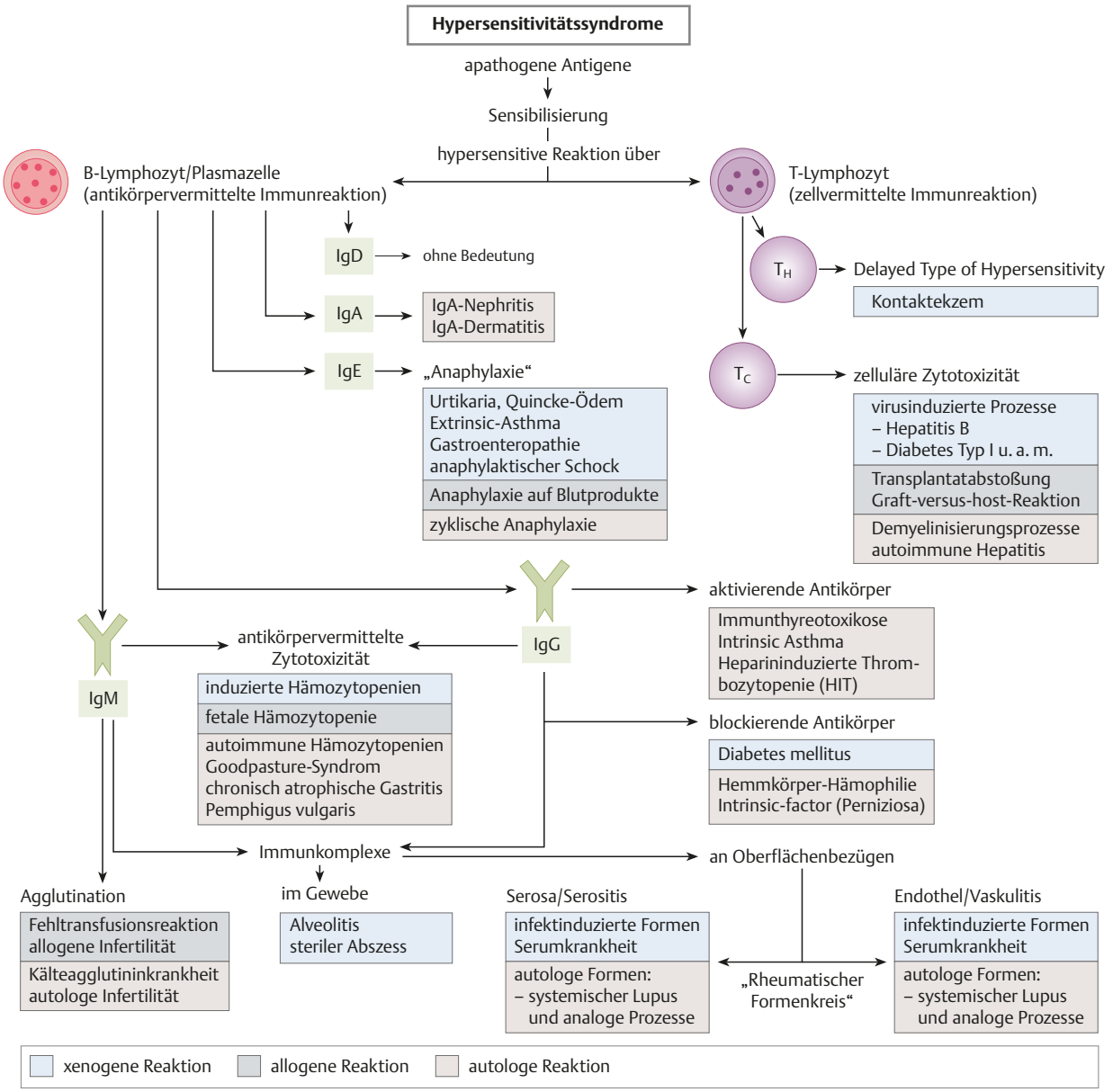
2.5.1 Allergien

2.5.1 Allergien

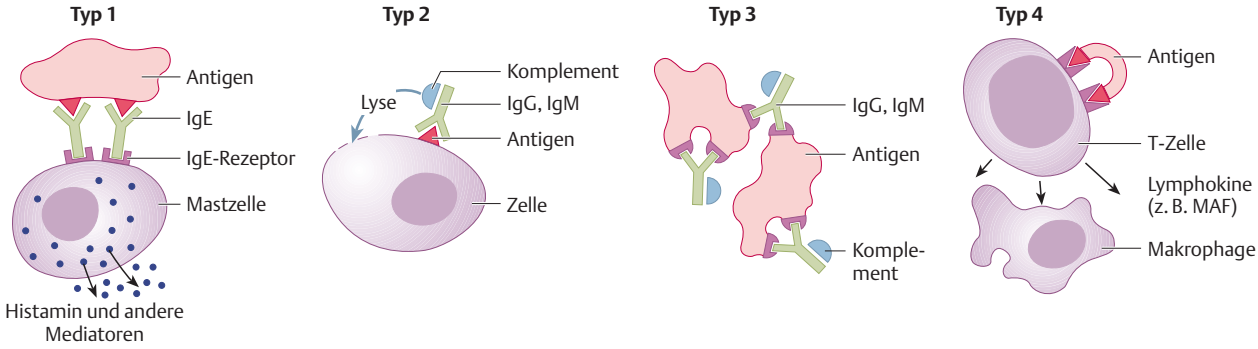
▶ Definition.

▶ Definition. Krankmachende Immunantwort durch unnötige, überschießende Reaktion (Abb. **M-2.2**) gegen harmlose Antigene (= Allergene).

M-2.1 Hypersensitivitätssyndrome



M-2.2 Die 4 Haupttypen pathogener Immunreaktionen (nach Coombs und Gell)



Typ 1: IgE tragende Mastzellen setzen nach Antigenbindung Mediatoren wie Histamin frei (z. B. bei Asthma bronchiale).
Typ 2: Zellgebundene Antikörper aktivieren Komplement (z. B. bei Immunhämolyse).
Typ 3: Zirkulierende oder gewebeständige Immunkomplexe aktivieren Komplement (Arthus-Reaktion).
Typ 4: Sensibilisierte T-Lymphozyten attackieren Antigene und aktivieren Makrophagen (z. B. Tuberkulinreaktion).

► Merke. Nahezu jedes Symptom kann Folge einer Allergie sein.

► Merke.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Die Erhebung der Vorgeschichte ist unerlässlich: Identischer Ablauf/identische Symptomatik nach identischer Exposition? Verschiedene Symptome gleichen Charakters (z. B. Urtikaria, Asthma bronchiale, Diarrhö, Quincke-Ödem, Schock)?
- **Ermittlung des verdächtigen Allergens:**
  - in vivo: Exposition/Provokation durch Applikation verdächtiger Substanzen (oral, nasal, bronchial, kutan) und Beobachtung der einsetzenden Symptome.
  - in vitro: Nachweis der verantwortlichen Antikörper.

Diagnostik:

- **Anamnese:** identische Symptomatik nach identischer Exposition?
- **Ermittlung des verdächtigen Allergens** durch Provokationstests oder den Nachweis spezifischer Antikörper.

Therapie:

- **Allergenkarenz!** Einfachster und sicherster Weg, aber vielfach nicht zu erreichen (z. B. Pollenkarenz).
- **Hemmung der Immunreaktion:** ideal ist die gezielte Hemmung der verantwortlichen Reaktion (sog. **spezifische Immuntherapie = SIT**, früher De- oder Hyposensibilisierung genannt, zum Teil auch als „Allergie-Impfung" bezeichnet). Sie gelingt nur bei IgE-vermittelten Erkrankungen (bei Pollenrhinitis und Insektengiftallergie sehr gut, bei Medikamentenallergie kaum). Durch einen frühzeitigen Einsatz kann u. U. eine Ausweitung vermieden werden. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern zum Abfangen der IgE-Antikörper ist schweren Fällen vorbehalten. In anderen Fällen (z. B. schwerer Verlauf eines Ekzems oder einer Alveolitis) kommt eine **immunsuppressive Therapie** in Betracht.
- **Hemmung der Folgereaktion:** Unterdrückung der Freisetzung von Mediatoren oder ihrer Wirkung: Antihistaminika, Steroide, Eicosanoid-Antagonisten (z. B. gegen Leukotriene).

Therapie:

- **Allergenkarenz!**
- **Hemmung der Immunreaktion**, idealerweise als sog. **spezifische Immuntherapie** mit sehr guten Therapieerfolgen, insbesondere bei IgE-vermittelten Erkrankungen und Insektengiftallergien.
- **Hemmung der Folgereaktion:** Unterdrückung der Freisetzung von Mediatoren oder ihrer Wirkung.

► Merke. Wichtig ist eine individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie! Eine SIT wird beispielsweise nicht während einer Schwangerschaft begonnen oder fortgesetzt; eine Unterbrechung ist dagegen unproblematisch, weil die Behandlung später fortgesetzt werden kann.

► Merke.

2.5.2 Autoimmunkrankheiten

2.5.2 Autoimmunkrankheiten

► Definition. Ähnlich der Allergie, allerdings ist hier das Ziel der Immunreaktion (das „Autoallergen") dauerhaft präsent, sodass die krankhaften Prozesse chronisch ablaufen.

► Definition.

► Merke. Jede chronisch progrediente Erkrankung ohne erkennbare Ursache kann eine Autoimmunopathie sein!

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik:
- **Anamnese:** z. B. Frage nach chronischen Funktionsstörungen ohne Hinweis auf Infektion, unerklärliche Fieberschübe?
- serologischer **Nachweis von Autoantikörpern**
- **Biopsie** und histologische Untersuchung betroffener Organe
- **Labor:** Immunglobulinvermehrung, Entzündungsparameter
- **Immungenetik** (z. B. HLA-B27).

Diagnostik:
- **Anamnese:** Chronische Funktionsstörung ohne Hinweis auf Infektion oder Degeneration, unerklärliche Fieberschübe und Lymphadenopathie ohne Hinweis auf Malignom, Verschlimmerung bei banalen Infekten
- **Nachweis von Autoantikörpern (Serologie):** Bei organlokalisierten Erkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis, Autoimmunanämie) Antikörper gegen organtypische Strukturen (z. B. gegen Thyreozyten, Erythrozyten), bei systemischen Erkrankungen („rheumatischer Formenkreis") Antikörper gegen allgemeine (nicht organbezogene) Strukturen (doppelsträngige DNA, Topoisomerase).
- **histologische Untersuchung (Biopsie) betroffener Organe:** bei Fehlen von Autoimmunphänomenen zum Nachweis vermehrt eingedrungener Lymphozyten und Phagozyten
- **Labor:** Immunglobulinvermehrung, dazu Entzündungsparameter wie CRP, α_2-Globulin (Vermehrung), BSG (Beschleunigung)
- **Immungenetik** ist nur selten (HLA-B27) hilfreich.

Therapie:

Therapie:

▶ Merke.

▶ Merke. Bei Autoimmunopathien ist nicht immer eine Immuntherapie erforderlich. Eine Substitution (z. B. Schilddrüsenhormon bei Thyreoiditis; Vitamin B_{12} bei Perniziosa) ist effizient und harmlos. Eine Behandlung von Laborwerten ist unsinnig!

Wegen der Vielfalt an Immunreaktionen stehen mehrere Blöcke zur Verfügung.
Im Alltag müssen bei der Immuntherapie ganz verschiedene Aspekte bedacht werden. Sie hängen jenseits des Mechanismus von der Gesamtsituation der Patienten ab. Hierzu zählen als wichtigste Lebensalter, Geschlecht, Belastung im Alltag usw.

Zum Einsatz kommen:
- **Immunsuppressiva**, z. B. Alkylanzien, Antimetaboliten oder Immunophiline
- **Biologika**, z. B. monoklonale Antikörper oder lösliche Rezeptoren
- **Antiphlogistika** (Glukokortikoide, Cyclooxygenase-Hemmer)
- **polyvalente Immunglobuline**
- **begleitend** physikalische oder physiotherapeutische Maßnahmen.

Zum Einsatz kommen:
- **Immunsuppressiva:** Meist **Alkylanzien** (etwa Cyclophosphamid), **Antimetaboliten** (etwa 6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat) oder **Immunophiline** (Ciclosporin A, Tacrolimus). Nachteilig ist die breite Wirkung auf das gesamte Immunsystem mit Hemmung der Abwehr und weiterhin mutagenen und onkogenen Effekten.
- **Biologika**, z. B. monoklonale Antikörper oder lösliche Rezeptoren, hemmen gezielt die pathogene Reaktion (etwa Antikörper gegen TNF).
- **Antiphlogistika** (meist als Glukokortikoide oder Cyclooxygenase-Hemmer) zur Unterdrückung der Folgereaktion
- **polyvalente Immunglobuline** bewährt bei Morbus Kawasaki, Immunthrombozytopenie, chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
- **begleitend** immer – abhängig vom Erkrankungstyp – physikalische (meist Kälte, bei Kälteagglutination Wärme) oder physiotherapeutische Maßnahmen (Gelenkschutz).

▶ Merke.

▶ Merke.
- Die Therapie soll frühzeitig und entschlossen durchgeführt werden.
- Eine Kombinationstherapie ist häufig effizienter und nebenwirkungsärmer.
- Während und 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft müssen viele Immunsuppressiva und biologische Maßnahmen beendet werden (auch beim Mann vor einer Zeugung!). Einige Immunsuppressiva bzw. Immunmodulatoren können nach Nutzen-Risiko-Abwägung auch in der Schwangerschaft gegeben werden (z. B. Azathioprin, Cyclosporin A, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin), auch Glukokorticoide. NSAID müssen in der Spätschwangerschaft abgesetzt werden (Ductus botalli). In einigen Fällen bietet die Infusion hoher Dosen polyvalenter Immunglobuline eine Therapieoption; hier sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten. Als Ausweg kommt in ausgesuchten Fällen eine Plasmaseparation in Betracht, wenn pathogene Antikörper wie die gegen SS-A (Ro) die Plazenta passieren.
- Unwirksamkeit und Unverträglichkeit zwingen zu Änderungen des Therapieregimes.
- Impfungen bei Immunsuppression nur mit Totimpfstoffen. Aufgrund der Immunsuppression ist der Impferfolg eingeschränkt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapieüberwachung: Sie dient der Erkennung von kritischen Nebenwirkungen der Medikation und des Behandlungserfolges bezüglich der Organfunktion. Zu Beginn hat sie engmaschig (etwa 1–2-mal pro Woche), später lockerer (bis zu monatlich) zu erfolgen. Stets ist auf z. T. initial symptomarme Infektionen zu achten.

Eine engmaschige **Therapieüberwachung** zur Erkennung von Nebenwirkungen sowie zur Kontrolle des Behandlungserfolges ist erforderlich.

Therapiedauer: Meist unbegrenzt. Bei kompletter Rückbildung der Symptomatik kann ggf. eine Therapiepause eingelegt werden. Ein Rückfall ist auch noch nach Monaten bis Jahren möglich.

Therapiedauer: meist unbegrenzt.

2.6 Immunmangelzustände und Immundefekte

2.6 Immunmangelzustände und Immundefekte

▶ Merke. Globales Symptom ist hier die Infektanfälligkeit (und in Sonderfällen eine erhöhte Tumorhäufigkeit).

▶ Merke.

- **Primären** Defizienzen liegt ein Schaden innerhalb des Immunsystems, etwa eine Anlagestörung, zugrunde. Sie sind daher **meist angeboren**. Am häufigsten (1 : 400) ist der IgA-Mangel, der aber auch asymptomatisch verlaufen kann. Eine dauerhafte Immunglobulinsubstitution ist bei Patienten mit chronisch-variablem Immundefekt (CVID) erforderlich. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten ist ein ursächlicher genetischer Defekt bekannt.
- **Sekundäre** Defizienzen entwickeln sich auf dem Boden anderer Erkrankungen, die das Immunsystem beeinträchtigen. Sie sind daher **meist erworben**. Häufigste Ursachen sind fortgeschrittene Organfunktionsstörungen etwa von Leber, Niere oder Endokrinium, Verlust-Syndrome wie Nephrose oder exsudative Enteropathie sowie Therapiefolgen (s. auch Tab. **M-2.5**). Die häufigste Ursache für eine Immundefizienz sind immunsuppressive Behandlungen (Chemotherapie oder Bestrahlung von Malignomen, Langzeit-Glukokortikoidtherapie oder Immunsuppressiva, z. B. bei Autoimmunerkrankungen, Immunsuppression bei Organtransplantation).
- **Aids** ist ein **Sonderfall**, da erworben und das Immunsystem zerstörend.

Primäre Defizienzen sind **meist angeboren**. Am häufigsten ist der IgA-Mangel.
Sekundäre Defizienzen entwickeln sich auf dem Boden anderer, das Immunsystem beeinträchtigenden Erkrankungen und als Therapienebenwirkung
(s. auch Tab. **M-2.5**).

Sonderfall: Aids.

▶ Merke. Die Zahl der Spielarten der Immunmangelerkrankungen ist außerordentlich groß. Sie verschiebt sich im Laufe des Lebens, weil schwere angeborene Defekte infolge unbeherrschbarer Infekte eine schlechte Prognose aufweisen und im Erwachsenenalter eher die leichten Fälle anzutreffen sind.

▶ Merke.

M-2.5 Immundefekte

Zeitpunkt der Manifestation	Natur des Defektes
▪ Säuglings-, Kindes- und Jugendalter	primär kongenital
▪ Erwachsenenalter	sekundär erworben, selten primär
Manifestationsort	
▪ generalisiert systematisch	global
▪ an Schleimhäuten	IgA
überwiegender Erregertyp	
▪ Viren, Pilze	zellulär
▪ Bakterien	humoral
familiäre Situation	
▪ gehäuft Konsanguinität	genetisch
▪ geschlechtsgebunden	X-chromosomal

M-2.5

Pathomechanismen: Fehler gibt es bei der Anlage, Differenzierung und Proteinsynthese mit teils gegenläufigen Verschiebungen. Eine Störung der Liganden an der Zellmembran führt dazu, dass B-Zellen nicht von der IgM-Synthese auf die Synthese anderer Immunglobulinklassen umschalten können. Erforderlich hierfür ist die Interaktion von CD40 auf der B-Zelle mit CD40-Liganden auf der T_H-Zelle. Ein Defekt der CD40-Liganden-Expression führt zum Hyper-IgM-Syndrom, bei dem die übrigen Immunglobuline fehlen. Das Hyper-IgE-Syndrom ist mit einem Mangel der zellulären Abwehr und des IgG verbunden.

Pathomechanismen umfassen Fehler bei der Anlage, Differenzierung sowie der Proteinsynthese mit Beeinflussung der Immunglobulinproduktion.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Da die Abwehr von pathogenen Krankheitserregern auch Phagozyten, Epithelien und Endothelien obliegt, kann ein geringfügiger Immunmangel kompensiert werden. Umgekehrt äußert sich ein Defekt anderer Abwehrmechanismen (etwa Agranulozytose) ebenfalls durch Infektanfälligkeit.

Eine maligne Immunproliferation ist der Sonderfall einer ungezügelten Expansion **eines** Immunzellklons. Die Verdrängung der protektiven Klone und anderer Zellkompartimente im Knochenmark führt zu Defiziten mit unbeherrschbaren Infekten oder unstillbareren Blutungen. Wichtigste Beispiele sind Lymphom und Plasmozytom bzw. multiples Myelom.

▶ Merke.

▶ Merke. Bezüglich der Folgen ist es belanglos, auf welcher Ebene der Defekt angesiedelt ist. Dennoch ist die Charakterisierung wichtig, da sich therapeutische Empfehlungen ableiten. Sie sind allerdings nur selten längerfristig hilfreich oder gar kurativ. Bei schweren primären Immundefekten ermöglicht meist nur eine hämatopoetische Stammzelltransplantation längerfristiges Überleben, ja Heilung. Die derzeit verfügbaren gentherapeutischen Verfahren beinhalten ein relativ hohes Risiko der malignen Entartung, abhängig von der weitgehend zufälligen Integrationsstelle im Genom.

Diagnostik: s. Tab. **M-2.6**.

Diagnostik: Das diagnostische Vorgehen zeigt Tab. **M-2.6**.

☰ M-2.6

☰ M-2.6 Vorgehen bei Verdacht auf Immundefekt bzw. Immunmangel

Anamnese	angeborene Störung (frühzeitig Infektanfälligkeit)? erworbene Störung (gehäufte Infektanfälligkeit)? ähnliche Symptome/Verläufe in der Familie (genetische Defekte)? Konsanguinität (rezessiver Gendefekt)?
klinische Untersuchung	z. B. Fehlbildungen des Gesichtsschädels, Teleangiektasien, zerebelläre Ataxie?
Labor – Basisdiagnostik	Differenzialblutbild (Lymphozyten; Granulozyten; Monozyten) Immunglobuline quantitativ im Serum (IgG, IgA, IgM, in ausgesuchten Fällen IgE)
Labor – spezielle Diagnostik	Lymphozytendifferenzierung (T-Zellen, B-Zellen) Antikörpertiter je nach Impfung (z. B. Tetanus, Hepatitis B) Erregertyp bestimmen: Pilze, Mykobakterien, Viren (T-Zell-Schwäche), Bakterien (B-Zell-Schwäche)
Tests (funktionell)	Kutantests (z. B. gegen Candidin; Trichophytin, Tuberkulin), Impfantwort mit Titerbestimmung vor und 4 Wochen nach Impfung (z. B. Pneumokokken, Tetanus)
Differenzierungsuntersuchungen	ggf. Analyse des Knochenmarks, genetische Tests

wichtigste Typen der Immundefekte – spezielle Diagnostik und Therapie

Defekt-Typ	Diagnostik	Therapie
T-Zell-Defekt	▪ Lymphozytenprofil im peripheren Blut ▪ Lymphozytenfunktion ▪ Kutantest	▪ Restauration durch Knochenmarktransplantation
B-Zell-Defekt	▪ Immunglobulinprofil im peripheren Blut ▪ ausgewählte Antikörpertiter, z. B. gegen Streptolysin, fremde Blutgruppen (Isoagglutinine) ▪ Impfansprechen: Antikörpertiter vor und nach Impfung	▪ Substitution mit Immunglobulinen
IgA-Defekt	▪ IgA-Spiegel im Serum	▪ keine Substitution mit IgA-haltigen Ig-Präparaten (Schockgefahr!)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie und Prophylaxe: Die Therapiemaßnahmen dienen der Stärkung des Immunsystems. Grundsätzlich sollte nur bei realer Infektanfälligkeit behandelt werden. Sofern **zufällig** Defizite festgestellt werden, etwa ein erniedrigter IgA-Serumspiegel, sind abwehrstärkende Maßnahmen entbehrlich.

- **Allgemeine Stärkung der Abwehr** durch pflanzliche oder bakterielle Strukturen sowie durch physiologische Substanzen (Zytokine) von vergleichsweise geringem Erfolg.
- **Applikation von Immunglobulinen** (meist i. v. oder s. c.): mit poly- und monovalenten Seren bei eindeutiger Indikation und als Prophylaxe gute Erfolge.
- **Knochenmark- oder periphere Stammzell-Transplantation:** Am effektivsten, aber aufwendig (Suche nach Spender) und risikobehaftet (Graft-versus-Host-Reaktion) und deshalb schweren Fällen vorbehalten. Oft einzige Chance auf dauerhafte Heilung.
- **Vermeidung der die Abwehr beeinträchtigenden Einflüsse:** Austrocknung, Vermeiden irritierender Noxen, insbesondere der Atemluft, sowie knochenmarkschädigender Substanzen. Gerade bei leichten Fällen lassen sich so unter Nutzung des Summationseffektes ohne die übliche Medikation signifikante Besserungen erzielen.
- **Maligne Immunproliferation:** s. Lymphome (S. 1235), lymphatische Leukämie (S. 1231), multiples Myelom (S. 1257), Mastzell-Leukämie (S. 1264)

Therapie und Prophylaxe:
- Allgemeine Stärkung der Abwehr
- Applikation von Immunglobulinen, auch als Prophylaxe
- Knochenmark- oder Stammzell-Transplantation
- Vermeidung irritierender Noxen sowie knochenmarkschädigender Substanzen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© fovito / Fotolia.com

3 Transplantation und Transfusionsmedizin

3.1 Transplantation 1348
3.2 Transfusionsmedizin 1350

3.1 Transplantation

Die Transplantation ist eine künstliche Situation. Als natürliches Modell kann allenfalls die Schwangerschaft als monohaploidentisches Transplantat des Kindsvaters angeführt werden. Der Idealzustand vollkommener Identität liegt nur bei eineiigen Zwillingen vor; hier bleibt eine Immunreaktion aus, das Transplantat wird toleriert.

Varianten:
- Organ-Transplantation
- Knochenmark-Transplantation (KMT) und periphere Blut-Stammzell-Transplantation (SCT) (S. 1280).

Varianten: Bei der **Organ-Transplantation** werden solide Gebilde verpflanzt. Diese können bei unzureichender immunologischer Übereinstimmung dem Immunsystem des Empfängers als Ziel dienen und zerstört werden.
Bei der **Knochenmark-Transplantation(KMT)** und **peripheren Blut-Stammzell-Transplantation** (**SCT**) wird ein System verpflanzt, das aktiv den Empfänger zu attackieren und zerstören vermag, s. Näheres (S. 1280).
Neuerdings werden auch Transplantationen ganzer Gliedmaßen durchgeführt, diese beinhalten im Grunde eine Transplantation sowohl von Organen als auch von Knochenmark.

Voraussetzungen und Voruntersuchungen: weitgehende Übereinstimmung bezüglich **HLA-Histokompatibilitätsgruppen** sowie bei Organtransplantationen der **Blutgruppen**.

Voraussetzungen und Voruntersuchungen: Das Transplantat soll nicht der Immunabwehr anheimfallen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation ist daher die weitestgehend immunologisch übereinstimmende Struktur der Merkmale. Im Vordergrund stehen der **MHC** mit den **HLA-Histokompatibilitätsgruppen** sowie bei Organtransplantationen die **Blutgruppen,** die sich auch in Strukturen von Geweben wiederfinden. Weitere genetisch determinierte Merkmale (etwa Polymorphismen von Proteinen) treten in den Hintergrund.

Eine HLA-Typisierung ist beispielsweise immer vor einer KMT/SCT erforderlich, Blutgruppenkompatibilität für den Erfolg einer Organ-Transplantation wesentlich.

Eine HLA-Typisierung ist beispielsweise immer vor einer KMT/SCT erforderlich, weiterhin v. a. bei Nierentransplantationen. Bei Letzterer wird z. B. eine Mindestübereinstimmung bestimmter Allele gefordert. Unter bestimmten Bedingungen (z. B. hohe Dringlichkeit) werden Transplantationen aber auch bei Vorliegen höherer Mismatch-(Differenz-)Grade zugelassen.
Blutgruppenkompatibilität ist beispielsweise für den Erfolg einer Organtransplantation (insbesondere Nieren, Herz und Leber) wesentlich, kann aber bei der KMT/SCT ggf. unberücksichtigt bleiben.
Der Alltag indessen zwingt zur **Abweichung von den Idealvorstellungen** die HLA- und Blutgruppenkompatibilität betreffend und zur Akzeptanz von Konstellationen mit Differenzen unterschiedlicher Grade. Die zu erwartenden Abstoßungsreaktionen werden dabei mit zunehmender Inkompatibilität heftiger. Sie lassen sich durch eine angepasste Immunsuppression reduzieren (s. u.).
Als **Sonderfall** ist die Hornhaut-Transplantation zu nennen, bei der infolge der Ernährung per diffusionem aufgrund des quasi extraterritorialen Gebietes und des Immunprivilegs des Auges mit einem speziellen Zytokinmilieu bei regelrechten Verhältnissen (ohne Vaskularisation des Areals) eine Abstoßung nicht zu erwarten ist. Auch bei experimentellen Ansätzen, etwa der Transplantation von Inselzellen des Pankreas in eine semipermeable Kammer (daher kein Durchtritt von Zellen möglich), ist die Histoinkompatibilität weniger bedeutsam.

Voruntersuchungen sollen eine bereits vorliegende (bislang stumme) **Sensibilisierung** aufdecken oder ausschließen.

Voruntersuchungen sollen eine bereits vorliegende (bislang stumme) **Sensibilisierung** aufdecken oder ausschließen; diese kann bereits **vor** einer Transplantation erfolgt sein. Häufigste Gründe sind **Transfusionen** (Blut enthält neben Erythrozyten auch HLA-tragende Leukozyten und Thrombozyten) und **Schwangerschaften** (Beispiel ist hier der Morbus haemolyticus neonatorum).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© fovito / Fotolia.com

3 Transplantation und Transfusionsmedizin

3.1 Transplantation 1348
3.2 Transfusionsmedizin 1350

3.1 Transplantation

Die Transplantation ist eine künstliche Situation. Als natürliches Modell kann allenfalls die Schwangerschaft als monohaploidentisches Transplantat des Kindsvaters angeführt werden. Der Idealzustand vollkommener Identität liegt nur bei eineiigen Zwillingen vor; hier bleibt eine Immunreaktion aus, das Transplantat wird toleriert.

Varianten:
- Organ-Transplantation
- Knochenmark-Transplantation (KMT) und periphere Blut-Stammzell-Transplantation (SCT) (S. 1280).

Varianten: Bei der **Organ-Transplantation** werden solide Gebilde verpflanzt. Diese können bei unzureichender immunologischer Übereinstimmung dem Immunsystem des Empfängers als Ziel dienen und zerstört werden.
Bei der **Knochenmark-Transplantation(KMT)** und **peripheren Blut-Stammzell-Transplantation** (**SCT**) wird ein System verpflanzt, das aktiv den Empfänger zu attackieren und zerstören vermag, s. Näheres (S. 1280).
Neuerdings werden auch Transplantationen ganzer Gliedmaßen durchgeführt, diese beinhalten im Grunde eine Transplantation sowohl von Organen als auch von Knochenmark.

Voraussetzungen und Voruntersuchungen: weitgehende Übereinstimmung bezüglich **HLA-Histokompatibilitätsgruppen** sowie bei Organtransplantationen der **Blutgruppen**.

Voraussetzungen und Voruntersuchungen: Das Transplantat soll nicht der Immunabwehr anheimfallen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation ist daher die weitestgehend immunologisch übereinstimmende Struktur der Merkmale. Im Vordergrund stehen der **MHC** mit den **HLA-Histokompatibilitätsgruppen** sowie bei Organtransplantationen die **Blutgruppen,** die sich auch in Strukturen von Geweben wiederfinden. Weitere genetisch determinierte Merkmale (etwa Polymorphismen von Proteinen) treten in den Hintergrund.

Eine HLA-Typisierung ist beispielsweise immer vor einer KMT/SCT erforderlich, Blutgruppenkompatibilität für den Erfolg einer Organ-Transplantation wesentlich.

Eine HLA-Typisierung ist beispielsweise immer vor einer KMT/SCT erforderlich, weiterhin v. a. bei Nierentransplantationen. Bei Letzterer wird z. B. eine Mindestübereinstimmung bestimmter Allele gefordert. Unter bestimmten Bedingungen (z. B. hohe Dringlichkeit) werden Transplantationen aber auch bei Vorliegen höherer Mismatch-(Differenz-)Grade zugelassen.
Blutgruppenkompatibilität ist beispielsweise für den Erfolg einer Organtransplantation (insbesondere Nieren, Herz und Leber) wesentlich, kann aber bei der KMT/SCT ggf. unberücksichtigt bleiben.
Der Alltag indessen zwingt zur **Abweichung von den Idealvorstellungen** die HLA- und Blutgruppenkompatibilität betreffend und zur Akzeptanz von Konstellationen mit Differenzen unterschiedlicher Grade. Die zu erwartenden Abstoßungsreaktionen werden dabei mit zunehmender Inkompatibilität heftiger. Sie lassen sich durch eine angepasste Immunsuppression reduzieren (s. u.).
Als **Sonderfall** ist die Hornhaut-Transplantation zu nennen, bei der infolge der Ernährung per diffusionem aufgrund des quasi extraterritorialen Gebietes und des Immunprivilegs des Auges mit einem speziellen Zytokinmilieu bei regelrechten Verhältnissen (ohne Vaskularisation des Areals) eine Abstoßung nicht zu erwarten ist. Auch bei experimentellen Ansätzen, etwa der Transplantation von Inselzellen des Pankreas in eine semipermeable Kammer (daher kein Durchtritt von Zellen möglich), ist die Histoinkompatibilität weniger bedeutsam.

Voruntersuchungen sollen eine bereits vorliegende (bislang stumme) **Sensibilisierung** aufdecken oder ausschließen.

Voruntersuchungen sollen eine bereits vorliegende (bislang stumme) **Sensibilisierung** aufdecken oder ausschließen; diese kann bereits **vor** einer Transplantation erfolgt sein. Häufigste Gründe sind **Transfusionen** (Blut enthält neben Erythrozyten auch HLA-tragende Leukozyten und Thrombozyten) und **Schwangerschaften** (Beispiel ist hier der Morbus haemolyticus neonatorum).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Möglichst vor jeder Transplantation werden zirkulierende **zytotoxische Antikörper** des Empfängers in einem Verträglichkeitstest durch sog. **Crossmatch-Untersuchungen** gesucht (d. h. nach Antikörpern im Blutserum des Patienten, die sich gegen Zellen des Organspenders richten). Vor Nieren-Transplantationen ist diese Untersuchung zwingend, bei anderen Organ-Transplantationen wird ggf. auch retrospektiv untersucht.

Vor Transplantation ist nach **zytotoxischen Antikörpern** zu suchen (sog. **Crossmatch-Untersuchung**).

Vor Transplantation ist der **Ausschluss einer Infektion** von Spender und Empfänger mit potenziell fatalen Folgen unter Immunsuppression wichtig. Deshalb wird nach latenten Infektionen gefahndet, wozu v. a. Hepatitis B und C, HIV und das Zytomegalievirus zählen. Auch sollen Spender und Empfänger keine **maligne Erkrankung** haben. Hier gibt es Sonderfälle, die vom Transplantationsteam bewertet werden (etwa Metastasierung, Lebenserwartung). Bei myeloischen Leukämien beispielsweise dient die allogene Stammzelltransplantation unmittelbar zur Therapie des Malignoms. Schließlich ist die Funktionstüchtigkeit des Transplantates zu prüfen.

Eine **Infektion** (mit potenziell fatalen Folgen unter Immunsuppression) wie auch **maligne Erkrankungen** sind im Vorfeld **auszuschließen**.

Selbstverständlich müssen die Organentnahme (S. 1349) genehmigt und die Bereitschaft der erforderlichen Lebensführung gewährleistet sein, s. Details zu psychologischen Aspekten (S. 1449).

Bei dringlichen Indikationen wird zwangsläufig auf einzelne der oben erwähnten Maßnahmen verzichtet. Dies ist z. B. dann der Fall, wenn Technik und Apparate (wie z. B. künstliche Leber) nicht verfügbar sind. Daneben unterscheidet sich das Vorgehen im Einzelfall innerhalb der einzelnen Transplantationszentren, trotz angestrebter Vereinheitlichungen. Stets wird das Vorgehen optimiert, sobald neue Erkenntnisse dies sinnvoll machen.

Bei dringlichen Indikationen wird zwangsläufig auf einzelne der oben erwähnten Maßnahmen verzichtet.

Ablauf einer Organspende: Bei der **-Transplantation** wird meist auf Spender außerhalb der Familie zurückgegriffen (Ausnahme: z. B. Lebendspende einer Niere), wohingegen bei der **KMT/SCT** ein geeigneter Spender zunächst unter den Geschwistern gesucht wird. Ein verfügbar gewordenes Organ (wie z. B. Niere oder Herz) wird über die Empfängerliste vermittelt (s. Exkurs). Auf die besondere Situation der Lebendorganspende wird hier nicht näher eingegangen.

Ablauf einer Organspende: s. Exkurs.

► Exkurs. **Ablauf einer Organspende:** Nach dem deutschen Transplantationsgesetz ist die Voraussetzung für die Organentnahme der durch zwei unabhängige Fachärzte nachgewiesene irreversible und vollständige Ausfall des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms. Bei Fehlen einer Willensäußerung (z. B. Organspenderausweis) des potenziellen Spenders hat der nächste Angehörige des Verstorbenen, unter Beachtung dessen mutmaßlichen Willens, über eine Ablehnung oder eine Zustimmung einer Organspende zu entscheiden.

Wird einer Organspende zugestimmt, veranlasst die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) die Durchführung notwendiger Laboruntersuchungen des Spenders, z. B. Ausschluss bestimmter Infektionskrankheiten (zum Schutz des Organempfängers). Die DSO informiert weiterhin die internationale Organvermittlungsstelle Eurotransplant (ET), die daraufhin nach einem „passenden" Organempfänger sucht. Organentnahme und Organtransport (in ein Transplantationszentrum zum Organempfänger) werden ebenfalls durch die DSO organisiert.

► Exkurs.

Gewinnung von Knochenmark und Stammzellen: Knochenmark kann in Vollnarkose durch eine Vielzahl von Punktionen markhaltiger Räume (z. B. Beckenkamm) gewonnen werden. Neuerdings lassen sich hämatopoetische **Stammzellen** durch Stimulation mittels Wachstumsfaktoren (G-CSF) in die periphere Blutbahn zwingen (G-CSF bedingt eine deutliche Zellvermehrung des Knochenmarks, die letztlich zu einem „Platzmangel" und damit einer Ausschwemmung der Zellen führt), wo sie durch Zellseparation abgefischt werden. Dies ist für den Spender ohne wesentlichen Schmerz und nennenswertes Risiko möglich. Näheres s. Durchführung (S. 1281).

Gewinnung von Knochenmark und Stammzellen: Knochenmark kann durch Punktionen markhaltiger Räume (z. B. Beckenkamm) gewonnen werden. Periphere **Stammzellen** lassen sich nach Stimulation mittels Wachstumsfaktoren (G-CSF) aus dem Blut gewinnen (S. 1281).

Indikationen: Die Transplantation ist heute eine unverzichtbare und wertvolle Option zum Ersatz von Organen bzw. Knochenmark in den verschiedensten Bereichen (z. B. bei angeborenen Fehlbildungen, Vergiftungen oder anderen erworbenen Funktionseinbußen).

Indikationen: unverzichtbare Option zum Organ- bzw. Knochenmarkersatz.

Komplikationen: Nach **Organ-Transplantation** kann es zu einer **Abstoßungsreaktion** kommen. Diese kann sofort oder später (nach Tagen oder Wochen) erfolgen. Meist ist sie chronisch-fortschreitend bis zum Organverlust (die übliche Behandlung besteht dann in einer Immunsuppression mittels Ciclosporin oder Proliferationshemmern und der Gabe von Kortikoiden). Eine **Abstoßungskrise** zeigt sich unterschiedlich, meist als **Leistungsminderung** oder **Schwellung** des verpflanzten Organs. Die Objektivierung erfolgt mittels Labor oder bildgebender Verfahren, ggf. Biopsie.

Komplikationen: Nach **Organ-Transplantationen** kann es zu einer akuten oder chronischen **Abstoßungsreaktion** kommen, die bis zum Organverlust führen kann.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei **KMT/SCT** zeigt sich die Graft-versus-Host-Reaktion (S. 1281) an infiltrativ-entzündlichen Prozessen von Haut, Schleimhaut, Darm, Lunge und Leber.

Bei **KMT/SCT** zeigt sich die reverse Reaktion (Graft-versus-Host) an infiltrativ-entzündlichen Prozessen von Haut, Schleimhaut, Darm, Lunge und Leber. Der 100. Tag nach der Transplantation gilt hier als Grenze zwischen akut und chronisch (S. 1281). Die noch experimentelle Stammzelltransplantation zur Behandlung von Organerkrankungen (z. B. nach schwerem Myokardinfarkt) dient der Regeneration von Geweben und wird hier nicht weiter besprochen.

Maßnahmen nach Transplantation: Nach Organ-Transplantation muss eine effiziente Immunsuppression erfolgen.

Maßnahmen nach Transplantation: Nach Übertragung solider Organe muss eine effiziente Immunsuppression (zumeist mit Ciclosporin und Kortikosteroiden) durchgeführt werden. Im Vormarsch sind auch Biologicals wie monoklonale Antikörper gegen T-Zell-Rezeptoren oder Kostimulationsinhibitoren. Bei humoraler Abstoßung kommen neben Immunsuppressiva Plasmapherese/Immunadsorption, Rituximab und experimentell der plasmazelldepletierende Proteasominhibitor Bortezomib zum Einsatz. Zur Unterdrückung möglicher später auftretender Abstoßungsreaktionen werden zusätzlich in Einzelfällen lokale Bestrahlungen vorgenommen.
Neuere immunbiologische Maßnahmen, wie z. B. Mini-Transplantationen etwa in Form von Leukozytenapplikationen bei KMT/SCT, werden noch nicht einheitlich gehandhabt.

Internet-Link: www.dso.de (Deutsche Stiftung Organtransplantation)

3.2 Transfusionsmedizin

Siehe Transfusionstherapie (S. 1283).

3.2 Transfusionsmedizin

Siehe Transfusionstherapie (S. 1283).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Rheumatologie

R. E. Voll, H.-W. Baenkler

N



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
n. Thieme, 1999
t to terms and conditions of license.

1 Allgemeines

1.1 Definition und Einteilung 1353
1.2 Diagnostik, Differenzialdiagnosen und Therapie 1353
1.3 Leitsymptom Gelenkschmerz 1356



© ccvision

1.1 Definition und Einteilung

1.1 Definition und Einteilung

▶ **Definition.** Der rheumatische Formenkreis umfasst eine Gruppe von Krankheiten, die sich sowohl am Bewegungsapparat als auch in unterschiedlichem Maße extraartikulär am Bindegewebe manifestieren können. 1987 hat die WHO die rheumatischen Erkrankungen als **„Erkrankungen des Bindegewebes und schmerzhafte Störungen des Bewegungsapparates“** definiert.

▶ **Definition.**

Pathogenese: Pathogenetisch handelt es sich überwiegend um Autoimmunerkrankungen mit **genetischer** Komponente, in deren Folge es zu chronisch-entzündlichen Prozessen kommt. Auch **Umweltfaktoren**, z. B. das Zigarettenrauchen oder bestimmte **Infektionen**, oft in Kombination mit genetischen Suszeptibilitätsfaktoren, können Krankheitsmanifestation und -verlauf entscheidend beeinflussen.

Pathogenese: Bei vielen entzündlich-rheumatischen Krankheiten tragen neben einer **genetischen** Prädisposition **Umweltfaktoren**, besonders das Zigarettenrauchen, oder bestimmte **Infektionen** zur Krankheitsmanifestation und -ausprägung bei.

Einteilung: Der rheumatische Formenkreis unterscheidet 4 große Gruppen (Tab. **N-1.1**).

Einteilung: s. Tab. **N-1.1**.

N-1.1 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Gruppe	Charakteristika
rheumatoide Arthritis	chronisch-entzündliche Systemerkrankung mit einer chronisch destruierenden Synovialitis und fakultativ extraartikulären Manifestationen
Spondyloarthritiden	Gruppe chronisch-entzündlicher Erkrankungen, v. a. am Achsenskelett, den großen Gelenken und an den Sehnenansätzen (Enthesiopathien), häufig Haut und Auge betroffen
systemische Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenosen)	Gruppe chronisch-entzündlicher Erkrankungen, in erster Linie Bindegewebe, Muskulatur und innere Organe betreffend
primäre Vaskulitiden	Gruppe chronisch-entzündlicher Erkrankungen, v. a. die Gefäße betreffend; Mitbeteiligung des Bewegungsapparates und innerer Organe häufig

1.2 Diagnostik, Differenzialdiagnosen und Therapie

1.2 Diagnostik, Differenzialdiagnosen und Therapie

Die Rheumatologie ist ein Querschnittsfach. Aufgrund der mannigfaltigen Manifestationsmöglichkeiten erfolgen Diagnosestellung und Therapie oft interdisziplinär. Neben den Internisten müssen auch Ärzte anderer Fachrichtungen wie z. B. Dermatologen, Ophthalmologen und Neurologen hinzugezogen werden.

Rheumatologische Erkrankungen erfordern ein interdisziplinäres Vorgehen.

Anamnese: An erster Stelle steht die **Schmerzanamnese**. Die wichtigsten Fragen sind

- Schmerzlokalisation (z. B. welche Gelenke sind betroffen?)
- Schmerzcharakter (nächtlicher Schmerz, morgendlich akzentuierter Schmerz, Dauerschmerz, Anlaufschmerz, ausstrahlender Schmerz?)
- Haben die Schmerzen akut oder langsam eingesetzt?
- Bessern sich die Schmerzen durch Kälte oder Wärme?
- Begleitumstände (z. B. vorausgeganger Infekt, besonders der Harnwege oder des Gastrointestinaltraktes, Tonsillitis, Fieber, Gewichtsverlust, Schwäche, Morgensteifigkeit?)
- Hautveränderungen (z. B. Psoriasis, Erythema chronicum migrans, Schmetterlingserythem, Fotosensibilität, Raynaud-Phänomen)
- Augenerkrankungen (z. B. Augenentzündungen und Sehstörungen, Augentrockenheit)

Anamnese: Bei der Anamneseerhebung steht die **Schmerzanamnese** an erster Stelle. Fragen nach vorausgegangenen Infekten, Symptomen an Augen, Haut, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt, Herz und Lunge bilden oft den Schlüssel zur Diagnose. Aufgrund genetischer Disposition ist auch die Familienanamnese von besonderer Bedeutung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- Muskulatur (z. B. Myalgien, Muskelschwäche)
- Nervensystem (z. B. Neuropathie vom Multiplex-Typ).

Da rheumatische Erkrankungen häufig einer genetischen Disposition unterliegen, muss immer auch eine **Familienanamnese** erhoben werden.

Körperliche Untersuchung: Da es sich bei vielen rheumatischen Erkrankungen um Systemerkrankungen handelt, umfasst die körperliche Untersuchung die Untersuchung des gesamten Körpers.

Körperliche Untersuchung: Da rheumatische Erkrankungen Systemerkrankungen sind, muss grundsätzlich der gesamte Körper untersucht werden.

- **Inspektion:** Deformation, Fehlstellung, Schwellung oder Rötung der Gelenke?, Körperhaltung (z. B. Beckenschiefstand)?, Haut- und Schleimhautveränderungen (z. B. Psoriasis-Herde, psoriatische Nagelveränderungen, Schmetterlingserythem, Petechien, Purpura, aphthöse Läsionen, Rheumaknoten, Tophi)?, Muskelatrophien?
- **Palpation:** Schwellungen (weich), fluktuierender Gelenkerguss, derb durch knöcherne Auftreibungen, Druckschmerz (z. B. über Gelenken, Sehnenansätzen, *trigger points, tender points*, Muskulatur)?, Lymphknoten, Milz.
- **Gelenkfunktion:** Messung des aktiven und passiven Bewegungsausmaßes nach der Neutral-Null-Methode. Faustschluss, kleine Faust, Spitzgriff, Nackengriff, Schürzengriff, Beurteilung der Kraft.

Labordiagnostik: Neben den allgemeinen Entzündungsparametern spielt insbesondere die Immundiagnostik eine wichtige Rolle (Tab. **N-1.2**).

Labordiagnostik: Abhängig von der Aktivität der Erkrankung kommt es zu einer Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter. Hierzu zählen Akute-Phase-Proteine (CRP, α_2-Globuline), eine beschleunigte Blutsenkung (BSG) und eine Thrombozytose. Die Immundiagnostik ist unerlässlich für die Differenzialdiagnostik (Tab. **N-1.2**). Gefahndet wird nach Autoantikörpern, genetischen Markern sowie Veränderungen, die auf eine Aktivierung des Immunsystems schließen lassen.

Die **Synovialflüssigkeit** ist auf Aussehen, Viskosität, Leukozytenzahl und -differenzierung, Kristalle und Bakterien zu untersuchen.

Bei der **Synovialanalyse** wird v. a. auf Aussehen (klar, trüb, eitrig), Viskosität (entzündlicher Erguss mit niedriger Viskosität), die Leukozytenzahl (Norm: < 200/µl, Reizerguss < 1000 µl, RA > 2000/µl, bakterielle Entzündung > 20 000/µl) und Leukozytendifferenzierung geachtet. Außerdem sollte ein Kristallnachweis und ein Nachweis von Bakterien (Kultur, Gram-Färbung, ggf. Nukleinsäurenachweis durch PCR) erfolgen. Ein eitriger Gelenkerguss ist ein Notfall!

N-1.2 Differenzierende Serologie

Immunphänomen	Erkrankung
Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen zyklische zitrullinierte Peptide (Anti-CCP-AK, ACPA)	RF-positive bzw. seropositive rheumatoide Arthritis
HLA-B27	Spondyloarthritiden
ANA[1], Hypergammaglobulinämie, erniedrigte Komplementkonzentration (C 3, C 4, CH50)	systemische Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenosen)
Infektserologie	reaktive Arthritis
ANCA[1]	primäre Vaskulitiden

[1] In der Regel wird zunächst ein Screening-Test auf Autoantikörper (ANA [antinukleäre Antikörper], ANCA [Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper]) durchgeführt. Bei positivem Befund erfolgt eine Differenzierung hinsichtlich ihrer Subspezifität (z. B. dsDNA-Antikörper bei SLE oder cANCA gegen Proteinase 3 bei Granulomatose mit Polyangiitis [Morbus Wegener]).

Bildgebung: Das **Röntgenbild** zeigt arthritische bzw. degenerative Veränderungen (Tab. **N-1.3**).

Bildgebung: Im **Röntgenbild** wird insbesondere auf arthritische oder degenerative Veränderungen am Bewegungsapparat geachtet. Differenzialdiagnostische Kriterien zeigt Tab. **N-1.3**.

N-1.3 Typische radiologische Veränderungen bei Arthritis bzw. Arthrose

Arthritis-Zeichen	Arthrose-Zeichen
▪ konzentrische Verschmälerung des Gelenkspaltes	▪ exzentrische Gelenkspaltverschmälerung
▪ Weichteilschwellung	▪ subchondrale Sklerosierung
▪ gelenknahe Osteoporose	▪ Osteophyten
▪ Konturdefekte (Erosionen, Usuren)	▪ subchondrale Zysten
▪ Ankylosierung häufig, Fehlstellungen (meist Spätfolgen)	▪ Ankylosierung selten, Fehlstellungen (meist Auslöser)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mithilfe der **Arthrosonografie** lassen sich insbesondere die periartikuläre Weichteilschwellung und der Gelenkerguss nachweisen; auch Früherosionen sind besonders an den Fingergelenken gut sichtbar. In der **Magnetresonanztomografie (MRT)** können entzündliche Prozesse in den Weichgeweben, Knorpeldefekte sowie ein „Knochenmarködem" als Frühzeichen der Arthritis erkennbar werden. Die sensitive, aber wenig spezifische **^{99m}Technetium-3-Phasen-Szintigrafie** wird dank MRT und Arthrosonografie in der Rheumatologie nur noch selten eingesetzt, z. B. differenzialdiagnostisch zum Ausschluss von Knochentumoren/-metastasen. Die **Positronenemissionstomografie (PET)** ist besonders zur Differenzialdiagnose unklaren Fiebers (Großgefäßvaskulitis, Malignom) sowie zur Tumorsuche bei mutmaßlichen Paraneoplasien als Zweitliniendiagnostik von Bedeutung.

Arthrosonografie und **Magnetresonanztomografie (MRT)** machen Veränderungen bereits im Frühstadium sichtbar.

Histologie: Einige Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, ANCA-assoziierte Vaskulitiden) lassen sich oft erst durch bioptischen Nachweis typischer histologischer Veränderungen sicher diagnostizieren. Die Biopsie soll dabei aus den am stärksten betroffenen Bereichen entnommen werden, und zwar an mehreren Stellen.

Histologie: Sie erleichtert die Differenzialdiagnose vieler rheumatischer Erkrankungen und ermöglicht die Diagnosesicherung z. B. bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden und der Sarkoidose.

Differenzialdiagnosen: Die Arthritis bzw. Oligoarthritis muss gegenüber anderen Gelenkerkrankungen abgegrenzt werden. Hierzu zählt insbesondere die **Arthrose**, die auf einer progredienten nicht entzündlichen Erkrankung des Gelenkknorpels beruht. Kommt es auf dem Boden einer degenerativen Gelenkerkrankung zu akutentzündlichen Schüben, ist die Abgrenzung gegenüber der Arthritis besonders schwer (sog. aktivierte Arthrose). Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Arthritis bzw. Oligoarthritis zeigt Tab. **N-1.4**.

Differenzialdiagnosen: Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Arthritis bzw. Oligoarthritis zeigt Tab. **N-1.4**.

N-1.4 Differenzialdiagnose der Arthritis/Oligoarthritis

Differenzialdiagnose		Bemerkungen
entzündliche Arthritiden		
infektinduzierte Arthritis (Beispiele)	Lyme-Arthritis	anamnestisch ggf. Zeckenstich und Erythema chronicum migrans, häufig Kniegelenk betroffen, Antikörpernachweis gegen Borrelia burgdorferi, Kultur u. Nukleinsäurenachweis aus Gelenkpunktat
	rheumatisches Fieber	Polyarthritis, Karditis, Nephritis, Chorea, Exanthem, erhöhte ASL-Titer
	Morbus Whipple	intestinale Störungen, Fieber, Polyserositis; Erregernachweis in Duodenalbiospie oder evtl. Synovialbiopsie (PCR)
im Rahmen entzündlicher Systemerkrankungen (Beispiele)	systemische Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenose) oder Vaskulitis	typischerweise nicht destruierender Verlauf; Symptome der Grunderkrankung, ANA- bzw. ANCA-Nachweis
	Löfgren-Syndrom	typische Trias: Erythema nodosum, (Peri-)Arthritis des Sprunggelenkes, bihiläre Lymphadenopathie; oft Erhöhung des löslichen IL-2-Rezeptors und des ACE
	Spondyloarthritis	Sakroileitis, Oligoarthritis, Daktylitis, entzündlicher Rückenschmerz, Iritis/Iridozyklitis, Psoriasis, Enthesitis, Infektanamnese, HLA-B27-Nachweis bei Achsenskelettbefall
	rheumatoide Arthritis (RA)	oft symmetrische Polyarthritis, Morgensteifigkeit, evtl. Rheumaknoten, Anti-CCP-AK, RF
infektiöse Arthritis (septische Form, Beispiele)	bakterielle Arthritis	Erregernachweis im Gelenk; **Cave:** bakterielle Arthritiden neigen zu einem rasch destruierenden Verlauf (Notfall!)!
	virale Arthritis	Begleitarthritiden z. B. bei Hepatitis B und C, Parvovirus B19
weitere Ursachen		
stoffwechselbedingte Arthropathien (Kristallarthropathien)	Gichtarthropathie (häufigste Variante), Pseudogicht durch Kalziumpyrophosphatkristalle	bevorzugter Befall des Großzehengrundgelenks, Anfallsauslösung durch übermäßiges Essen oder Alkoholgenuss, Hyperurikämie, meist Männer mit erblicher Disposition
Speicherkrankheiten	Hämochromatose	typischerweise Befall des MCP-II- und -III-Gelenks; weitere Organschäden, erhöhtes Serumferritin und erhöhte Transferrinsättigung
degenerative Gelenkerkrankungen (Arthrose)	aktivierte Arthrose	Anlauf- und Bewegungsschmerz, typische radiologische Befunde (Tab. **N-1.3**), keine Laborveränderungen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Sie umfasst die Schmerz- und **Entzündungshemmung** (NSAR, Glukokortikoide), **Immunsuppression** bzw. **-modulation** (Sulfasalazin, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Methotrexat, Leflunomid, Azathioprin, Mycophenolat, JAK-Inhibitoren [Baricitinib, Tofacitinib], Zytokin-Inhibitoren [Anti-TNF, Anti-IL-1, IL-6-Rezeptor, Anti-IL-17, Anti-IL-12/23], Kostimulationsblockade [Abatacept], B-Zelldepletion, Cyclophosphamid) sowie **Physiotherapie** und **physikalische Maßnahmen**.

Therapie: Eine kausale Therapie gibt es nur bei den exogen induzierten Formen. Die Therapie rheumatologischer Erkrankungen ist in der Regel symptomatisch. Die wichtigsten Therapiesäulen sind:

- **Entzündungshemmung** zur Schmerzlinderung und Gewebeprotektion: eingesetzt werden NSAR und Glukokortikoide.
- **Immunmodulation/-suppression:** Abhängig von der Aktivität der Erkrankung kommen v. a. Sulfasalazin, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Methotrexat (MTX), Leflunomid, Azathioprin, Mycophenolat, JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Tofacitinib), Zytokin-Inhibitoren (Anti-TNF und löslicher TNF-Rezeptor, Anti-IL-1β/IL-1-Rezeptorantagonist, Anti-IL-6-Rezeptor, Anti-IL-17, Anti-IL-12/23), Kostimulationsblockade (Abatacept), B-Zelldepletion (Rituximab) und Cyclophosphamid zum Einsatz.
- **Physiotherapie** und **physikalische Maßnahmen** zur Verbesserung der Gelenkfunktion, Vermeidung von Muskelatrophien und Bewegungseinschränkungen.

1.3 Leitsymptom Gelenkschmerz

1.3 Leitsymptom Gelenkschmerz

▶ Definition.

▶ Definition. Gelenkschmerz ohne entzündliche Veränderungen nennt man **Arthralgie**, eine Gelenkentzündung **Arthritis**. Bei Entzündung eines Gelenks spricht man von einer **Monarthritis**, bei 2–4 betroffenen Gelenken von einer **Oligoarthritis**; bei > 4 Gelenken von einer **Polyarthritis**.

Schmerz ist das „klassische“ rheumatologische Leitsymptom im Bereich des Bewegungsapparates. Die **Anzahl der betroffenen Gelenke**, wie auch das **Befallsmuster** sind für bestimmte Erkrankungen typisch (z. B. bei der RA symmetrischer Befall der kleinen Hand- und Fußgelenke).

Schmerz ist das „klassische“ rheumatologische Leitsymptom im Bereich des Bewegungsapparates. Zunächst sind sowohl die **Anzahl der betroffenen Gelenke** als auch das **Befallsmuster** bereits initial für bestimmte Erkrankungen typisch: bei der rheumatoiden Arthritis sind zunächst mehrere kleine Gelenke (außer den distalen Interphalangealgeenken [DIP]) an Händen und Füßen symmetrisch, bei der ankylosierenden Spondyloarthritis die Gelenke des Achsenskeletts, bei der Psoriasis-Arthritis oft die Endgelenke oder ein ganzer Finger (Daktylitis) betroffen. Dazu sind häufig auch Sehnen, Sehnenansätze (Enthesitis) und Bänder in den Prozess mit einbezogen.

Da es sich bei den rheumatologisch-internistischen bzw. entzündlich-rheumatischen Erkrankungen um **systemische Bindegewebeerkrankungen** handelt, sind auch innere Organe, Haut und Augen betroffen.
Zusätzlich finden sich **allgemeine Beschwerden** wie Fieber, Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust.
Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen bei Gelenkschmerzen zählen Arthrose und Gicht (S. 732), s. auch Tab. **N-1.4**.

Sodann handelt es sich im Gegensatz zur Rheumatologie des Orthopäden um eine **systemische Erkrankung** des gesamten **Bindegewebes**, weshalb auch innere Organe (Rheumatologie des Internisten) sowie Haut und Augen Entzündungsreaktionen aufweisen – mit den dazugehörigen (weiteren) Leitsymptomen.
Schließlich finden sich gelegentlich **allgemeine Beschwerden** wie Müdigkeit/Abgeschlagenheit (sog. Fatigue), Schwäche, Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Temperaturerhöhung.
Zu den häufigsten Differenzialdiagnosen bei Gelenkschmerzen gehören die Arthrose (Gelenkbeschwerden durch Abnutzung oder Fehlstellung) und die Gicht (S. 732) sowie Pseudogicht (vgl. auch Tab. **N-1.4**). Näheres dazu siehe Diagnostik und Differenzialdiagnosen (S. 1353).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Erkrankungen mit vorwiegend arthritischem Charakter

2.1 Rheumatoide Arthritis (RA) 1357
2.2 Spondyloarthritiden (SpA) 1366



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

2.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

▶ Synonym. chronische Polyarthritis (cP)

▶ Synonym.

▶ Definition. Chronisch-entzündliche Systemerkrankung unklarer Ätiologie, die auf dem Boden einer chronisch-destruierenden Synovialitis meist zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung führt. Fakultativ treten extraartikuläre Organmanifestationen auf.

▶ Definition.

Epidemiologie: Insgesamt ist fast 1 % der Gesamtbevölkerung betroffen, die Prävalenz steigt mit höherem Lebensalter; die RA manifestiert sich vorzugsweise im 4.–7. Lebensjahrzehnt; Frauen erkranken etwa 3-mal so häufig wie Männer.

Epidemiologie: Fast 1 % der Bevölkerung ist betroffen (m : w = 1 : 3); Beginn häufig 4.–7. Lebensjahrzehnt.

Ätiopathogenese: Für eine genetische Grundlage bei der RA spricht die familiäre Häufung. Mittlerweile wurden zahlreiche Genloci mit Risikoallelen identifiziert, die allerdings einzeln das Erkrankungsrisiko meist nur gering erhöhen. Der stärkste genetische Risikofaktor für die RA ist das MHC-II-Genprodukt **HLA-DR4**, das bei ca. **70 % der RA-Patienten** nachweisbar ist (im Vergleich: Prävalenz in der Gesamtbevölkerung ca. 30 %).
Für HLA-DR4 ist ein starker Polymorphismus charakteristisch. Mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko gehen nur 3 der insgesamt 11 Allele des HLA-DR4-Haplotyps einher (HLA-DRB1*0401, *0404, *0408). Interessanterweise zeigen diese 3 Allele des DRB1-Gens in einem besonders variablen Abschnitt eine große Ähnlichkeit. Diese Molekülsequenz wird daher als **„shared epitope“** (gemeinsames Epitop) bezeichnet und ist prognostisch relevant. Erkrankte mit mehr als einem Allel zeigen i. d. R. einen aggressiveren Krankheitsverlauf. HLA-DR4 ist nur mit dem Auftreten der **seropositiven** (= RF-positiven), insbesondere der Anti-CCP-positiven (Antikörper gegen zyklische zitrullinierte Peptide) **RA** assoziiert, wobei Zigarettenrauchen bei dieser genetischen Prädisposition ein starker exogener Risikofaktor ist.
Bei disponierten Personen kommt es durch noch ungeklärte Auslöser zur Invasion phagozytierender und anderer Immunzellen (v. a. T- und B-Lymphozyten sowie Plasmazellen), die proinflammatorische Zytokine (TNF-α, IL-1, IL-6 u. a.), Matrixmetalloproteinasen und Autoantikörper (z. B. **Rheumafaktor, Anti-CCP-AK**) produzieren. Es kommt zur Aktivierung der Komplementkaskade durch Immunkomplexe und zur Einwanderung von Granulozyten über freigesetzte Chemotaxine, die ihrerseits Entzündungsmediatoren freisetzen und Immunkomplexe phagozytieren (Rhagozyten). Die Zerstörung des Knorpels ist im Wesentlichen auf zwei Faktoren zurückzuführen: zum einen kommt es zur Freisetzung von knorpelaggressiven Enzymen (z. B. Kollagenase, Elastase) und Sauerstoffradikalen aus Granulozyten. Zum anderen führt die Invasion von Typ-A-Synovialzellen und die starke Vaskularisation der Synovialmembran zu deren Transformation in den aggressiv-infiltrativ wachsenden Pannus, der den Knorpel überwächst und zu seiner Unterminierung und Zerstörung führt sowie den Knochen arrodiert.

Die Erkrankung beruht auf einer Invasion von Phagozyten und Lymphozyten in Synovialis und Knorpel mit Zerstörung des Gelenkes. Die entzündete Synovialis (Pannus) infiltriert und zerstört Knorpel und Knochen. Proinflammatorische Zytokine (TNF-α, IL-1, IL-6 u. a.), Matrixmetalloproteinasen, T- und B-Lymphozyten, Autoantikörper **(Rheumafaktor, Anti-CCP-AK)** und Immunkomplexe spielen eine Rolle.

▶ Merke. Beim klassischen Rheumafaktor handelt es sich um IgM-Antikörper, die gegen das Fc-Fragment der IgG gerichtet sind! Rheumafaktoren der IgG- und IgA-Immunglobulinklasse sind seltener und gehören nicht zur Routinediagnostik.

▶ Merke.

Bei der rheumatoiden Vaskulitis handelt es sich um den Typ einer Immunkomplexvaskulitis mit Beteiligung des Rheumafaktors (s. Tab. **M-2.3**).

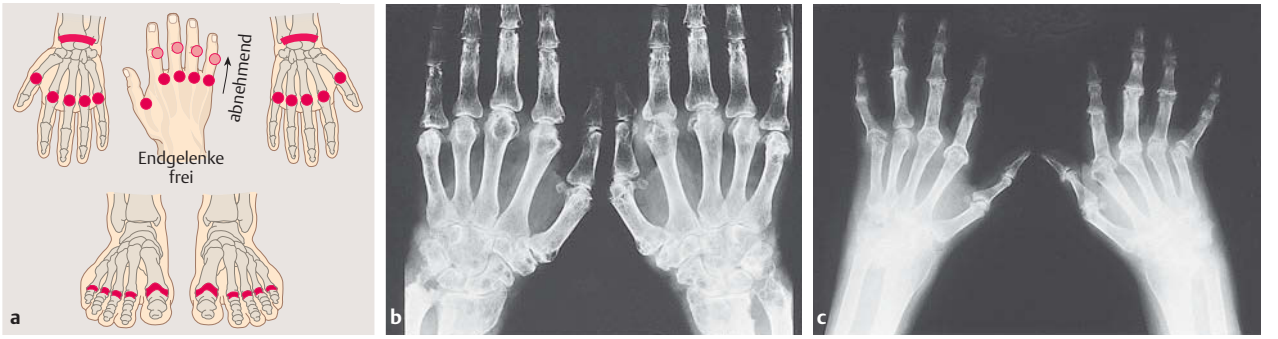
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Neben Allgemeinsymptomen finden sich die für die RA typische **„Morgensteifigkeit“**, Bewegungsschmerz, Tendovaginitis, teigige Schwellung und eine herabgesetzte Griffstärke. Insbesondere die kleinen Finger- oder Zehengelenke (Grundgelenke!), aber auch andere Gelenke, v. a. Hand-, Knie-, Schulter, Fuß- und Hüftgelenke, können betroffen sein (Abb. **N-2.1**). Die HWS-Beteiligung ist selten, kann aber zu gefährlicher Instabilität führen; die untere Wirbelsäule, die Ileosakralfugen und die Fingerendgelenke bleiben von der RA verschont.

Klinik: Die RA beginnt häufig mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schweißneigung und subfebrilen Temperaturen als Hinweis auf die Systemreaktion. Typisch ist die sog. **„Morgensteifigkeit“**, die mehr als 30 min anhaltend v. a. als Steife in Fingern und Füßen empfunden wird und im Laufe des Tages nachlässt. Weiterhin finden sich ein Bewegungsschmerz, eine Tendovaginitis, teigige Schwellung und eine herabgesetzte Griffstärke. Die **Gelenkbeteiligung** beginnt typischerweise zunächst an den kleinen Gelenken der Hände und Füße, vorzugsweise sind die Grundgelenke, weniger die Mittelgelenke und praktisch nie die Endgelenke betroffen (Abb. **N-2.1**). Die Erkrankung ergreift nach und nach auch Knie-, Sprung-, Hüft-, Hand-, Ellenbogen- und Schultergelenke. Seltener sind das Kiefergelenk und die Halswirbelsäule betroffen, das sonstige Achsenskelett ist bei der RA meist krankheitsfrei.

N-2.1 Übliches Befallsmuster der rheumatoiden Arthritis



a **Typisch:** seitengleicher Befall kleiner Gelenke.
b 50-jährige Frau mit seit einem Jahr bestehenden schmerzhaften Gelenkveränderungen und Morgensteifigkeit. Greiffunktion gut erhalten. **Befund:** Rheumatoide Arthritis des Handgelenkes und der Metakarpophalangeal- sowie der Interphalangealgelenke. Ausgeprägte Usurierungen und subchondrale Zystenbildungen in nahezu allen dargestellten Gelenken.
c 60-jährige Frau mit Beschwerden in Hand- und Fußgelenken seit über einem Jahrzehnt. Greiffunktion und Faustschluss erheblich eingeschränkt. **Befund:** Rheumatoide Arthritis mit ausgeprägten Fehlstellungen in den Metakarpophalangealgelenken. Ausbecherung der Basen der Grundphalangen mit Ulnardeviation.

Typisch ist ein **symmetrischer Gelenkbefall**. Die benachbarte Muskulatur ist in den Entzündungsprozess miteinbezogen. Muskelschwäche bis hin zur Atrophie ist die Folge. Im weiteren Verlauf kommt es zu **Fehlstellung** (z. B. Pes planovalgus) und **Funktionseinbußen**. Durch Weichteilschwellung und Kompression des N. medianus im Bereich des Karpaltunnels kann ein **Karpaltunnelsyndrom** entstehen.

Typische Fehlstellungen bei fortgeschrittener RA sind:

- Schwanenhalsfigur: überstrecktes proximales Interphalangealgelenk (PIP), gebeugtes distales Interphalangealgelenk (DIP)
- Knopflochdeformität: gebeugtes PIP, überstrecktes DIP
- Ulnardeviation der Fingergrundgelenke
- Krallen- und/oder Hammerzehen.

► Merke.

Auffallend ist das **symmetrische Befallsmuster** (bevorzugt der Finger- und Handgelenke, wobei die Fingerendgelenke ausgespart bleiben). Die betroffenen Gelenke sind während der akuten Erkrankungsphase („im Schub“) geschwollen, überwärmt und druckschmerzhaft, teilweise auch gerötet. Bei gesteigerter Exsudation finden sich Ergüsse. Die benachbarte Muskulatur ist häufig geschwächt, meist infolge einer Atrophie bei eingeschränktem Gelenkgebrauch (z. B. Daumenballenatrophie). Im weiteren Verlauf kommt es zu **Fehlstellungen** (z. B. Pes planovalgus) und **Funktionseinbußen** mit Beuge- und Streckdefizit, ggf. Auftreten von Sehnenrupturen. Im Extremfall entstehen knöcherne Brücken (Ankylosen). Durch eine Kompression des N. medianus im Bereich des Karpaltunnels kann es infolge der Weichteilschwellung und des fibrotischen Umbaus zur Ausbilung eines **Karpaltunnelsyndroms** kommen.

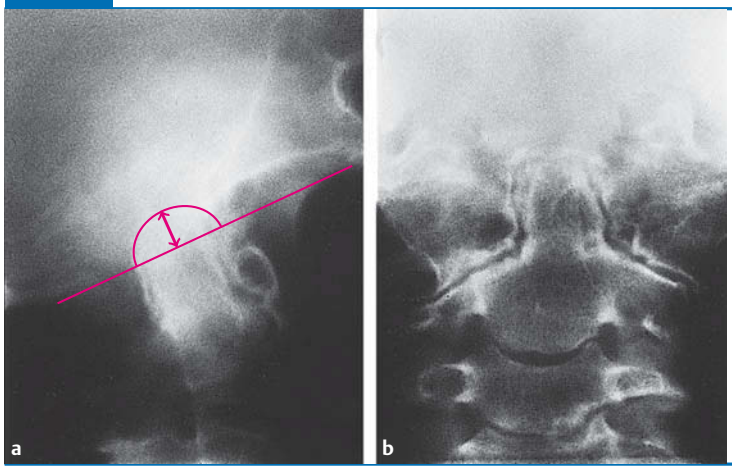
Typische Fehlstellungen im Rahmen der fortgeschrittenen RA sind:

- Schwanenhalsfigur: überstrecktes proximales Interphalangealgelenk (PIP), gebeugtes distales Interphalangealgelenk (DIP)
- Knopflochdeformität: gebeugtes PIP, überstrecktes DIP
- Ulnardeviation der Fingergrundgelenke
- Krallen- und/oder Hammerzehen: Abweichen der Zehen nach lateral und kranial.

► Merke. Bei Befall der Halswirbelsäule kann es zur **atlantoaxialen Subluxation** kommen. Besonders gefährlich ist die rheumatische Arrosion des Dens axis, weil hier eine Überstreckung der HWS (z. B. im Rahmen einer Intubationsnarkose) zum Abriss und damit zur hohen Querschnittslähmung führen kann (Abb. **N-2.2**). Klinisch macht sich eine zervikale Beteiligung durch einen nach okzipital ausstrahlenden Schmerz und neurologische Symptome wie Parästhesien, motorische Störungen der Hände sowie evtl. Inkontinenz bemerkbar. Bei Verdacht auf HWS-Beteiligung sind daher Röntgen- bzw. MRT-Bildgebung und ggf. die chirurgische Stabilisierung erforderlich.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

N-2.2 Rheumatoide Arthritis des Atlantoaxialgelenkes



a, b 55-jähriger Patient mit langjähriger rheumatoider Arthritis, geringfügigen Schmerzen in der HWS und hier nur unwesentlich eingeschränkter Beweglichkeit.
Befund: Rheumatoide Arthritis des Atlantoaxialgelenkes. Pseudobasiläre Impression. Der Dens überragt den vorderen Atlasbogen und reicht bis in das Foramen magnum. Deutliche Arrosionen und Konturunregelmäßigkeiten im Bereich des Dens sowie des Atlantoaxialgelenkes.

Die **extraartikulären Manifestationen** zeigt Tab. **N-2.1**.

Extraartikuläre Manifestationen: Tab. **N-2.1**.

▶ Merke. Besonders gefährlich und lebensbedrohlich ist die seltene nekrotisierende Vaskulitis der malignen RA. Hierbei kann es zu neurogenen Paresen, einer vaskulitischen Myokarditis, Herdenzephalitis, fibrosierenden Alveolitis und zu einer Arteriitis der Koronar- und Hirngefäße mit Gefahr des Herz- bzw. Hirninfarkts kommen.

▶ Merke.

N-2.1 Rheumatoide Arthritis – extraartikuläre Manifestationen

N-2.1

Organ	Erkrankung
retikulohistiozytäres System	▪ Lymphadenopathie ▪ Splenomegalie
Mesenchym (fibrinoide Nekrosen)	▪ „Rheumaknoten“ (Sehnen, Lunge, Herz, Milz, subkutan)
Lunge	▪ Fibrose ▪ Pleuritis[1]
Haut	▪ Atrophie ▪ Ulkus (vaskulitisch) ▪ Erythem
Herz	▪ Peri-, Myokarditis ▪ Amyloidose
Auge	▪ Keratoconjunctivitis sicca ▪ Episkleritis, Skleritis/Skleromalazie
Niere	▪ Amyloidose
Gefäße	▪ rheumatoide Vaskulitis – nicht nekrotisierende Vaskulitis mit Befall der kleinen Endarterien und periungualen Mikronekrosen – nekrotisierende Vaskulitis mit vaskulitischer Purpura, Hautulzera, akrodistal, symmetrische PNP

[1] DD: Methotrexat-Nebenwirkung („MTX-Pneumonitis“)!

Diagnostik: Im Allgemeinen ist die Erkennung einer fortgeschrittenen RA nicht schwierig. Anfangs fehlt es jedoch an zuverlässigen Symptomen. Hier kann nur die Synopsis von Vorgeschichte und körperlichem Befund mit serologischen und apparativen Ergebnissen zur Diagnose führen. Zur **Klassifikation der RA** hat das American College of Rheumatology (ACR) Kriterien formuliert (s. Tab. **N-2.3**).
Nachdem sich die langfristige Prognose der RA entscheidend durch einen möglichst frühzeitigen Therapiebeginn bessern lässt („window of opportunity“), wurden gemeinsam vom europäischen (EULAR) und amerikanischen Rheumatologenverband (ACR) neue Klassifikationskriterien erarbeitet, die auch die frühe RA zuverlässig er-

Diagnostik: Nur die Zusammenschau von Vorgeschichte, körperlichem Befund, serologischen sowie apparativen Ergebnissen führt zur Diagnose. Zur **Klassifikation der RA** siehe Tab. **N-2.3**, Kriterien zur **frühzeitigen Klassifikation der RA** siehe Tab. **N-2.4**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

In Korrelation mit der Krankheitsaktivität finden sich die Entzündungszeichen im Labor wie BSG, CRP und α_2-Globuline erhöht. Bei längerer Vorgeschichte sind Immunglobuline vermehrt, Kupfer erhöht und Eisen erniedrigt. Im Blutbild findet sich eine Entzündungsanämie und evtl. eine Thrombozytose.

fassen. Die Kriterien werden zunehmend auch zur Diagnosefindung eingesetzt, obwohl hierfür eigentlich nicht validiert (Tab. **N-2.4**).

Im **Labor** lassen sich eine beschleunigte BSG, eine α_2-Globulinvermehrung und ein erhöhter Serumspiegel des CRP beobachten (Hinweis auf die Krankheitsaktivität). Bei längerer Vorgeschichte finden sich Gammaglobulinvermehrung, erhöhter Kupfer- und erniedrigter Eisenspiegel im Serum. Die mikrozytäre Entzündungsanämie wird erst nach längerfristiger IL-6-Erhöhung via Hepcidin induziert, während die ebenfalls IL-6-abhängige Thrombozytose und leichte Leukozytose kurzfristig reagieren. Andere Ursachen für die Gelenkaffektion (z. B. Gicht [Hyperurikämie], Hämochromatose [Serumferritin und Eisen-Transferrin-Sättigung erhöht]) müssen ausgeschlossen werden. Die molekularbiologische Bestimmung des **„shared epitope“** (S. 1357) (HLA-DRB1*0401, *0404, *0408) dient der Prognoseeinschätzung, erfolgt jedoch nicht routinemäßig.

Klassische Parameter sind die sog. **„Rheumafaktoren“ (RF)**, Autoantikörper **gegen den Fc-Teil** des IgG-Moleküls. Der RF ist wenig spezifisch, da er auch bei Infektionen und systemischen Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenosen) sowie niedrigtitrig mit zunehmendem Alter auch bei Gesunden nachweisbar ist (Tab. **N-2.2**). Zuverlässigste serologische Marker sind Autoantikörper **gegen zyklisch zitrullinierte Peptide (Anti-CCP, ACPA)**, die wie der RF bei ca. 75 % der RA-Patienten positiv sind, aber eine wesentlich höhere Spezifität (≥ 90 %) besitzen.

Die **immunologische Labordiagnostik** dient der Charakterisierung der Gelenkerkrankung. Klassischer Parameter der RA sind Autoantikörper gegen Immunglobuline, speziell **gegen den Fc-Teil** des menschlichen IgG (sog. **„Rheumafaktoren“**, RF). Sie finden sich allerdings nur bei ca. **75 %** dieser Patienten (= RF-positive, sog. seropositive RA). Der Rheumafaktor ist kein spezifischer Marker für die RA, da er auch bei anderen Autoimmunopathien und Infektionen (z. B. chronische Hepatitis, septische Endokarditis) und – allerdings niedrigtitrig – bei Gesunden in einem niedrigen Prozentsatz, zunehmend mit dem Alter, nachweisbar ist (Tab. **N-2.2**). Die zuverlässigsten serologischen Marker sind Autoantikörper **gegen zyklische zitrullinierte Peptide** (**Anti-CCP** oder **ACPA**), die bereits bei > 50 % der Erkrankten in der Frühphase nachweisbar sind, zum Teil sogar schon Jahre vor Krankheitsmanifestation. ACPA finden sich ähnlich häufig wie der RF bei der RA (ca. **75 %**), sind allerdings **sehr viel spezifischer** (Spezifität ≥ 90 %).

► Merke.

► Merke. Bei Nachweis von RF oder ACPA, die meist zusammen auftreten, spricht man von **seropositiver bzw. ACPA-positiver RA**. Die übrigen Fälle werden als **seronegative RA** bezeichnet, die sich durch eine bessere Prognose, aber etwas schlechteres Ansprechen auf Methotrexat und B-Zell-Depletion auszeichnen.

N-2.2 Vorkommen der Rheumafaktoren der IgM-Klasse

Immunkrankheiten		chronische Infektionskrankheiten	
rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis)	75 %	Leishmaniosis	70 %
Sjögren-Syndrom	60 %	Lepra	20 %
Mischkollagenose (MCTD)	40 %	Endokarditis	20 %
SLE	30 %	**sonstige**	
autoimmune Hepatitis	40 %	Gesunde mit zunehmendem Alter	0–30 %
Sarkoidose	15 %		

Die **Synovialanalyse** dient insbesondere der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Gelenkerkrankungen (v. a. septische Arthritis, Kristallarthropathie).

Die **Analyse der Synovialflüssigkeit** mit Charakterisierung von Immunparametern im Gelenkerguss sowie die **Histologie** von Synovia- oder Knorpelbiopsaten dienen in erster Linie der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung (v. a. septische Arthritis und Kristallarthropathie).

► Merke.

► Merke. In der Synovialanalyse lassen sich ein steriler Erguss, eine erhöhte Zellzahl (2000–60 000 Zellen/µl, Überwiegen der Granulozyten, Leukozytenverteilung etwa wie im Blut, abhängig von der Aktivität), Komplementfaktoren, Rheumafaktor und Rhagozyten nachweisen. Der typische histologische Befund einer rheumatischen Synovialitis sind palisadenförmige, mehrschichtige Epithelien der Synovialis (Pannus).

Die apparative Diagnostik stützt sich im Wesentlichen neben der Arthrosonografie auf das **Röntgenbild**. Im Frühstadium zeigen sich hier eine gelenknahe Osteoporose und eine periartikuläre Weichteilschwellung. Im Laufe der Zeit kommt es zu **Destruktion von Knorpel und Knochen**, Arrosionen, Usuren und Zystchen.

Die apparative Diagnostik stützt sich vorwiegend auf die Arthrosonografie und das **Röntgenbild**. Im Frühstadium zeigen sich eine Zerstörung der Grenzlamelle des Knochens und eine gelenknahe Osteoporose mit periartikulärer Weichteilschwellung. Bei einem aktiven Prozess kommt es nach einigen Monaten zu einer **Destruktion von Knorpel und Knochen**. Der Gelenkspalt wird durch den Abbau des Knorpels inkongruent und schmäler, es treten ossäre Arrosionen, Usuren und Zystchen auf. Im Endstadium kommt es bei teleskopartigen Veränderungen zu monströsen Verformungen und Ankylosen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mit der **Arthrosonografie** können rasch und ohne Belastung für den Patienten Ergussbildung und Synovitis bzw. Wucherungen der Gelenkinnenhaut (Pannus) nachgewiesen werden; zudem lassen sich Erosionen und Usuren gut zugänglicher Gelenke deutlich früher als im Röntgenbild erfassen. Die Power-Doppler-Funktion erlaubt den Nachweis der vermehrten Durchblutung bei Entzündungsaktivität.
Die **MRT** kann nicht nur Knorpelschäden und das entzündungsbedingte Knochenmarködem noch vor dem Auftreten knöcherner Läsionen darstellen, sondern mit Kontrastmittel auch das Ausmaß der Entzündung erfassen. Auch die ^{99m}Technetium-Szintigrafie zeigt schon frühzeitig eine Mehranreicherung von Radionukliden im entzündeten Gelenk. Wegen der geringen Spezifität und der Strahlenbelastung ist sie jedoch nur noch ausnahmsweise indiziert. **CT** und MRT werden bei Spezialfragen, wie z. B. der Beurteilung der atlantoaxialen Arthritis, eingesetzt. Weitere Untersuchungen (Lungenfunktion, Rö-Thorax, HR-CT, Nervenleitgeschwindigkeit) dienen dem Nachweis extraartikulärer Organmanifestationen.

Mit der **Arthrosonografie** lassen sich Ergussbildung, Synovitis, Erosionen und Usuren nachweisen. Mit der Power-Doppler-Funktion kann die vermehrte Durchblutung bei aktiver Entzündung erfasst werden.

Die **MRT** mit Kontrastmittel stellt Früh- und Weichteilveränderungen inklusive Knorpel sowie entzündete Areale dar. **CT** und MRT sind zur Beurteilung einer atlantoaxialen Arthritis geeignet. Weitere Untersuchungen wie Lungenfunktion und Nervenleitgeschwindigkeit dienen dem Nachweis extraartikulärer Schäden.

N-2.3 Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis (von der Amerikanischen Rheumagesellschaft (ACR-Kriterien 1987)

Kriterium	Definition
1. Morgensteifigkeit	mindestens für 1 Stunde
2. Arthritis an 3 oder mehr Gelenkgruppen	Zumindest an 3 Gelenkgruppen gleichzeitig Schwellung des Bindegewebes oder Erguss (von einem Arzt beobachtet). Die 14 in Betracht kommenden Gruppen sind jeweils links oder rechts: Handgelenk, Ellenbogen, Knie, Sprunggelenke, PIP, MCP, MTP.
3. Arthritis der Hand (PIP, MCP, Carpus)	Weichteilschwellung oder Erguss innerhalb der genannten Gruppen (von einem Arzt beobachtet).
4. symmetrische Arthritis	Gleichzeitige Beteiligung entsprechender Bereiche (wie in 2. bezeichnet) beidseits. PIP, MCP und MTP brauchen nicht absolut symmetrisch befallen zu sein.
5. Rheumaknoten	subkutane Knoten über gelenknahen Knochenvorsprüngen an den Streckseiten
6. Rheumafaktoren im Serum	Nachweis von Rheumafaktoren im Serum in abnorm hohem Titer mittels beliebiger Methode, sofern sie bei einem gesunden Kollektiv in weniger als 5 % positive Ergebnisse erbringt.
7. Röntgenveränderungen	Für eine rheumatoide Arthritis typische Röntgenveränderungen an Hand und Handgelenk mit Erosionen oder gelenknaher Knochenentkalkung.

Eine rheumatoide Arthritis ist anzunehmen, wenn mindestens 4 der 7 Kriterien erfüllt sind, wobei die klinischen Erscheinungen (1.–4.) wenigstens 6 Wochen vorliegen müssen.

PIP = Proximales Interphalangealgelenk, MCP = Metakarpophalangealgelenk, MTP = Metatarsophalangealgelenk

N-2.4 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien, geeignet auch zur (Früh-)Diagnose der RA*

Arthritis**	Serologie	Akut-Phase-Antwort	Symptomdauer	Punkte
1 großes Gelenk	RF *und* Anti-CCP-AK negativ	CRP *und* BSG normal	< 6 Wochen	0
2–10 große Gelenke		CRP *oder* BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1–3 kleine Gelenke (mit oder ohne große Gelenke)	RF *oder* Anti-CCP-AK schwach positiv			2
4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne große Gelenke)	RF *oder* Anti-CCP-AK deutlich positiv			3
> 10 Gelenke, mindestens 1 kleines Gelenk				5

*Anzuwenden auf Patienten mit mindestens 1 Gelenk mit definitiver klinischer Synovitis, die nicht durch eine andere Krankheit erklärt ist. Mindestens 6 Punkte sind für die Klassifikation als RA erforderlich.
** Der höchste Punktwert innerhalb einer Domäne zählt (z. B. Patient mit 3 großen und 5 kleinen betroffenen Gelenken erhält 3 Punkte).

Therapie:

Therapie:

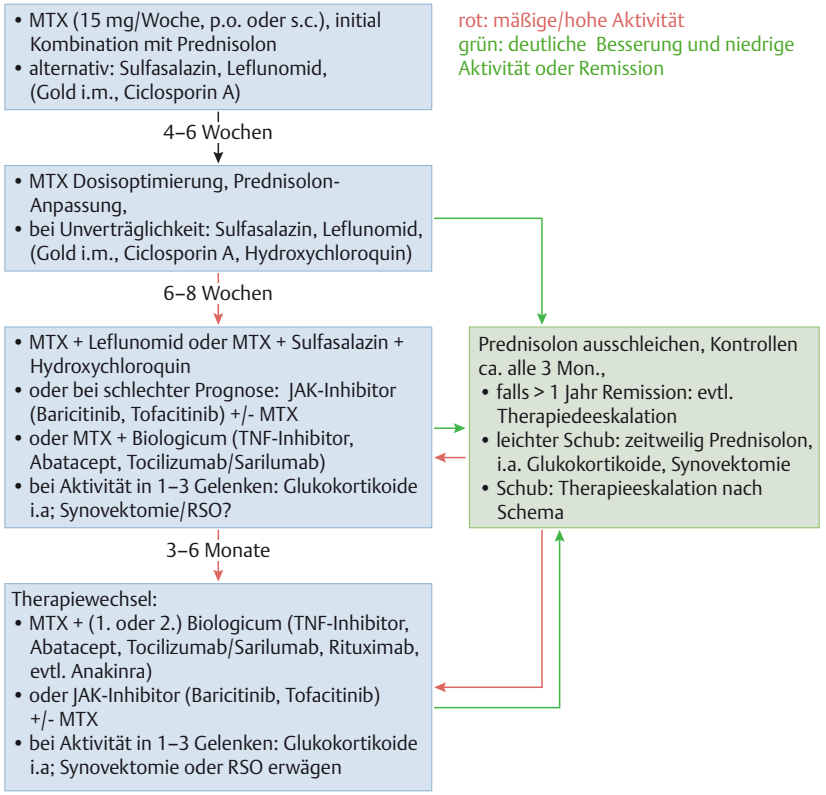
▶ Merke. Es gibt keine kausale Therapie der RA! Ziel ist es, die Entzündung zu unterdrücken und den Entzündungsprozess möglichst zu stoppen, um eine (weitere) Gelenkzerstörung zu vermeiden. Wichtig ist es, mit einer effizienten Therapie sofort nach möglichst früher Diagnosestellung zu beginnen, da die RA gerade in den ersten Jahren besonders aggressiv verläuft und die frühzeitige konsequente Behandlung die Prognose entscheidend bessert („window of opportunity"). Eine Remission, zumindest aber eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, gelingt heute zunehmend häufiger bei rechtzeitiger Therapie und Dank Biologika.

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-2.3 Therapiealgorithmus für die Rheumatoide Arthritis



Die Therapie der RA erfolgt nach einem Stufenschema. Ziel ist die Remission der RA. Die Krankheitsaktivität wird in regelmäßigen Abständen gemessen, z. B. mithilfe des **DAS 28**, und die Therapie entsprechend angepasst. Die sog. **Basistherapeutika** (Disease-modifying antirheumatic Drugs = DMARD) sollen den destruierenden Gelenkprozess aufhalten, zumindest verlangsamen. **Biologika** haben die Behandlung der RA entscheidend verbessert, sie werden eingesetzt, wenn mit konventionellen DMARDs keine Remission erreicht wird (Tab. **N-2.5**).

Die Therapie der RA (Abb. **N-2.3**) hat die Remission zum Ziel, zumindest sollte eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden. Die Krankheitsaktivität wird mithilfe eines Scores regelmäßig erfasst, um die Therapie anzupassen. Zumeist wird der **DAS 28** (Disease Activity Score 28) verwendet, in dessen Berechnung Schmerz und Schwellung von 28 Indikatorgelenken eingehen, ferner die BSG und die vom Patienten auf einer visuellen Analogskala eingeschätzte Krankheitsaktivität.

Die Behandlung basiert auf einem Stufenkonzept. Vor gesicherter Diagnose wird die Entzündung im Gelenk symptomatisch mit **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (NSAR), ggf. in Kombination mit **Glukokortikoiden**, behandelt. Diese werden so lange eingesetzt, bis die sog. **Basistherapeutika** (Disease-modifying antirheumatic Drugs = DMARD) greifen (Tab. **N-2.5**). Dies ist i.d.R nach 2–3 Monaten der Fall. DMARDs sind in der Lage, den destruierenden Gelenkprozess zu verlangsamen und ggf. aufzuhalten. Ihr Einsatz erfolgt aktivitätsadaptiert. In der Regel wird mit einer Monotherapie begonnen. Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin (bekannt aus der Malariatherapie) werden in der Monotherapie praktisch nur bei sehr leichten Verläufen einer seronegativen RA mit Nachweis von ANA eingesetzt. Wegen des höheren Nebenwirkungsrisikos werden Gold-Verbindungen nur noch selten verwendet. Bei **aktivem Krankheitsbeginn** sind Methotrexat (MTX), bei Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz auch Leflunomid oder Sulfasalazin Mittel der Wahl. MTX wird einmal wöchentlich oral oder subkutan verabreicht, zur raschen Symptomkontrolle anfangs oft in Kombination mit einer niedrig (< 7,5 mg Prednisolonäquivalent) bis mittelhoch dosierten (≥ 7,5 mg bis < 0,5 mg/kg KG Prednisolonäquivalent) Glukokortikoidtherapie, die bei Wirkungseintritt des MTX (meist nach ca. 6–12 Wochen) schrittweise reduziert und zumeist ausgeschlichen werden kann.

► Merke.

► Merke. Ca. 24 h nach Gabe des Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX) werden 5–10 mg **Folsäure** verabreicht, da hierdurch das Nebenwirkungsspektrum deutlich herabgesetzt wird.

Liegen bei dem Patienten ungünstige Prognosefaktoren vor oder zeigt **MTX** allein keine ausreichende Wirkung, wird es entweder in Kombination mit **Leflunomid** oder **Hydroxychloroquin** und **Sulfasalazin** gegeben oder zusammen mit einem **Biologikum**, insbesondere, we

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

fig ist bzw. ungünstige Prognosefaktoren wie frühe Erosivität und hohe CCP-Ak/RF vorliegen (Tab. **N-2.5**). Schwere systemische Manifestationen (v. a. die rheumatoide Vaskulitis), werden in der Regel mit **Cyclophosphamid** behandelt.

Glukortikoide werden mittelhoch bis hochdosiert passager bei **akuten Schüben** der Gelenkentzündung sowie bei systemischer Organbeteiligung gegeben. Mit Nachlassen des akuten Entzündungsgeschehens bzw. Greifen der parallel begonnenen/erhöhten (steroideinsparenden) Basistherapie wird die Glukokortikoiddosis unter die Cushing-Schwellendosis von 7,5 mg Prednisolon pro Tag (Einnahme frühmorgens) gesenkt. 1–3 mg Prednisolon/d wirken in vielen Fällen gut und können, falls erforderlich, auch als Dauertherapie eingesetzt werden. Ein gegen 22 Uhr einzunehmendes Prednisonpräparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (MR Prednison [Lodotra®] um ca. 2 Uhr) ermöglicht eine deutlich reduzierte Morgensteifigkeit beim Aufstehen. Jede Glukokortikoidtherapie sollte von einer **Osteoporoseprophylaxe** begleitet werden, bei normaler Ausgangsknochendichte genügen 1000 I.E. Vitamin D_3 und Kalzium (Gesamtkalziumaufnahme pro Tag ca. 1 g). Blutzuckerspiegel und – bei längerer Therapie – auch Blutdruck und Augeninnendruck müssen kontrolliert werden. Prednisolondosierungen über 7,5 mg/d wirken ausgeprägt immunsuppressiv, bei einer Dosis > 15 mg/d über mehr als 2 Monate sollte eine Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii mit Cotrimoxazol (3-mal pro Woche) erwogen werden.

N-2.5 Medikamentöses Spektrum zur Therapie der rheumatoiden Arthritis

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	beachte
NSAR (als Substanzgruppe)	je nach Präparat	▪ gastrointestinal: Magenschmerzen, Ulzera ▪ pseudoallergische Reaktionen („Analgetikaasthma“) ▪ ZNS: Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit ▪ renal: Natrium- und Wasserretention, ANV ▪ COX-II-Inhibitoren u. NSAR (außer ASS und Naproxen): erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	das Risiko für Nebenwirkungen des GI-Trakts ist besonders hoch bei: ▪ gleichzeitiger Steroideinnahme ▪ Ulkusanamnese ▪ Prophylaxe: PPI ▪ renal: v. a. bei Herzinsuffizienz oder NAST
Glukokortikoide	Low-Dose: 2,5–5 mg/d oral im Schub: kurzzeitig 1 mg/kg KG/d oral	s. hierzu Tab. **H-4.3**	langfristig unterhalb der Cushing-Schwelle (7,5 mg/d) bleiben, möglichst < 5 mg/d
Sulfasalazin (z. B. Azulfidine RA)	2–3 g/d oral	▪ häufig: gastrointestinal, Kopfschmerzen, Hautallergien ▪ selten: Knochenmarkdepression	reversible Azoospermie
Hydroxychloroquin (Quensyl)	200–400 mg/d oral	Sehstörungen durch Einlagerung in Kornea und Retina, Myopathie, zentralnervöse Störungen	regelmäßige augenärztliche Kontrollen inklusive einer optischen Kohärenztomografie oder eines Elektroretinogramms vor und unter Therapie obligat!
Auranofin Natriumaurothiomalat (Goldverbindungen)	6 mg/d oral i. m.	Dermatitis, Nierenschädigung, Knochenmarkdepression	nach jahrelanger Goldbehandlung typisches schillerndes Hautkolorit
Methotrexat (MTX)	7,5–25 mg/1 × pro Woche p. o., s. c. oder i. v.	gastrointestinale Störungen, Knochenmarkdepression, Mukositis, interstitielle Pneumonie (selten), Leberenzymerhöhung, Nierenschädigung, Alopezie, Teratogenität	keine gleichzeitige Gabe von anderen Folsäureantagonisten → Knochenmarkschädigung 24 Stunden nach MTX-Gabe Substitution von Folsäure (reduziert die NW), keine Einnahme von NSAR am MTX-Tag
Ciclosporin A	2–5 mg/kg KG/d oral	Hypertonie, Nierenschädigung	regelmäßige Kontrollen von RR und S-Kreatinin. Cave: Anstieg des S-Krea von 30 % im Vergleich zum Ausgangswert zwingt zu Dosisreduktion, auch wenn noch im Normbereich.
Cyclophosphamid (Endoxan)	2 mg/kg KG/d oral	Knochenmarkdepression, hämorrhagische Zystitis, kanzerogen (v. a. erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko), Ovarialinsuffizienz/Infertilität, Teratogenität	Zystitisprophylaxe mit Uromitexan (Mesna)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-2.5 Medikamentöses Spektrum zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (Fortsetzung)

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	beachte
Azathioprin	2–3 mg/kg KG/d oral (Dauertherapie: 1–2 mg/kg KG/d)	Knochenmarkdepression, Cholestase, Leberschädigung	nicht mit Allopurinol oder Febuxostat kombinieren, falls erforderlich Dosisreduktion von Azathioprin auf ca. 25 % erhöhte Toxizität bei bestimmten Polymorphismen der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)
Leflunomid (Arava)	20 mg/d oral	hepatotoxisch, Hypertonie, interstitielle Pneumonie, Teratogenität	lange HWZ, falls erforderlich mit Cholestyramin ausleiten
Baricitinib (Olumiant) (Januskinase-Inhibitor)	1 × 5 mg/d	Knochenmarkdepression, Anstieg des LDL- u. HDL-Cholesterins, Herpes-zoster-Reaktivierungen	vor Therapie: Testung auf Tuberkulose, Hepatitis B u. C; kontraindiziert bei höhergradiger Leber- u. Niereninsuffizienz. Blutbild mit Diff-BB vor Therapie
Tofacitinib (Xeljanz) (Januskinase-Inhibitor)	2 × 5 mg/d	Knochenmarkdepression, Hepatotoxizität, Exanthem, Anstieg des LDL- u. HDL-Cholesterins, Herpes-zoster-Reaktivierungen	vor Therapie: Testung auf Tuberkulose, Hepatitis B u. C; Divertikulitis? Leberfunktion? Kontraindiziert bei Leberinsuffizienz, höhergradiger Niereninsuffizienz. Blutbild mit Diff-BB vor Therapie. Metabolisierung über CYP3A4
Biologika (antagonisieren zumeist Zytokine)			vor Therapiebeginn Ausschluss von Tbc (Interferon-γ-Freisetzungstest oder Hauttest, Röntgen-Thorax) und Hepatitis B und C
▪ TNF-α-Antagonisten:			
▪ **Adalimumab** (Humira)	40 mg s. c.; Einzeldosis alle 2 Wochen	Infektionen (v. a. erhöhte Gefahr einer Tbc-Reaktivierung, v. a. bei TNF-α-Antagonisten) Onkogenität und Teratogenität noch nicht abschließend bewertet, aber Risiko sicherlich gering; Hautkrebs leicht gehäuft bei TNF-α-Antagonisten, Certolizumab besitzt keinen Fc-Teil und geht daher fast nicht in den fetalen Kreislauf über, daher in der Schwangerschaft relativ sicher	
▪ **Certolizumab** (Cimzia)	initial 400 mg alle 2 Wochen, nach 4 Wochen 200 mg alle 2 Wochen		
▪ **Etanercept** (Enbrel, Benepali)	2 × 25 mg/Woche oder 1 × 50 mg/Woche s. c.		
▪ **Golimumab** (Simponi)	50 mg/Monat s. c.		
▪ **Infliximab** (Remicade, Remsima)	3,5–7,5 mg/kg KG i. v. Woche 0, 2 und 6, danach alle 6–8 Wochen		
▪ IL-1-Rezeptor-Antagonist: **Anakinra** (Kineret)	100 mg/d s. c.		
▪ IL-6-Rezeptor-Antagonisten:			
▪ **Tocilizumab** (RoActemra)	8 mg/kg alle 4 Wochen i. v. oder 162 mg/Woche s. c.		Cave: CRP und Leukozytose bei Infektionen verzögert und vermindert
▪ **Sarilumab** (Kevzara)	200 mg alle 2 Wochen s. c.		
▪ T-Zell-Kostimulationsblocker (CTLA-4-Ig): **Abatacept** (Orenica)	750 mg i. v. (bei 60–100 kg KG), zu Therapiebeginn 3 x alle 2 Wochen, dann alle 4 Wochen oder 125 mg/Woche s. c.		
▪ Anti-CD20-Antikörper (B-Zell-Depletion): **Rituximab** (MabThera)	2 × 1000 mg Einzeldosis, als intravenöse Infusion im Abstand von ca. 2 Wochen, dann ca. halbjährliche Wiederholung	Infusionsreaktionen, Hepatitis-B-Reaktivierung, sehr selten: progressive multifokale Leukenzephalopathie	bei Z. n. Hepatitis B engmaschiges Monitoring u. ggf. Lamivudine Prämedikation: 100 mg Methylprednisolon, Antihistaminika; Cave: Infusionsreaktion

Lokale Pharmakotherapie: Im akuten Stadium können Glukokortikoide oder auch Radionuklide (Radiosynoviorthese) direkt ins Gelenk injiziert werden. Eine frühzeitige Synovektomie kann indiziert sein.

Eine **lokale Pharmakotherapie** ist in Form kutaner und intraartikulärer Applikation von Glukokortikoiden (meist als Kristallsuspension) möglich. Absolut steriles Vorgehen ist obligat, da sonst die Gefahr einer iatrogenen, infektösen Arhritis besteht! Einen Sonderfall stellt die Radiosynoviorthese dar. Hierbei werden Radionuklide (Yttrium, Rhenium) in das entzündete Gelenk injiziert, damit es zu einer Verödung der Synovialis kommt. Eine frühzeitige, häufig mimimal-invasiv durchgeführte Synovektomie kann die entzündliche Gelenkzerstörung günstig beeinflussen. Besonders bei älteren Patienten werden nach der Synovektomie verbliebene Synoviareste mithilfe der Radiosynovi

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Physikalische und **physiotherapeutische** Maßnahmen sind unerlässlich. Hierzu gehören: Kryo-, Bewegungs- und Ergotherapie. Gerade bei chronischen Verlaufsformen muss man Gelenke, Bandapparat und Muskulatur beüben. Kälte durch Umschläge, Packungen oder sublimierende Kohlensäure hemmen die Entzündungsaktivität. Im akuten Schub ist auf eine funktionsgerechte Stellung der Gelenke in Ruheposition zu achten, um sekundäre Fehlstellungen und Kontrakturen zu vermeiden. Die Ergotherapie kann durch z. T. individuell angefertigte Hilfsmittel sowie das Zeigen von Tricks die Bewältigung der täglichen Aufgaben erheblich erleichtern.
Jeder Patient mit RA muss umfassend betreut werden. Dazu gehört die **orthopädische Überwachung** zur Erkennung besonderer Gefahren wie Sehnenabriss oder Gelenkluxation und zur Korrektur essenzieller Defekte u. U. durch Gelenkersatz oder Lösung der Kompression bei Tunnelsyndromen. Weiterhin ist eine **psychosoziale Führung bei Schwierigkeiten in Schule, Beruf und Familie** erforderlich.

Prognose: In einigen Fällen ist der Verlauf blande und kann nach einigen Schüben vollkommen remittieren. Häufiger ist ein chronisch-progredienter Verlauf mit abwechselnden akuten Schüben und Remissionsphasen. Prognostisch ungünstig sind ein multiartikulärer Befall, die Entwicklung einer rheumatoiden Vaskulitis, ein hochtitriger Rheumafaktor und/oder CCP-Antikörper, stark erhöhte Entzündungsparameter, der molekularbiologische Nachweis des „shared epitope“ und besonders der frühzeitige radiologische Nachweis von Erosionen und Usuren. Eine frühzeitige und aggressive Therapie unter Einschluss der Biologika ermöglicht zunehmend, eine Krankheitsremission der RA zu erreichen. Hierdurch wird auch die kardiovaskulär bedingte, reduzierte Lebenserwartung weitgehend normalisiert.

Physikalische Therapie umfasst v. a. die Kälteanwendung. Die **Physiotherapie (krankengymnastische Übungsbehandlung)** beinhaltet aktive und passive Gelenkübungen zum Erhalt der Gelenkfunktion. Um Fehlstellungen zu vermeiden, ist auf eine funktionsgerechte Stellung der Gelenke zu achten. Die Ergotherapie zeigt Hilfsmittel und Tricks, die eine Erledigung der täglichen Aufgaben erheblich erleichtern.
Eine umfassende Betreuung beinhaltet zudem die **orthopädische Überwachung** bzw. Behandlung sowie **psychosoziale Führung in Familie, Schule** und **Beruf.**

Prognose: Akute Schübe und Remissionsphasen können sich abwechseln. Insgesamt zeigt die RA unbehandelt fast immer einen chronisch-progredienten Verlauf mit häufiger Invalidisierung. Eine frühzeitige und aggressive Therapie ermöglicht zunehmend, eine Remission zu erreichen, wodurch sich auch die kardiovaskulär bedingte Übersterblichkeit weitgehend normalisiert.

2.1.1 Sonderformen der rheumatoiden Arthritis

Hinsichtlich extraartikulärer Symptome und Verlauf gibt es einige definierte Sonderformen der RA (Tab. **N-2.6**). Die **Therapie** dieser Erkrankungen entspricht im Wesentlichen der bei RA. Wegen des allgemein schwereren Verlaufs muss hier oftmals auf eine stärkere Immunsuppression zurückgegriffen werden (v. a. problematisch bei Morbus Felty wegen der Abwehrschwäche). Die **Prognose** ist bezüglich eintretender Gelenkveränderungen wie auch der Lebenserwartung deutlich schlechter als die der typischen RA.

2.1.1 Sonderformen der rheumatoiden Arthritis

Siehe Tab. **N-2.6**. Die **Therapie** entspricht im Wesentlichen der bei RA, bei jedoch schlechterer Prognose.

N-2.6 Sonderformen der rheumatoiden Arthritis

Sonderform	Charakteristika
Sonderformen mit starker extraartikulärer Beteiligung	
Still-Syndrom ▪ bei Jugendlichen ▪ seltener bei Erwachsenen („adultes“ Still-Syndrom)	▪ Polyarthritis in Kombination mit starker Systemreaktion: Fieberschübe (> 39 °C); stammbetontes, kleinfleckiges, lachsfarbenes, flüchtiges Exanthem; Halsschmerzen, Polyserositis (Pleura, Perikard), Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie ▪ Labor: Leukozytose; BSG, CRP, löslicher IL-2-Rezeptor und Ferritin stark erhöht, Transaminasen in 50 % erhöht; Anti-CCP und Rheumafaktor negativ, ANA/ANCA-negativ
Morbus Felty	▪ typische Trias: seropositive Arthritis, Splenomegalie, Granulozytopenie ▪ weitere Manifestationen: Fieber, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Polyserositis, leukopeniebedingte Infektanfälligkeit ▪ Labor: positiver Rheumafaktor, granulozytenspezifische ANA, pANCA, Antikörper gegen G-CSF
Sonderformen mit atypischem Verlauf	
Late-Onset-RA (LORA)	▪ Epidemiologie: Beginn der RA nach dem 60. Lebensjahr (häufig akut); m : w = 1 : 1 ▪ Klinik: mono- oder oligoartikulär, häufig im Schulterbereich, häufig aggressiver Verlauf ▪ wichtigste DD: aktivierte Arthrose, Polymyalgia rheumatica
maligne RA	▪ Klinik: rasch progrediente Gelenkzerstörung, rheumatoide Vaskulitis (Neuritis, Hautulzera, akrale Gangrän) ▪ Labor: stark erhöhte Entzündungsparameter, hochtitriger Rheumafaktor
juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	
▪ systemische JIA (Still-Syndrom)	▪ s. adultes Still-Syndrom
▪ seronegative JIA	▪ v. a. bei Mädchen, rheumafaktornegativ, häufig Spontanheilung
▪ seropositive JIA	▪ rheumafaktorpositiv, verläuft wie RA des Erwachsenen, geht i. d. R. in diese über
▪ frühkindliche Oligoarthritis (Typ I)	▪ v. a. Mädchen („Kleinmädchenform“), bis 4 Gelenke befallen, häufig chronische Iridozyklitis mit Gefahr der Erblindung, rheumafaktornegativ, ANA-positiv (75 %)
▪ spätkindliche Oligoarthritis (Typ II)	▪ v. a. Jungen, HLA-B27-positiv (75 %), rheumafaktornegativ, Übergang in Spondyloarthritiden (S. 1366) möglich

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.2 Spondyloarthritiden (SpA)

▶ Definition.

▶ Definition. Gruppe chronisch-entzündlicher Systemerkrankungen mit entzündlichem Befall des **Achsenskeletts**, Assoziation mit dem immungenetischen Marker HLA-B27 als Ausdruck der genetischen Disposition und Fehlen des Rheumafaktors sowie von ANA (= seronegative SpA).

Ätiopathogenese: Genetische Disposition (HLA-B27-Antigen) und infektiöse Auslöser. Der Ansatzbereich von Sehnen, Bändern und Aponeurosen ist der primäre Ort der Entzündung (Enthesitis).

Ätiopathogenese: Angenommen wird ein Zusammenspiel zwischen genetischer Disposition (HLA-B27-Antigen) und infektiösen Auslösern. Der Ansatzbereich von Sehnen, Bändern und Aponeurosen erscheint als der primäre Ort der Entzündung (Enthesitis), nicht wie bei der RA das Synovium.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine besonders enge Assoziation besteht zwischen **HLA-B27** und dem **klinischen Bild** der Spondyloarthritis. Während bei Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis ohne Achsenskelettbeteiligung dieser genetische Marker nicht gehäuft vorhanden ist, weisen ihn Patienten mit einer Sakroiliitis oder Spondyloarthritis in den meisten Fällen auf.

Leitsymptome:
- entzündlicher Rückenschmerz (Spondyloarthritis, Sakroiliitis)
- asymmetrische Oligoarthritis
- Daktylitis
- Enthesitiden
- extraartikuläre Manifestationen (Auge, Haut/Nägel).

Leitsymptome:
- entzündlicher Rückenschmerz aufgrund Spondyloarthritis und/oder Sakroiliitis
- asymmetrische Oligoarthritis (v. a. der unteren Extremität)
- Daktylitis („Wurstfinger/-zehe", Entzündung eines ganzen Fingers/Zehs)
- Enthesitiden (Entzündungen der Sehnenansätze)
- extraartikuläre Manifestationen: Augen (typischerweise als Iritis bzw. Iridozyklitis), Haut/Nägel (Psoriasis, psoriatische Nagelveränderungen, Balanitis circinata, Keratoderma blenorrhagicum).

Klassifikationskriterien: s. Tab. **N-2.7**.

Klassifikationskriterien: Die europäischen Klassifikationskriterien wurden für klinische Studien entwickelt, geben aber auch im Alltag Orientierung bei der Diagnose einer SpA (Tab. **N-2.7**). Zur Klassifikation als SpA muss eines der beiden Kriterien aus der Kategorie 1 und eines der Kriterien aus Kategorie 2 erfüllt sein. Eine Ausnahme besteht bei Nachweis einer bilateralen Sakroiliitis, da ihr alleiniger Nachweis zur Klassifikation als SpA ausreicht.

▶ Merke.

▶ Merke. Charakteristika des **entzündlichen Rückenschmerzes** sind:
- Besserung bei Bewegung, nicht in Ruhe; schmerzbedingtes Aufwachen in der 2. Nachthälfte, Morgensteifigkeit ≥ 30 Minuten, Beginn < 40. Lebensjahr, Dauer > 3 Monate

Radiologische Zeichen der Sakroiliitis sind:
- Destruktionen, subchondrale Sklerosierung, verwaschener Gelenkspalt, Ankylosierung (sog. „buntes Bild")

☰ N-2.7

☰ N-2.7 **Europäische Klassifikationskriterien für die SpA**

Kategorie	Kriterien
1	▪ entzündlicher Rückenschmerz ▪ asymmetrische Arthritis (v. a. an der unteren Extremität)
2	▪ positive Familienanamnese ▪ Psoriasis (auch anamnestisch) ▪ chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa) ▪ Enthesiopathien ▪ radiologischer Nachweis einer Sakroiliitis

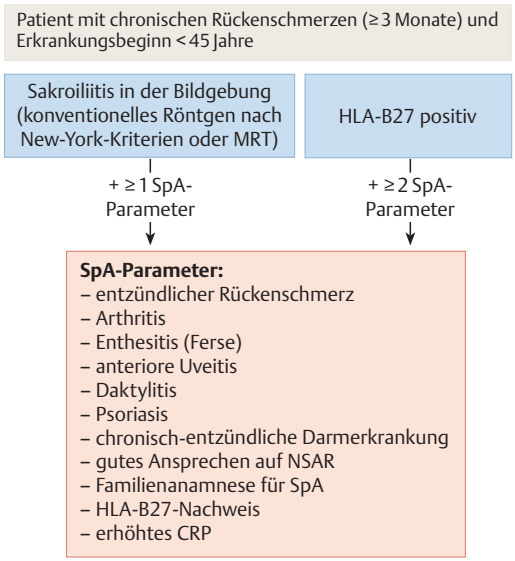
Die **ASAS-Kriterien** zur Klassifikation der axialen Spondyloarthritis erlauben auch den Studieneinschluss von Patienten ohne röntgenologisch sichtbare Sakroiliitis (Abb. **N-2.4**).

Die **ASAS-Kriterien** zur Klassifikation der axialen Spondyloarthritis erlauben auch den Studieneinschluss von Patienten ohne röntgenologisch sichtbare Sakroiliitis (Abb. **N-2.4**). Die MRT steht gleichbereichtigt neben dem konventionellen Röntgen, die Klassifikation als axiale SpA ist bei HLA-B27-Nachweis sogar ohne Bildgebung möglich. Studien zeigten, dass Schmerzen und Beeinträchtigung der Lebensqualtität bei den oft weiblichen röntgennegativen axialen SpA-Patienten vergleichbar den röntgenpositiven Patienten sind, das therapeutische Ansprechen auf TNF-Blocker sogar besser.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-2.4 ASAS-Kriterien zur Klassifikation der axialen Spondyloarthritis



N-2.4

2.2.1 Reaktive Arthritis (ReA)

2.2.1 Reaktive Arthritis (ReA)

▶ Synonym. infektinduzierte, parainfektiöse, postinfektiöse Arthritis.

▶ Synonym.

▶ Definition. Die ReA ist eine infektinduzierte Immunkrankheit, die bei Patienten mit genetischer Prädisposition (bes. HLA-B27) als Zweiterkrankung nach bakteriellen, meist gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen auftritt, seltener auch nach Impfungen und bestimmten Virusinfekten. Da die verursachenden Erreger nicht vermehrungsfähig im Gelenkpunktat nachgewiesen werden können, handelt es sich um eine **sterile Synovialitis**.

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Die genetische Disposition wird durch die starke Assoziation zu **HLA-B27** belegt (ca. 50–80 % der Betroffenen gegenüber ca. 7 % der Gesunden). Die Rolle des Antigens übernehmen körperfremde Substanzen. Bei der infektinduzierten ReA wirken Bruchstücke der Bakterienzellwand oder des Bakterieninhaltes als Antigen, es liegt eine **sterile Entzündung** vor (Tab. **N-2.8**). Verantwortlich für die Synovialitis sind die zirkulierenden Immunkomplexe sowie bakterielle Erregerbestandteile, die in das Gelenk gelangen und dort eine Entzündungsreaktion auslösen.

Ätiopathogenese: Bei 50–80 % der Betroffenen lässt sich **HLA-B27** nachweisen. Bakterielle Antigene lösen eine **sterile Entzündung** aus (Tab. **N-2.8**), die bei genetischer Disposition chronisch verlaufen kann.

Die ReA beginnt mit der nach Sensibilisierung eintretenden Immunantwort und endet meist mit der Beseitigung des verantwortlichen Antigens. Dies erklärt die deutliche zeitliche Verschiebung (Latenz) zwischen Infekt und Auftreten der Beschwerden. Wenn sich Infektionen in kurzen Intervallen manifestieren, gewinnt die ReA den Charakter einer in Schüben ablaufenden chronischen Gelenkerkrankung. Nicht selten bleibt trotz offensichtlich postinfektiöser Natur der Gelenkentzündung das auslösende Agens unbekannt. Wichtiges Beispiel ist die Reiter-Erkrankung (s. u.).

N-2.8 Auslösende Krankheitserreger der ReA (Auswahl)

N-2.8

gastrointestinale Infektionen	urogenitale Infektionen	sonstige
▪ Yersinien	▪ Gonokokken	▪ β-hämolysierende Streptokokken
▪ Salmonellen, Shigellen	▪ Chlamydien	▪ Hepatitis B
▪ Campylobacter	▪ Mykoplasmen	
▪ Entamoeba histolytica		
▪ Gardia lambia		

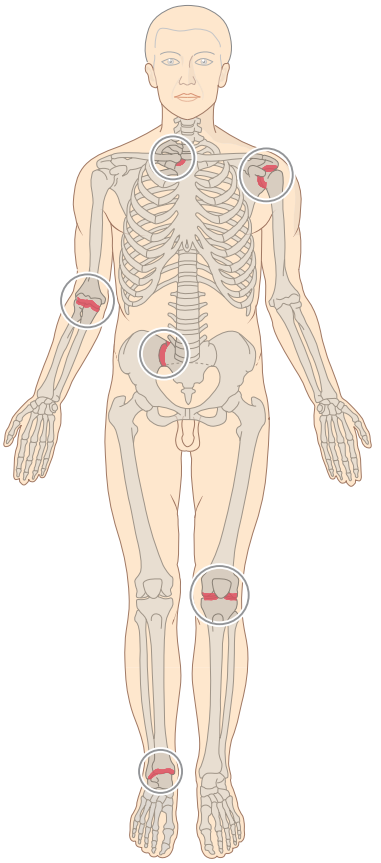
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Klinik: Die Symptome treten meist 2–6 Wochen nach der Infektion auf. Abb. **N-2.5** zeigt das typische Befallsmuster bei ReA. Bei **extraartikulärem Befall** sind insbesondere die Augen (Uveitis, Konjunktivitis) und Haut bzw. Schleimhäute (Erythema nodosum, aphthöse Veränderungen, Balanitis circinata, Keratoderma blenorrhagicum) betroffen.

Klinik: Meist 2–6 Wochen nach einer Infektion im Bereich des Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakts kommt es zu einer oft fieberhaften asymmetrischen Oligo- oder seltener Polyarthritis. Typischerweise sind im Wechsel meist **große Gelenke** (Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie) betroffen, woraus sich ein **springender Charakter** ergibt (Abb. **N-2.5**). Häufig sind eine Beteiligung der Iliosakral- und der Wirbelsäulengelenke (besonders bei HLA-B27-positiven Patienten) und der Befall der Sehnen- und Bänderansätze (Enthesitiden bzw. Enthesiopathien). **Extraartikulär** sind v. a. Auge (anteriore Uveitis, Konjunktivitis) und Haut bzw. Schleimhäute (Erythema nodosum, aphthöse Veränderungen, Balanitis circinata, Keratoderma blenorrhagicum) betroffen.

N-2.5

N-2.5 Übliches Befallsmuster der reaktiven Arthritis



Typisch ist der asymmetrische Befall insbesondere der Iliosakralfuge und der großen Gelenke.

Das **Reiter-Syndrom** stellt eine Sonderform der ReA dar.

Eine Sonderform der ReA ist das sog. **Reiter-Syndrom** mit der **typischen Trias** Oligoarthritis, Konjunktivitis/Iritis und Urethritis. Kommt es zusätzlich zum Auftreten von Hautsymptomen, spricht man von der Reiter-Tetrade.

▶ Merke.

▶ Merke.

Reiter-Trias: Oligoarthritis, Konjunktivitis/Iritis und Urethritis
Reiter-Tetrade: zusätzliches Auftreten von Hautsymptomen (z. B. Balanitis circinata, aphthöse Veränderungen der Mundschleimhaut, psoriasiforme Effloreszenzen, Keratoderma blenorrhagicum)

Diagnostik: Z**urückliegende Infektionen** (gastrointestinal oder urogenital, seltener pulmonal, pharyngeal) müssen erfragt werden, ein **kompletter Gelenkstatus** ist zu erheben; Augen, Haut und Schleimhäute müssen inspiziert werden. Im Labor sind die klassischen Entzündungsparameter (BSG, α_2-Globuline, CRP) meist stark erhöht.

Diagnostik: Anamnestisch ist nach **zurückliegenden Infektionen** (gastrointestinal oder urogenital, seltener pulmonal, pharyngeal) zu fragen, die allerdings auch asymptomatisch verlaufen können. Grundsätzlich muss **ein kompletter Gelenkstatus** erhoben werden, der aufgrund des springenden Charakters wiederholt werden sollte. Augen („rotes Auge"), Haut und Schleimhäute sind zu inspizieren. Im **Labor** belegt der Nachweis unspezifischer Entzündungsparameter (BSG ↑, α_2-Globuline ↑, CRP ↑) den entzündlichen Charakter der Gelenkbeschwerden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Besonders wichtig ist der Nachweis des immungenetischen Markers **HLA-B27**, der sich bei Patienten mit ReA in 30–70 % d. F. findet (v. a. bei Beteiligung der Wirbelsäule). Außerdem muss nach einer stattgehabten gastrointestinalen oder urogenitalen Infektion gefahndet werden **(Stuhluntersuchung, Harnröhrenabstrich, Serologie**); die direkten Erregernachweise sind jedoch bei Beginn der Arthritis zumeist schon negativ. Im Gelenkpunktat lassen sich gelegentlich Bakterienbestandteile nachweisen. Mithilfe der Gram-Färbung und Kultur wird eine bakterielle („septische") Arthritis ausgeschlossen. Typischerweise fehlen bei der ReA Autoantikörper (Rheumafaktoren etc.). Im Falle einer Tonsillitis muss nach einer streptokokkenreaktiven Arthritis gefahndet werden (Tonsillenabstrich, Streptokokkenantikörper). Selten können auch pulmonale Infektionen mit Mykoplasmen oder Chlamydien Ursache einer reaktiven Arthritis sein.

Der Nachweis von **HLA-B27** erhärtet die Verdachtsdiagnose einer ReA. **Stuhluntersuchung, Harnröhrenabstrich** und **Serologie** können Hinweise auf eine fortbestehende oder stattgehabte gastrointestinale oder urogenitale Infektion geben. Streptokokkeninfektionen können im Abstrich und/oder durch Nachweis von Streptokkenantikörpern (Titerbewegung) erkannt werden.

Im **Röntgenbild** zeigen sich anfangs nur Begleitphänomene wie z. B. eine Weichteilschwellung. Arrosionen von Knorpel und Knochen werden frühestens nach Wochen erkennbar. Die **Szintigrafie** erfasst Entzündungsprozesse rascher, allerdings ist eine vermehrte Aktivität gerade bei jungen Patienten physiologisch (Umbauvorgänge der Iliosakralfugen bis zum 25. Lebensjahr). Eine Achsenskelettbeteiligung lässt sich frühzeitig im MRT erkennen. Der Nachweis kleiner Ergüsse auch in großen Gelenken wird heute durch **Ultraschall** geführt. Mithilfe des Power-Dopplers ist die Hyperämie gut nachweisbar.

Bildgebende Verfahren wie **Röntgen** und **Szintigrafie** können dazu beitragen, Veränderungen am Gelenk zu beurteilen. Mit dem **Ultraschall** lässt sich ein Gelenkerguss, mithilfe des Power-Dopplers die Hyperämie gut nachweisen.

Differenzialdiagnosen: s. Tab. **N-1.4**.

Differenzialdiagnosen: s. Tab. **N-1.4**.

Therapie: Grundsätzlich steht an erster Stelle die **Infektsanierung**, falls die Erreger noch nachweisbar sind. Bei Chlamydien-, Mykoplasmen- bzw. Ureaplasmeninfektion sind Tetrazykline oder Makrolide, alternativ Gyrasehemmer indiziert; die Behandlung des Partners ist meist ebenfalls erforderlich. Bei postenteritischen ReA ist eine Besserung durch Antibiotika nicht bewiesen und wird ebenfalls nur in den seltenen Fällen einer persistierenden Infektion durchgeführt. Ansonsten erfolgt die Therapie symptomatisch. Einen hohen Stellenwert haben **lokale Maßnahmen**, die vorzugsweise auf Prinzipien der physikalischen Therapie beruhen. An erster Stelle stehen hier die **Kryotherapie** und **Physiotherapie**, die zur Verhütung der durch Schmerz und Funktionseinbuße drohenden dauerhaften Gelenkschäden sowie zur Kräftigung der Muskulatur eingesetzt werden. Medikamentös werden bevorzugt die klassischen **nichtsteroidalen Antirheumatika** (z. B. Ibuprofen, Diclofenac) oder auch COX-2-Inhibitoren (z. B. Celecoxib, Etoricoxib) eingesetzt, ferner intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen. Bei hoch akutem Verlauf bzw. extraartikulärer Beteiligung (z. B. Iridozyklitis) sind **Glukokortikoide** indiziert (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Bei Streptokokkenkrankeiten, besonders dem rheumatischen Fieber, kann eine prophylaktische Antibiose, z. B. mit Tardocillin, indiziert sein.
Basistherapeutika kommen bei chronischen Verlaufsformen zum Einsatz. Hierzu eignet sich, insbesondere bei peripherem Gelenkbefall, **Sulfasalazin** (weniger MTX).

Therapie: Wichtig ist die **Infektsanierung.** Bei Chlamydieninfektion erfolgt eine antibiotische Behandlung z. B. mit Tetrazyklinen. NSAR und erforderlichenfalls Glukokortikoide wirken entzündungshemmend und schmerzlindernd. Einen hohen Stellenwert haben auch **lokale Maßnahmen** (physikalische Therapie, **Kryotherapie**, **Physiotherapie** zur Verhütung der durch Schmerz und Funktionseinbuße drohenden Gelenkschäden).
Medikamentöse Therapie: s. Tab. **N-2.5**.

Basistherapeutika (Sulfasalazin, evtl. MTX) sind chronisch progredienten Verlaufsformen vorbehalten.

Prognose: Oligosymptomatische Verläufe haben eine gute Prognose. Unter der Voraussetzung einer vollständigen Antigenelimination kann die Erkrankung **vollkommen ausheilen** (Ausheilung in ca. 75 % der Fälle innerhalb eines Jahres). Infolge der Disposition kommt es im Laufe des Lebens bei den Patienten mit einiger Wahrscheinlichkeit immer wieder zu Neuerkrankungen. Die Prognose bei voll ausgebildetem **Reiter-Syndrom** ist deutlich schlechter, hier kommt es wesentlich häufiger zu chronischen Verläufen; Patienten mit **positivem HLA-B27-**Nachweis können im weiteren Verlauf das Vollbild einer **ankylosierenden Spondylitis** entwickeln.

Prognose: Die Prognose ist meist gut. Einige Patienten mit **positivem HLA-B27-**Nachweis können jedoch das Vollbild einer **ankylosierenden Spondylitis** entwickeln.

2.2.2 Ankylosierende Spondylitis (AS)

2.2.2 Ankylosierende Spondylitis (AS)

▶ **Synonym.** Bechterew-Erkrankung, Morbus Bechterew, Spondylitis ankylosa

▶ Synonym.

▶ **Definition.** Bei der AS handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich v. a. am **Achsenskelett** und den **Iliosakralgelenken** abspielt. Typisch ist das Nebeneinander von destruierenden und proliferativen Veränderungen. Mono- oder Oligoarthritis, Enthesiopathien und extraartikuläre Manifestationen runden das Bild ab.

▶ Definition.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Ca. 0,5 % der Bevölkerung sind betroffen (m : w = 3 : 1).

Epidemiologie: Ca. 0,5 % der Bevölkerung sind betroffen (m : w = 3 : 1). Der Altersgipfel für die Erstmanifestation liegt zwischen dem 20. – 40. Lebensjahr.

Ätiologie: unbekannt. 90 % der Patienten sind HLA-B27-positiv.

Ätiologie: unbekannt. Es besteht eine genetische Prädisposition, 90 % der Patienten sind HLA-B27-positiv, ein spezifischer Auslöser ist nicht bekannt. Es wird eine Nähe zur ReA vermutet, da einige Fälle von AS aus einer ReA hervorgehen. Zeichen einer oft asymptomatischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sind gehäuft nachweisbar. Ein alteriertes intestinales Mikrobiom dürfte an der Pathogenese beteiligt sein.

Klinik: Die AS zeigt einen **initialen Befall der oberen oder unteren Partien der Wirbelsäule** und der Iliosakralgelenke (**Sakroiliitis**). Typisch ist ein in der 2. Nachthälfte auftretender Kreuz-/Rückenschmerz. Nicht selten beginnt die AS mit einer **peripheren Mon- oder Oligoarthritis** der großen Gelenke. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Ankylosierung der Wirbelsäule. Auch **Enthesiopathien,** v. a. am Fersenbein (Kalkaneodynie), sowie die **Daktylitis** sind typisch.

Klinik: Charakteristisch ist die Beteiligung des Achsenskeletts (Wirbelsäule und Iliosakralgelenke); hierbei gibt es den Typ des **initialen HWS/BWS-** und des **initialen LWS-Befalls (Spondylitis)**. Regelmäßig sind die Iliosakralgelenke (**Sakroiliitis**) befallen. Leitsymptom ist der v. a. in der 2. Nachthälfte auftretende tief sitzende Rückenschmerz bzw. wechselseitige Gesäßschmerz, der sich bei Bewegung und im Tagesverlauf bessert. Etwa ⅓ der Betroffenen entwickelt entweder zu Beginn oder im Verlauf eine **periphere Mon- oder Oligoarthritis**, häufig im Bereich der unteren Extremität (v. a. Kniegelenk). Durch die entzündlichen Veränderungen der Wirbelbogengelenke, der Bandverkalkungen (Syndesmophyten) und zunehmenden Ankylosierung kommt es zu fortschreitenden **Bewegungseinschränkungen** im Bereich der Wirbelsäule und des knöchernen Thorax mit Behinderung der Brustatmung. Im Endstadium entsteht eine fixierte Fehlhaltung der Wirbelsäule. **Enthesiopathien** manifestieren sich v. a. durch Schmerzen am Fersenbein (Kalkaneodynie), parasternal oder am Sitzbein. Typisch ist auch der strahlförmige Befall einzelner Finger oder Zehen (**Daktylitis**, „**Wurstfinger/-zehe**“).

Extraartikuläre Reaktionen sind **Iridozyklitis** (ca. 20 %), selten **Aortitis** (evtl. mit Aortenklappeninsuffizienz), **Kardiopathie** (AV-Block °I, Kardiomyopathie), Amyloidose und IgA-Nephritis**.**

In ca. 20 % der Fälle treten entzündliche Reaktionen an den Augen (**Iridozyklitis**) auf. Selten sind **Aortitis** (evtl. mit Aortenklappeninsuffizienz), **Kardiopathie** (AV-Block °I, Kardiomyopathie), Amyloidose und IgA-Nephritis.
Fälle mit Symptomen ohne Veränderungen werden als undifferenzierte Spondyloarthritis bezeichnet.

Diagnostik: Sie stützt sich neben der Anamnese (entzündliche Rückenschmerzen) vor allem auf das **klinische Bild:** positives **Mennell-Zeichen** (Scherungsschmerz der Iliosakralgelenke), eingeschränkte Beuge- und Streckfunktion der Wirbelsäule (**Schober- und Ott-Zeichen**), **pathologischer Flèche** (vergrößerter Abstand vom Hinterkopf zur Wand bei aufrechter Haltung), Einschränkung der Seitflexion der Wirbelsäule und der HWS-Rotation, verminderte Atemexkursion des Thorax. **Röntgenologisch** zeigen sich Sakroiliitis sowie Syndesmophytenbildung bzw. knöcherne Überbrückung der Wirbelkörper und Verkalkung des Bandapparates (**„Bambusstab“**) (Abb. **N-2.6**). Für die Frühdiagnose ist die **MRT** (Knochenmarködem im Iliosakralgelenk) entscheidend.
Wichtigstes Laborkriterium ist der Nachweis von **HLA-B27 bei fehlenden Rheumafaktoren** und **CCP-Antikörpern**. Entzündungsparameter (CRP, BSG) sind öfters erhöht und mit einem besseren Ansprechen auf TNF-Antagonisten assoziiert.

Diagnostik: Die Diagnostik stützt sich neben der Anamnese (entzündlicher Rückenschmerz mit morgendlicher Wirbelsäulensteifigkeit) vor allem auf den **klinischen Befund**, da verlässliche serologische Tests fehlen. Der Scherungsschmerz der Iliosakralgelenke (**Mennell-Zeichen**) deutet auf die Sakroiliitis hin. Eingeschränkte Beuge- und Streckfunktion der Wirbelsäule (**Schober- und Ott-Zeichen**) sowie Seitflexion der Wirbelsäule, verminderte Atemexkursionen bei eingeschränkter Vitalkapazität, vergrößerter Finger-Boden-Abstand, **pathologischer Flèche** (vergrößerter Abstand vom Hinterkopf zur Wand bei aufrechter Haltung), Unvermögen, das Kinn auf die Brust abzusenken, eingeschränkte Kopfdrehung sind Hinweise auf die zunehmende Bewegungseinschränkung.
Im **Röntgenbild** finden sich Zeichen der Sakroiliitis und der Apposition an den Wirbelkörpern (Syndesmophyten) bis zu deren Überbrückung. Typisch ist das sog. **„bunte Bild“**, bei dem neben Destruktionen auch die subchondrale Sklerosierung, eine Verschattung des Gelenkspalts sowie ossäre Ankylose zu sehen sind. Bei einem Teil der Patienten kann auch eine totale Verkalkung des Bandapparates der Wirbelsäule (**„Bambusstab“** s. Abb. **N-2.6**), eintreten. An den Fersen bedeutet dies Verkalkung der Sehnenansätze („**Fersensporn**“). Für die Frühdiagnose – bei noch fehlenden röntgenologischen Veränderungen – ist der Nachweis eines Knochenmarködems im Bereich der Iliosakralgelenke mittels **MRT** (z. B. STIR-Sequenz) entscheidend.
Entzündungsparameter sind nur geringfügig, allenfalls mäßig erhöht, der Nachweis des Merkmals **HLA-B27** stützt die Diagnose. **CCP-Antikörper** und **Rheumafaktoren** sind typischerweise **negativ** oder allenfalls niedrigtitrig.

Differenzialdiagnosen: Spondylitis hyperostotica (Morbus Forrestier): nichtentzündliche versteifende Wirbelsäulenerkrankung, metabolisches Syndrom als Risikofaktor. Befallen ist bevorzugt die BWS (hyperostotische Spondylophyten an der ventralen und dorsalen Seite der Wirbelkörper = **„Zuckergusswirbelsäule“**).

Differenzialdiagnosen: In Bezug auf den Wirbelsäulenbefall muss v. a. die nicht entzündliche **Spondylitis hyperostotica** (Morbus Forrestier) abgegrenzt werden. Hierbei kommt es zu einer überschießenden Verknöcherung von Bändern, Sehnen und Gelenkkapseln. Pathognomonisch sind die ventralen und dorsalen hyperostotischen Spondylophyten im Bereich der BWS (**„Zuckergusswirbelsäule“**). Klinisch kann es neben einer Versteifung zu einer Einengung des Spinalkanals mit radikulären Symptomen und zu schmerzhaften Enthesiopathien kommen. Risikofaktor ist das metabolische Syndrom.

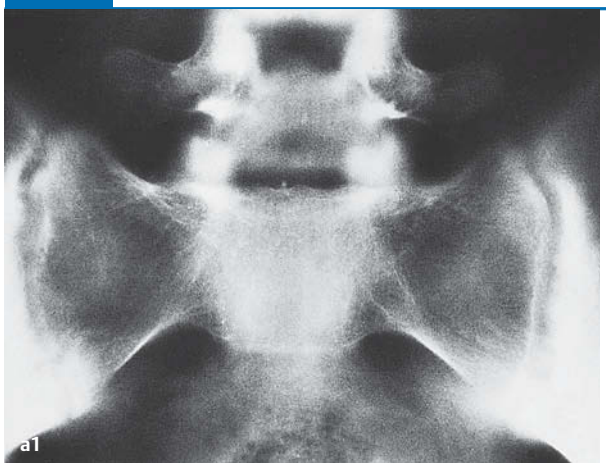
Therapie: Im Vordergrund stehen **Physiotherapie** und **physikalische Maßnahmen**, um der Versteifung vorzubeugen.

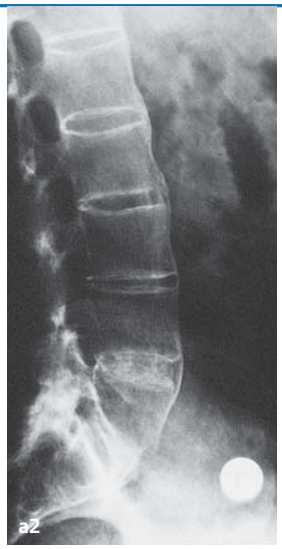
Therapie: Im Vordergrund stehen **Physiotherapie** und **physikalische Maßnahmen**, da sie eine wesentliche Rolle bei der Vermeidung einer Bewegungseinschränkung bzw. Wiedererlangung der Be

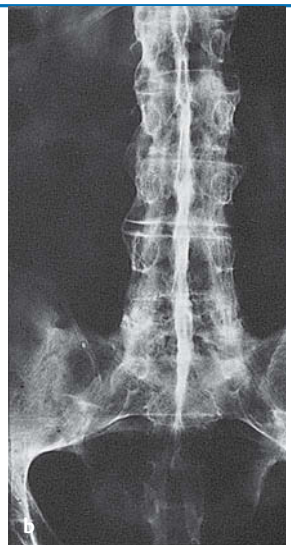
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-2.6 Ankylosierende Spondylitis







a 45-jähriger Mann mit langjährigen Wirbelsäulenbeschwerden und erheblicher Einschränkung der Beweglichkeit; neuerdings vermehrt Schmerzen im Liegen und Sitzen.
Röntgen Becken a.-p. (a1): Iliosakralfugen beidseits mit subchondraler Sklerose, unregelmäßiger Fugenweite und unscharfer Begrenzung.
Röntgen LWS seitlich (a2): Längsbandverkalkung, Syndesmophyten, „Abstützungsphänomen".
b 30-jähriger Mann, seit mehreren Jahren Rückenschmerzen mit Gefühl der Versteifung, jetzt deutliche Verschlimmerung im Beckenbereich. Röntgen LWS a.-p.: Verkalkung des Längsbandes. Nebeneinander von destruktiven und produktiven Veränderungen der Sakroiliakalgelenke (re. > li.).

Die **medikamentöse** Therapie der AS erfolgt antiphlogistisch mit **NSAR** oder **Coxiben**, bei peripherem Gelenkbefall haben sich zusätzlich **Sulfasalazin** oder auch **MTX** bewährt. Bei NSAR-refraktären akuten Schüben oder extraartikulärem Organbefall können **Glukokortikoide** zum Einsatz kommen. Die intraarktikuläre Injektion einer Glukokortikoidkristallsuspension kann zur raschen, oft länger anhaltenden lokalen Symptomkontrolle führen. Wenn Schmerzen, Steifigkeit und Allgemeinsymptome (z. B. Abgeschlagenheit) durch NSAR bzw. Coxibe nicht ausreichend therapiert werden können, werden **TNF-** oder **IL-17-Antagonisten** (z. B. Secukinumab) mit meist gutem Erfolg eingesetzt (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Wichtig zur Verlaufsdokumentation, insbesondere zum Therapieansprechen, ist die regelmäßige Erhebung eines Krankheitsaktivitätsindexes (z. B. des BASDAI, BASFI oder ASDAS).

Die **medikamentöse** Therapie konzentriert sich auf **NSAR** und **Coxibe. Glukokortikoide** sind bei extraartikulärem Befall und akuten Schüben indiziert, ggf. auch als Injektion in das Iliosakralgelenk. **Sulfasalazin** scheint besonders bei peripherem Gelenkbefall zu wirken. Bei Therapierefraktärität auf NSAR spricht ein Großteil der Patienten gut auf **TNF-** oder **IL-17-Antagonisten** an (s. auch Tab. **N-2.5**).

► Merke. Durch intensive Bewegungsübungen wird der Versteifungsprozess aufgehalten, die Beweglichkeit zurückgewonnen. Daher darf selbst bei blandem Verlauf und gutem Ansprechen auf NSAR/Coxibe oder TNF-/IL-17-Antagonisten im Sinne einer Prophylaxe nicht darauf verzichtet werden.

► Merke.

Prognose: Die AS verläuft in der Regel chronisch und in Schüben. Die Hauptgefahr liegt in der zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule, der allerdings durch konsequente Krankengymnastik (tägliches selbstständiges Durchführen eines erlernten Übungsprogramms) vorgebeugt werden kann. Spätkomplikationen wie die Amyloidose sind bei angemessener antientzündlicher Therapie heute selten. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko scheint sich durch konsequente antiinflammatorische Therapie senken zu lassen.

Prognose: schubweiser Verlauf. Bei rechtzeitiger und konsequenter Behandlung (v. a. tägliche Bewegungsübungen) kann die Thorax- und Wirbelsäulenmobilität zumeist ausreichend erhalten werden. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko scheint sich durch konsequente antiinflammatorische Therapie senken zu lassen.

► Klinischer Fall. Ein junger Mann sucht den Hausarzt wegen Gesäß- und tiefsitzender Rückenschmerzen auf, die sich seit einigen Jahren langsam verstärken und die die Beweglichkeit besonders am Morgen einschränken. Oft wacht er in der zweiten Nachthälfte wegen der Kreuzschmerzen auf, Umhergehen lindert die Beschwerden. Tagsüber und durch Bewegung gehen die Schmerzen zurück. Weitere Gelenkschmerzen, Fieber oder sonstige Auffälligkeiten bestehen nicht. Medikamente nimmt er nicht ein. Ein Onkel klagt seit Langem über ähnliche Beschwerden.
Eine Untersuchung ergibt eine mäßige Bewergungseinschränkung der LWS und schmerzhafte Iliosakralgelenke. Im Labor finden sich eine geringfügige BSG-Beschleunigung, CRP im oberen Normbereich. HLA-B27 ist positiv, Rheuma- und antinukleäre Faktoren sind negativ. Röntgenaufnahmen ergeben eine beidseitige Sakroiliitis. NSAID und Krankengymnastik bringen deutliche Besserung. Während der anhaltenden Remission werden regelmäßige Kontrollen beim Rheumatologen und Ophthalmologen vereinbart.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.3 Psoriasis-Arthritis (PsoA)

▶ Synonym. Arthropathia psoriatica

Epidemiologie: Etwa 20–30 % aller Psoriatiker erkranken an einer Arthritis.

Epidemiologie: Ca. 2,5 % der deutschen Bevölkerung leiden an einer Psoriasis, davon entwickeln 20–30 % im weiteren Verlauf eine Gelenkmanifestation. Dabei muss beachtet werden, dass der Gelenkbefall der Schuppenflechte um Jahre vorausgehen kann („Arthritis psoriatica sine psoriase"). Hinweise gibt dann oft eine Psoriasis in der Familienanamnese.

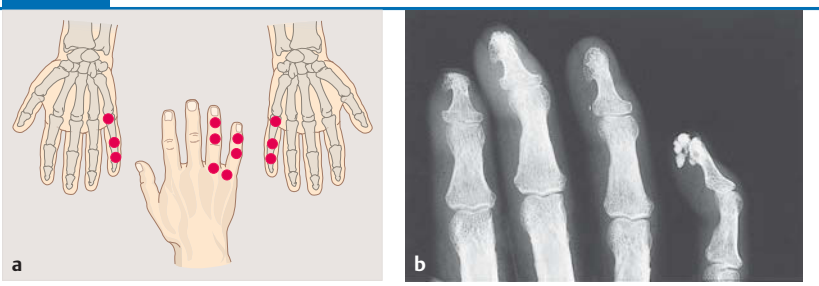
Ätiologie: Die genetische Disposition äußert sich im Merkmal HLA-B27, insbesondere bei Achsenskelettbefall. Rauchen verschlimmert den Prozess.

Ätiologie: Es besteht eine genetische Komponente. Fast alle Patienten mit Befall der Wirbelsäule sind HLA-B27-positiv, was bei ausschließlich peripherem Gelenkbefall selten ist. Rauchen und Adipositas erhöhen das Risiko einer Gelenkbeteiligung.

Klinik: Ein initialer **monartikulärer Befall** und der **Befall im Strahl** (Befall von Grund-, Mittel- und Endgelenk einer Phalanx, Abb. **N-2.7**) sind, wie auch die Nagelveränderungen (z. B. Tüpfelnägel, Ölflecknägel, Krümelnägel), typisch.

Klinik: Typisch ist ein **initialer monartikulärer Befall großer Gelenke** und der **strahlförmige Befall** einzelner Finger oder Zehen (Daktylitis), wobei Grund-, Mittel- und Endgelenk einer Phalanx betroffen sind sowie extraartikuläre Strukturen (Abb. **N-2.7**). Die begleitende Weichteilschwellung führt zu „Wurstfingern bzw. -zehen". **Psoriatische Hautläsionen** finden sich an den typischen Prädilektionsstellen (behaarte Kopfhaut, Nabel, Rima ani, Streckseiten der Extremitäten, retroaurikulär). An den Nägeln finden sich typische Veränderungen der **Nagelpsoriasis** (Tüpfelnägel, Ölflecknägel, Krümelnägel, Onycholyse, fehlendes Nagelhäutchen).

⊙ N-2.7 **Befallsmuster bei Psoriasis-Arthritis**



Übliches Befallsmuster der Psoriasis-Arthritis mit strahlförmiger Beteiligung einzelner Finger.

Diagnostik: Sie stützt sich insbesondere auf das klinische Bild (Strahlbefall, Endgelenksbefall, Haut- und Nagelpsoriasis), die Veränderungen im **Röntgenbild** (Nebeneinander von erosiven und osteoproliferativen Veränderungen) sowie den Nachweis von **HLA-B27** bei Achsenskelettbeteiligung. Die Serologie ist wenig hilfreich, Rheumafaktoren, CCP-Antikörper und ANA sind typischerweise negativ. Die serologischen Entzündungsparameter sind oft nur leicht erhöht oder sogar normwertig.

Diagnostik: Neben dem **klinischen Bild** (Strahlbefall, Endgelenksbefall, Haut- und Nagelpsoriasis) stützt sich die Diagnostik auf die Veränderungen im **Röntgenbild** mit dem typischen Nebeneinander von erosiven und osteoproliferativen Veränderungen (Weichteilschwellung, Strahlbefall mit Appositionen und Osteolysen an den Kapselansätzen, Mutilationen, Ankylosen). Die Serologie ist nicht ergiebig, Rheumafaktoren, CCP-Antikörper und ANA sind typischerweise negativ. Serologische Entzündungsparameter wie das CRP sind oft nur geringfügig erhöht. Der Nachweis von **HLA-B27** gelingt v. a. bei Befall des Achsenskeletts. Gehen die Gelenkmanifestationen der Schuppenflechte voraus, erschwert sich die Diagnosefindung. Entscheidende Hinweise gibt dann oft eine Psoriasis in der Familienanamnese.
Für die Klassifikation in Rahmen von Studien wurden 2006 die **CASPAR-Kriterien** eingeführt (s. Exkurs).

▶ Exkurs. **CASPAR-Kriterien für die Klassifikation als Psoriasis-Arthritis:** Entzündliche Erkrankung der Gelenke, der Wirbelsäule oder der Sehnen(-ansätze) und mindestens 3 Punkte (P) folgender Kriterien:
- derzeit vorhandene Psoriasis (2 P) *oder* Psoriasis in der Anamnese (1 P) *oder* Psoriasis bei Verwandten 1. oder 2. Grades (1 P)
- Nagelpsoriasis (1 P)
- negativer Rheumafaktor (1 P)
- Daktylitis, aktuell oder ärztlich dokumentiert (1 P)
- gelenknahe Knochenneubildung im Röntgenbild (1 P).

Therapie: Milde, nichterosive Verläufe werden primär mit **NSAR/Coxiben** behandelt. Andernfalls werden DMARD wie MTX oder Leflunomid eingesetzt. Bei therapierefraktärer PsoA kann der Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Inhibitor Apremilast verordnet werden, der

Therapie: Bei milder, **nicht erosiver** peripherer Mon- oder Oligoarthritis steht der Einsatz von **NSAR/Coxiben** im Vordergrund. Kommt es hierunter zu keiner Besserung, kann bei nicht erosivem Verlauf **Sulfasalazin** (allerdings kaum Effekt auf die Psoriasis), bei **erosivem** Verlauf MTX (guter Effekt auf die Psoriasis, relativ gering auf die PsoA), Leflunomid oder Ciclosporin A eingesetzt werden. Für die Behandlung der

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

therapierefraktären PsoA ist der Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Inhibitor **Apremilast** (im Gegensatz zu den Biologika ein „small molecule“) zugelassen, der auch gute Wirkung auf Psoriasis und Enthesitis zeigt. Konventionelle DMARD können oft die ossäre Destruktion nicht aufhalten. TNF-α-Blocker in Kombination mit MTX haben sich in diesen Fällen sehr bewährt, sie wirken auch gut bei Daktylitis und bessern die kutanen Psoriasiseffloreszenzen (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Neuerdings lassen sich IL-17-Antagonisten (Secukinumab, Ixekizumab) oder der IL-12/23-neutralisierende Antikörper Ustekinumab mit oder ohne MTX erfolgreich einsetzen, wobei IL-17-Antagonisten das potenteste Medikament gegen die Psoriasis sind. Apremilast und die Biologika wirken im Gegensatz zu den konventionellen DMARD gut auf die Enthesitis.

wie die Biologika auch gegen die Enthesitis gut wirkt. Andernfalls hat sich die Kombination von MTX mit TNF-α-Blockern bewährt, alternativ lassen sich IL-17-Antagonisten oder der IL-12/23-neutralisierende Antikörper Ustekinumab mit oder ohne MTX einsetzen (s. Tab. **N-2.5**).

Prognose: Patienten mit asymmetrischer Oligoarthritis haben eine gute Prognose, während eine Polyarthritis häufiger erosiv verläuft. Bei ca. 10 % der Betroffenen kommt es zu einem mutilierenden Verlauf oder zu einem AS-ähnlichen Bild. Dank der Biologika können mutilierende Verläufe meist verhindert sowie das erhöhte kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden.

Prognose: Die Prognose ist meist gut. Biologika reduzieren auch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko.

2.2.4 Sonderformen der Spondyloarthritiden

Enteropathische Arthritis

Patienten mit verschiedenen Formen **chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Darms** können im Verlauf eine Arthritis bzw. Sakroiliitis entwickeln. Ähnlich wie bei der Psoriasis-Arthritis kann sich der Gelenkbefall auch unabhängig von der Darmerkrankung manifestieren. Am häufigsten geschieht das bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa).
Therapeutisch muss in erster Linie die zugrunde liegende Darmerkrankung behandelt werden, da sich bei Erfolg in der Regel auch die Arthritis bessert. Symptomatisch werden wegen der geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen statt NSAR (d. h. COX-I-Hemmern, die die GIT-Symptome verstärken können) bevorzugt Coxibe (d. h. COX-II-Hemmer) eingesetzt, obwohl auch diese nicht ganz unproblematisch sind. Sowohl unselektive NSAR als auch Coxibe dürften während längerdauernder Applikation das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Ferner können Glukokortikoide (auch intraartikulär), Sulfasalazin, MTX und Azathioprin zum Einsatz kommen, bei schweren Verläufen TNF-α-Blocker.

2.2.4 Sonderformen der Spondyloarthritiden
Enteropathische Arthritis

Es handelt sich um eine entzündliche Gelenkerkrankung, die zusammen mit einer **chronisch-entzündlichen Darmkrankheit** auftritt. Am häufigsten bei Morbus Crohn/Colitis ulcerosa.

Die Behandlung der Grunderkrankung steht im Vordergrund.

SAPHO-Syndrom

▸ Synonym. akquiriertes Hyperostosesyndrom

SAPHO steht für: **S**ynovitis, **A**kne, **P**ustulosis palmoplantaris, **H**yperostosis, **O**steitis. Im Vordergrund steht eine schmerzhafte Schwellung im Bereich des **Sternoklavikulargelenks**, die im weiteren Verlauf zur Ankylosierung neigt. Im Labor sind die Entzündungsparameter erhöht. In MRT oder Skelettszintigrafie zeigt sich z. T. eine multifokale Osteitis/Osteomyelitis, die abakteriell ist und auch isoliert auftreten kann. Bei der chronisch-rezidivierenden multifokalen Osteomyeltitis (CRMO) bzw. dem SAPHO-Syndrom kommen **therapeutisch** in erster Linie NSAR/Coxibe, in zweiter Linie (v. a. bei CRMO) auch Bisphosphonate zum Einsatz. Intraartikuläre oder systemische Glukokortikoide können erforderlich sein, auch eine Basistherapie mit MTX kann die Erkrankung kontrollieren, in refraktären Fällen helfen oft TNF-Antagonisten („off-Label“). Eine antibiotische Therapie, z. B. mit Azithromycin, bessert die Beschwerden meist nur während der Behandlungsphase.

SAPHO-Syndrom

▸ Synonym.

Schmerzhafte synovitische Schwellung, oft im Bereich des **Sternoklavikulargelenks**, mit Neigung zur Ankylosierung, abakterielle osteosklerotische Osteitis/Osteomyelitis und Exanthem, oft in Form von Akne und einer Pustulosis palmoplantaris bei erhöhten Entzündungsparametern. **Therapeutisch** kommen in erster Linie NSAR, in zweiter Linie auch Bisphosphonate, bei Therapieversagen TNF-Antagonisten („off-Label“) zum Einsatz.

Juvenile Oligoarthritis (Typ II)

Siehe Tab. **N-2.6**.

Juvenile Oligoarthritis (Typ II)

Siehe Tab. **N-2.6**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.



© Sebastian Kaulitzki / Fotolia.com

N

3 Systemische Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenosen)

3.1 Grundlagen 1374
3.2 Systemischer Lupus erythematodes (SLE) 1375
3.3 Systemische Sklerose (SSc) 1381
3.4 Sjögren-Syndrom 1385
3.5 Immunvermittelte Myopathien: Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörperchen-Myositis, nekrotisierende autoimmune Myopathie 1386
3.6 Mischkollagenose, Überlappungssyndrom und undifferenzierte Kollagenose 1390

3.1 Grundlagen

► Definition.

► Definition. Chronisch-entzündliche Systemerkrankungen v. a. des Bindegewebes, der quergestreiften Muskulatur und der Gefäße. Entsprechend des ubiquitären Vorkommens dieser Strukturen im Körper kommt es regelmäßig zu einer Mitbeteiligung innerer Organe. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Ätiologie und Pathogenese: Die Ursachen sind noch weitgehend unklar. Es besteht ein Zusammenhang mit genetischen Faktoren, aber auch mit Umwelteinflüssen (z. B. Zigarettenrauchen, UV-Licht bei SLE).

Ätiologie und Pathogenese: Unbekannte Auslöser führen bei genetisch prädisponierten Personen und bei entsprechenden Umwelteinflüssen (z. B. Zigarettenrauchen, UV-Licht bei SLE) zu einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems mit Bildung verschiedener Autoantikörper, die sich gegen körpereigene Strukturen richten.

Autoantikörper: s. Tab. **N-3.1** und Tab. **N-3.2**.

Autoantikörper: Die verschiedenen bei Kollagenosen auftretenden **Autoantikörper** zeigt Tab. **N-3.1**. Die einzelnen Kollagenosen zeigen ein jeweils krankheitstypisches **Autoantikörperprofil** (Tab. **N-3.2**).
Finden sich jedoch positive ANA mit ausschließlicher Spezifität für das DSF-70-Antigen, so ist eine systemische Autoimmunopathie des Bindegewebes unwahrscheinlich, der ANA-Befund wird als unspezifisch gewertet (vergleichbar einem negativem ANA-Befund).

☰ N-3.1

☰ N-3.1 **Autoantikörper bei Kollagenosen**

Antikörper gegen Zellkern-Antigene (ANA)	Antikörper gegen Zelloberflächenantigene
▪ native Doppelstrang-DNA (dsDNA) ▪ Nukleosomen ▪ Einzelstrang-DNA (ssDNA) ▪ RNA ▪ extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) (z. B. Sm-Antigen, SS-A/Ro, SS-B/La) ▪ Histone	▪ Erythrozyten ▪ Lymphozyten ▪ Granulozyten ▪ Thrombozyten ▪ Phospholipide (Cardiolipin bzw. assoziierte Proteine wie β_2-Glykoprotein 1)
Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene	**Antikörper gegen andere gewebespezifische Antigene**
▪ Mitochondrien (AMA) ▪ Ribosomen (ARA)	▪ Thyreoglobulin ▪ Magenschleimhaut ▪ Leber ▪ Muskel
	Antikörper gegen Plasmaproteine
	▪ Immunglobuline (Rheumafaktor) ▪ Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor VIII)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

N-3.2 Kollagenosespezifische Autoantikörper

Kollagenose	spezifische Autoantikörper
SLE	▪ Anti-dsDNA-Antikörper ▪ Anti-Nukleosomen-Antikörper ▪ Anti-Sm-Antikörper
systemische Sklerose	▪ Anti-Zentromer-Antikörper (v. a. bei limitierter Form) ▪ Topoisomerase-Antikörper (= Anti-Scl-70, v. a. bei diffuser Form)
Sjögren-Syndrom	▪ SS-A-Antikörper (= Ro-Antikörper, auch bei SLE) ▪ SS-B-Antikörper (= La-Antikörper, auch bei SLE) ▪ Antikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge
Dermatomyositis/Polymyositis	▪ Transfer-RNA-Synthetase-Antikörper (meist Jo-1-Antikörper) ▪ Mi-2-Antikörper (meist Dermatomyositis) ▪ PM-Scl-Antikörper (v. a. Bedeutung bei Polymyositis-systemische-Sklerose-Überlappungssyndrom)
Nekrotisierende autoimmune Myopathie	▪ Anti-HMG-Co-Reduktase-Antikörper ▪ Anti-Signal-Recognition-Partikel-Antikörper
Mischkollagenose Sharp-Syndrom (MCTD)	▪ Anti-U1RNP-Antikörper (auch bei SLE)

3.2 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

► Synonym. Lupus erythematodes disseminatus (LED)

► Definition. Der SLE ist eine entzündliche Autoimmunkrankheit, die v. a. das Bindegewebe der Gefäße, der Serosa und der Haut betrifft. Charakteristische Zielantigene für den SLE sind die native doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (**dsDNA**) und **Nukleosomen**.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt ca. 40 Fälle/100 000 Einwohner. Bei Afroamerikanern und Asiaten besteht ein höheres Erkrankungsrisiko. Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer (w : m = 10 : 1); der Altersgipfel liegt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, wobei sowohl **endogene** als auch **exogene** Faktoren zum Erkrankungsrisiko beitragen (Tab. **N-3.3**). Assoziationen mit zahlreichen Genpolymorphismen bzw. -defekten tragen zum genetischen Risiko bei; z. B. erhöhen Defekte früher Komplementfaktoren des klassischen Wegs, der auch zur Beseitigung freigesetzer Kernbestanteile beiträgt, ebenso wie bestimmte Mutationen im Interferon-α-Signalweg, in Fcγ-Rezeptoren und TREX-1 das Erkrankungsrisiko. Hohe Östrogenspiegel und Vitamin-D_3-Mangel erhöhen wohl ebenfalls die Suszeptibilität. Für die Erstmanifestation oder Auslösung eines Schubs sind Umweltfaktoren wie das Rauchen, vor allem aber UV-Bestrahlung (Sonnenbrand) oder Infektionen von Bedeutung; Letztere führen zu gesteigerter Apoptose. Infolge der verminderten Phagozytose apoptotischer Zellen (z. T. genetisch bedingt) werden diese sekundär nekrotisch und setzen modifizierte intranukleäre Antigene frei, die u. a. von dendritischen Zellen präsentiert werden. Bei gleichzeitigem Defekt der T- und B-Zell-Toleranz kommt es zur Autoantikörperbildung. Immunkomplexe lagern sich an Glomeruli, Serosa oder Endothel ab und führen über Komplementaktivierung zur Entzündungsreaktion mit Organschädigung. Autoantikörper gegen Erythrozyten, Thrombozyten und Neutrophile können eine Coombs-positive hämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie bzw. Leukopenien verursachen.

N-3.2

3.2 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

► Synonym.

► Definition.

Epidemiologie: Prävalenz: 40 Fälle//100 000 Einwohner, w : m = 10 : 1, Altersgipfel: 25.–35. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, wobei sowohl **endogene** als auch **exogene** Faktoren zum Erkrankungsrisiko beitragen (Tab. **N-3.3**). Vermehrte Apoptose (z. B. durch UV-Bestrahlung, Infektionen) bei verminderter Phagozytose apoptotischer Zellen führt zur Freisetzung von nukleären Antigenen, Autoantigenpräsentation und Autoantikörperbildung. **Genetische Faktoren** wie Defekte im frühen klassischen Komplementaktivierungsweg und gesteigerte Aktivierung des Interferon-α-Signalwegs tragen zur Suszeptibilität bei. Immunkomplexbildung und deren Ablagerung an Glomeruli der Nieren, Serosa oder Endothel führen über eine Komplementaktivierung zur Entzündungsreaktion mit Organschädigung.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-3.3

N-3.3 Endogene und exogene Auslöser des SLE

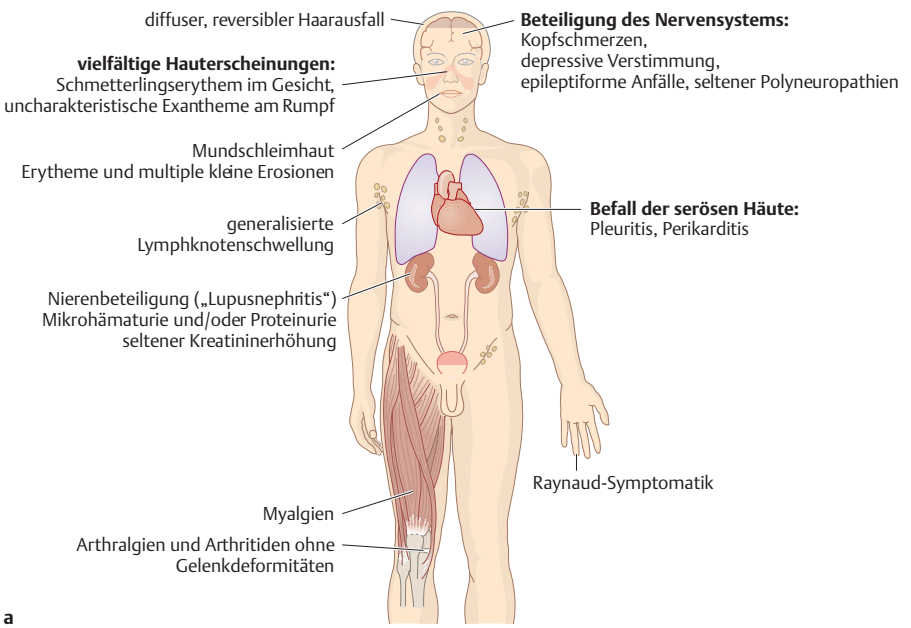
endogene Auslöser	■ genetische Prädisposition (Assoziation mit HLA-DR2 und -DR3, Mutationen in Genen für TREX-1, IFN-α-Signalweg, Fcγ-Rezeptoren etc.) ■ Komplementdefekte (Verminderung oder sogar gänzliches Fehlen einzelner Komponenten des klassischen Aktivierungswegs) ■ hormonelle Umstellungen (Pubertät, Klimakterium, nach Entbindung, Vitamin-D_3-Mangel)
exogene Auslöser	■ UV-Licht ■ Medikamente (in Einzelfällen) ■ Infektionen ■ Rauchen

Klinik: Der SLE beginnt oft mit Fieber und Abgeschlagenheit. Letztlich können alle Organe betroffen sein. Oft finden sich eine **nicht destruierende Polyarthritis** und **Myositis.** Charakteristisch ist eine Dermatitis, die häufig durch Lichtexposition provoziert wird. Klassisch ist das **Schmetterlingsexanthem über Wangen und Nase** (Abb. **N-3.1**). Eine diffuse, reversible **Alopezie** ist häufig. Gelegentlich kommt es an den Schleimhäuten zu Ulzera und **aphthösen Läsionen.**

Häufig sind auch Serositis (**Perikarditis, Pleuritis**) und interstitielle Lungenerkrankung mit Lungenfibrose, seltener pulmonal-arterieller Hochdruck und eine sterile Myo- oder Endokarditis (Libman-Sacks).

Klinik: Die Klinik ist äußerst variabel, da eine Vielzahl von Organsystemen von der Erkrankung betroffen sein kann. Die meisten Patienten leiden anfangs unter **Allgemeinbeschwerden** wie Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, Gewichtsverlust und Fieber. Eine generalisierte Lymphadenopathie kommt vor. Im weiteren Verlauf treten häufig Gelenkbeschwerden auf, die typischerweise auf eine **nicht destruierende Polyarthritis** (ca. 80 %) zurückgehen. Charakteristisch ist das Auftreten von Luxationen ohne im konventionellen Röntgenbild sichtbare Knochendestruktion (Jaccoud-Arthropathie). Bei Befall der Muskulatur kommt es zur **Myositis**, die mit Myalgien und Muskelatrophien einhergeht. Bei > 80 % der Patienten kommt es zum **Hautbefall** (lupus = entstellende Hauterkrankung). Klassisch ist das **Schmetterlingsexanthem über Wangen und Nase** (Abb. **N-3.1**), dazu scheibenförmige Effloreszenzen (diskoider LE) oder exanthematische Veränderungen, überwiegend an lichtexponierten Stellen. Eine diffuse, reversible **Alopezie** ist häufig. An den Schleimhäuten kommt es zu **Ulzerationen** und **aphthösen Läsionen**.
Häufig ist eine Beteiligung der serösen Häute, teils mit Ergussbildung, die sich als **Perikarditis** (präkordiale Schmerzen) und/oder **Pleuritis** (atemabhängige thorakale Schmerzen) manifestiert. **Kardiopulmonale Manifestationen** zeigen sich in 60–70 % der Fälle. Daneben können sich eine interstitielle Lungenerkrankung mit Entwicklung einer Lungenfibrose, selten ein pulmonalarterieller Hochdruck und eine sterile Myokarditis oder Endokarditis (Libman-Sacks) entwickeln.

N-3.1 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)







a Schema des Befalls beim SLE.
b Schmetterlingsförmiges Erythem über Nase und Gesicht bei SLE.
c Z-förmige Deformität des Daumens. (aus: Baenkler, H. W. et al.: Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme; 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Häufig (bis zu 70 %) und besonders gefährlich ist der **Nierenbefall** mit Entwicklung einer Glomerulonephritis (GN) variabler Histologie („**Lupusnephritis**“, v. a. mesangioproliferative bzw. membranöse GN), die sich durch Ödeme und einen renalen Hochdruck bemerkbar macht (nephrotisches Syndrom). Gerade die diffus proliferative Glomerulonephritis hat eine ungünstige Prognose, da sie rasch bis zur Niereninsuffizienz fortschreiten kann. Eine **ZNS-Beteiligung** (ca. 50 % der Betroffenen; „Neuro- oder ZNS-Lupus“) äußert sich in psychischen Veränderungen (Psychosen, Depressionen), Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Meningismus bis hin zu Krampfanfällen. Im Rahmen einer **SLE-Vaskulitis** kann es zur peripheren Nervenbeteiligung mit Parästhesien und Lähmungen kommen, die besonders häufig den N. peronaeus (Spitzfuß) betreffen. In seltenen Fällen ist nach Gefäßverschluss eine trockene Gangrän, v. a. an Fingern und Zehen, zu sehen. Selten wird eine kryoglobulinämische Vaskulitis beobachtet.

In bis zu 70 % kommt es zur Entwicklung einer sog. **„Lupusnephritis“** (v. a. mesangioproliferative bzw. membranöse GN) mit evtl. nephrotischem Syndrom. Das **ZNS** ist bei ca. 50 % der Patienten befallen („Neuro- oder ZNS-Lupus“ mit psychischen Veränderungen bis hin zu Psychosen, Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Meningismus bis hin zu Krampfanfällen). Eine **SLE-Vaskulitis** kann zu Polyneuropathie mit Parästhesien und Lähmungen führen.

Hämatologisch kann es durch die Antikörper gegen zirkulierende Blutzellen entweder zur Panzytopenie oder zum isolierten Befall einer Zellreihe mit entsprechenden Symptomen kommen (erhöhte Infekt- und Blutungsneigung, Blässe und Leistungsschwäche).

Hämatologisch kommt es durch Antikörper gegen zirukulierende Blutzellen entweder zur Panzytopenie oder zum isolierten Befall einer Zellreihe.

Patienten mit Autoantikörpern gegen Phospholipide bzw. dem phospholipidassoziiertem β2-Glykoprotein 1 und/oder dem sog. „Lupusantikoagulans“ haben ein merklich erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thrombosen, Thrombembolien und habituelle Aborte. Kommt es zu einer der o. g. klinischen Manifestationen, so spricht man von einem **sekundären Antiphospholipidsyndrom** (S. 1407). Die **typische Trias** besteht aus rezidivierenden Fehlgeburten, rezidivierenden venösen und arteriellen Thrombosen und einer Thrombozytopenie.

Zum **sekundären Antiphospholipidsyndrom** (S. 1407).

► **Merke.** Eine dramatische Erstmanifestation erfolgt überwiegend im Zusammenhang mit Ereignissen, die das Immunsystem irritieren bzw. zu vermehrter Apoptose führen (z. B. Sonnenbrand, Infektionen, Operationen) oder in Zeiten hormoneller Schwankungen (z. B. Schwangerschaft und Entbindung).

► Merke.

Diagnostik: Die Diagnose SLE wird anhand **klinischer Symptome und serologischer Befunde** gestellt (Tab. **N-3.1**, Tab. **N-3.2**, Tab. **N-3.4**). Wegen des systemischen Charakters müssen Spezialisten verschiedener Fachrichtungen zugezogen werden (z. B. Dermato-, Hämato-, Nephro-, Neuro- und Ophthalmologen). Da das klinische Bild so vielgestaltig und wenig spezifisch ist, kommt v. a. der **Labordiagnostik** ein entscheidender Stellenwert zu. Neben dem Nachweis erhöhter unspezifischer Entzündungsparameter (v. a. BSG) ist das Vorliegen einer **polyklonalen Hypergammaglobulinämie** (γ-Globuline) und einer **erniedrigten Komplementkonzentration** (C 3, C 4, hämolytische Aktivität CH50) durch vermehrten Komplementverbrauch im Rahmen der Immunkomplexbildung typisch. Im Blutbild findet sich charakteristischerweise eine **Leukozytopenie**, ggf. zusätzlich eine Anämie und/oder Thrombozytopenie. Besonders geachtet werden muss auf die Retentionsparameter, um eine Verschlechterung der Nierenfunktion sofort zu bemerken und angemessen zu therapieren.

Diagnostik: Stets müssen **klinische und serologische Befunde** gemeinsam bewertet werden (Tab. **N-3.1**, Tab. **N-3.2**, Tab. **N-3.4**). Die **Labordiagnostik** hat jedoch aufgrund der Vielgestaltigkeit des klinischen Bildes einen besonderen Stellenwert: erhöhte Entzündungsparameter (v. a. BSG), **polyklonale Hypergammaglobulinämie** (γ-Globuline), **erniedrigte Komplementkonzentration** (C 3, C 4, CH50), **Leukozytopenie**, ggf. Anämie und/oder Thrombozytopenie; Immundiagnostik: Nachweis von **ANA, dsDNA-AK, Nukleosomen-AK, Anti-Sm-AK,** ggf. Nachweis von **Autoantikörpern gegen Phospholipide** und **Lupusantikoagulans**. Hinweisend auf eine Nierenbeteiligung sind erhöhtes Serum-Kreatinin sowie **Mikrohämaturie** und **Proteinurie** (vor allem Akanthozyten und Zylinder im Sediment) in der Urinanalyse.

Wesentlich für die Diagnosestellung ist das **charakteristische Autoantikörperprofil**. Leit- und Schlüsselbefund sind antinukleäre Antikörper (**ANA**). Da ANA gegen verschiedene Kernantigene gerichtet sein können, ist die exakte Differenzierung der ANA-Spezifitäten entscheidend. Der alleinige ANA-Nachweis ist unspezifisch (auch bei anderen Kollagenosen, Autoimmunhepatitis bzw. Gesunden zu finden; z. B. DSF-70-Antikörper sind nicht mit Kollagenosen assoziiert). Erst der Nachweis von Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA (**dsDNA-AK**), gegen **Nukleosomen** und Autoantikörper gegen nukleäres Glykoprotein (**Anti-Sm-AK**) gelten als hoch spezifisch für das Vorliegen eines SLE. Auch Antikörper gegen ribosomale Phosphoproteine (Anti-rib-P) sind spezifisch für den SLE und scheinen mit ZNS-Befall assoziiert. Patienten mit Antiphospholipidsyndrom weisen **Autoantikörper gegen Phospholipide** bzw. **β_2-Glykoprotein 1** und/oder das **Lupusantikoagulans** auf. Da die Phospholipidantikörper mit Cardiolipin reagieren, ist bei diesen Patienten der Lues-Suchtest falsch positiv. Bei Patienten mit Lupusantikoagulans ist die PTT verlängert, während es *in vivo* zu Thrombozytenaktivierung und arteriellen sowie venösen Thrombosen kommt. Insgesamt können so gut wie alle Autoantikörper (Tab. **N-3.1**) beim SLE vorkommen. Besonderen Stellenwert besitzt die **Urinanalyse**. Eine Mikrohämaturie kann erstes Zeichen einer aktiven Lupusnephritis sein. Finden sich im Urinsediment **Akanthozyten** (Erythrozyten mit „Mickey-Maus-Ohr“-artigen Membranausst

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Erythrozyten-Zylinder, ist eine Glomerulonephritis hoch wahrscheinlich. Bei Erstmanifestation und deutlicher **Proteinurie** ist in der Regel eine Nierenbiopsie (s. u.) indiziert, um Typ und Schweregrad der Lupusnephritis für eine gezielte Therapie zu bestimmen. Zur Quantifizierung des glomerulären Schadens wird die Proteinausscheidung im 24-h-Urin oder – alternativ – der Protein/Kreatinin-Quotient im Spot-Urin bestimmt.

Zur **Aktivitätsbeurteilung** werden der klinische Befund, der Anti-dsDNA-Antikörpertiter und die Komplementkonzentration (Abfall von C 3, C 4, CH50) oder, falls verfügbar, Komplementspaltprodukte wie C 3d herangezogen. Entscheidend für die Prognose der Lupusnephritis ist die frühzeitige Therapie. Die wöchentliche Urinselbsttestung mittels Teststreifen auf Blut und Eiweiß ermöglicht z. B. die Frühdiagnose der Lupusnephritis.

Die apparative Diagnostik ist nicht für die Diagnosestellung, sondern eher für die Beurteilung verschiedener Organfunktionen von Bedeutung:

- **Röntgenbild (Gelenke):** charakteristische Subluxationen, später auch Luxationen, vorzugsweise in den kleinen Gelenken (z. B. als – auch klinisch sichtbaren – Z-Daumen, s. Abb. **N-3.1c**)
- **Röntgen-Thorax:** Lungenbeteiligung, Infiltrate
- **Arthrosonografie:** sehr sensitiv für eine Synovitis und andere Veränderungen der Weichteile
- **HR-CT:** besonders zur frühzeitigen Erkennung einer interstitiellen Lungenerkrankung wichtig
- **Kontrastmittel-MRT/MR-Angiografie:** v. a. bei fraglicher ZNS-Beteiligung zur Aufdeckung von Perfusionsstörungen und Gefäßverschlüssen; Arthritisnachweis
- **Ultraschall:** zur Beurteilung von Milz und Lymphknoten, zum Nachweis einer Libman-Sacks-Endokarditis (v. a. in der transösophagealen Echokardiografie), Arthritis, Perikarditis, eines Aszites und Pleuraergusses.

Die apparative Diagnostik ist für die Beurteilung verschiedener Organfunktionen von Bedeutung:

- **Röntgenbild (Gelenke):** Subluxationen (Abb. **N-3.1c**)
- **Röntgen-Thorax, sensitive HR-CT:** Lungenbeteiligung, Infiltrate
- **Kontrastmittel-/Angio-MRT:** bei fraglicher ZNS-Beteiligung (Perfusionsstörungen, Gefäßverschlüsse); Arthritisnachweis
- **Ultraschall** von Milz, Lymphknoten, Gelenken, Pleura und Herz (Splenomegalie, Lymphadenopathie, Arthritis, Pleuritis, Perikarditis, pulmonal-arterielle Hypertonie, Libman-Sacks-Endokarditis [transösophageale Echokardiografie]).

Eine **invasive** Diagnostik ist gefordert in Fällen unklarer Organstörungen, deren Differenzierung sich anderen Methoden entzieht. Oftmals kann auch die feingewebliche Untersuchung von **Biopsien** die Diagnose sichern (z. B. Niere, Haut), insbesondere, wenn sie mit **immunologischen** Methoden kombiniert wird. Beim SLE zeigen sich **granuläre Ablagerungen aus IgG und Komplement** als Ausdruck für die dort abgelagerten Immunkomplexe mit der Fähigkeit zur Komplementbindung.

Bei unklaren Organstörungen sind **invasive** diagnostische Methoden erforderlich. **Gewebeproben** können die Diagnose sichern. **Granuläre Ablagerungen aus IgG und Komplement** sind charakteristisch, vor allem im Bereich der Haut („**Lupusband**“) und der Glomeruli bei Lupusnephritis.

▶ Merke. Die IgG- und C 3-Ablagerungen entlang der Basalmembran der Haut werden als „**Lupusband**“ bezeichnet. Sie sind charakteristisch und finden sich beim rein kutanen LE nur in befallenen Arealen, beim **SLE auch in makroskopisch unauffälliger Haut**.

Wenn bei eindeutiger klinischer Symptomatik die geforderten Immunphänomene fehlen, spricht man von einem **„LE-like Syndrome“**. Umgekehrt liegen gelegentlich niedrigtitrige ANAs, sehr selten auch DNA-Antikörper, über längere Zeit ohne jegliche Symptomatik vor (v. a. bei älteren Patienten).

Fehlen bei eindeutiger klinischer Symptomatik die geforderten Immunphänomene, spricht man von einem **„LE-like Syndrome“**.

N-3.4 SLE-Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR)*

Kriterium	Anmerkung
Schmetterlingserythem	Erythem im Bereich des Nasenrückens; die Nasolabialfalten sind ausgespart.
diskoide Hautveränderungen	gerötete, papulöse Effloreszenzen mit Hyperkeratose und Schuppenbildung
Fotosensibilität	Auftreten der Hautveränderungen nach Lichtexposition
Schleimhautulzerationen	oral und/oder nasopharyngeal
nicht destruierende Arthritis	Befall von 2 oder mehr Gelenken ohne Erosionen
Serositis	Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis/Aszites
Nierenbeteiligung	Proteinurie > 0,5 g/d oder Zylindrurie
ZNS-Beteiligung	Psychosen oder Krampfanfälle, Neuropathie
hämatologische Befunde	Coombs-positive hämolytische Anämie, Leukopenie (< 4000/µl); Lymphopenie (< 1500 /µl) oder Thrombopenie (< 100 000/µl) (Zytopenie nicht medikamentös bedingt)
immunologische Befunde	Anti-dsDNA-Antikörper, Anti-Sm-Antikörper oder Antiphospholipid-Antikörper
antinukleäre Antikörper (ANA)	in der indirekten Immunfluoreszenz (z. B. auf Hep2-Zellen)

* bei Vorliegen von 4 oder mehr Kriterien ist ein SLE wahrscheinlich

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnosen: Vom klassischen SLE muss der **medikamenteninduzierte LE** abgegrenzt werden. Zu den auslösenden Medikamenten gehören z. B. Procainamid, Hydralazin, Phenytoin, verschiedene Neuroleptika, Minocyclin und Interferon-α sowie TNF-α-Blocker. Niere und ZNS sind in der Regel nicht betroffen. Meist bildet er sich nach Absetzen der Medikamente wieder zurück. Die Patienten weisen typischerweise keine Anti-dsDNA-Antikörper auf; in ihrem Serum finden sich ANA und **Anti-Histon-Antikörper**.

Differenzialdiagnosen: medikamenteninduzierter LE (z. B. durch Procainamid, Hydralazin, Phenytoin, verschiedene Neuroleptika, Minocyclin, TNF-α-Antagonisten, Interferon-α): Niere und ZNS sind in der Regel nicht betroffen; Rückbildung der Symptome nach Absetzen der Medikamente.

▶ Merke. **klassischer SLE:** Anti-dsDNA-Antikörper
medikamenteninduzierter LE: Anti-Histon-Antikörper

▶ Merke.

Therapie: Es gibt keine kausale und kurative Behandlung. Da der SLE Folge einer Immunreaktion mit konsekutiver Entzündung ist, kann sowohl durch Beeinflussung des Immunsystems als auch der Entzündungsmechanismen eine Besserung erzielt werden. Dabei gilt es, die Maßnahmen auf die Krankheitsaktivität und den Organbefall abzustimmen.

Therapie: Es gibt keine kausale und kurative Behandlung.

Bei **leichter** Erkrankung werden **NSAR** in Kombination mit **Hydroxychloroquin/Chloroquin** als Dauertherapie eingesetzt. Im Alltag wird die Dosis des Antirheumatikums stets dem aktuellen Bedarf angepasst. Hydroxychloroquin/Chloroquin wird gleichbleibend dosiert; vor Therapiebeginn und dann alle 12 Monate sind augenärztliche Kontrollen inklusive optischer Kohärenztomografie (OCT) oder Elektroretinografie (ERG) erforderlich (Cave: Chloroquin-Retinopathie). Wegen der zahlreichen günstigen Effekte wie Schubprophylaxe, Reduktion des Risikos für Thrombosen, Lupusnephritis, ZNS-Beteiligung, kongenitalen Herzblock (bei Schwangerschaft), kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität etc., was in einer längeren Lebenserwartung resultiert, sollten möglichst alle Patienten ohne Kontraindikationen Hydroxychloroquin einnehmen; zumal es auch praktisch nicht immunsuppressiv wirkt, sondern das Infektionsrisiko eher senkt.

Bei **leichter** Erkrankung werden bedarfsorientiert **NSAR** in Kombination mit den Antimalariamitteln **Hydroxychloroquin/Chloroquin** (augenärztliche Kontrollen!) als Dauertherapie eingesetzt. Möglichst jeder SLE-Patient sollte Antimalariamittel als Basistherapie erhalten, da hierdurch die Prognose verbessert wird.

Bei **akuten Schüben** kommen vorübergehend **Glukokortikoide** zum Einsatz. Die typische Anfangsdosis liegt je nach Schweregrad hier bei 20–100 mg/d, die so schnell wie möglich wieder unter die Cushing-Schwelle von 7,5 mg/d gesenkt werden sollte. Wenn immer möglich sollten Glukokortikoide wegen der zahlreichen Langzeitnebenwirkungen auf Herz-Kreislauf-System, Knochen, Immunsystem, Haut etc. ausgeschlichen, zumindest aber unter 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag gesenkt werden. Bei ernsten Organmanifestationen und zur Glukokortikoideinsparung werden Immunsuppressiva eingesetzt. Hier eignet sich zusätzlich zum Hydroxychloroquin insbesondere **Azathioprin**, bei vorwiegendem Gelenkbefall **Methotrexat** oder **Mycophenolat**.

Akute Schübe werden vorübergehend mit **Glukokortikoiden** behandelt. Bei weiterhin progressivem Verlauf kommen zur Steroideinsparung Immunsuppressiva (**Azathioprin**, Methotrexat, Mycophenolat) oder neuerdings der BAFF-neutralisierende Antikörper Belimumab (Benlysta®) zum Einsatz.

Bei **schweren** Verlaufsformen mit Beteiligung von Nieren, ZNS, Herz oder Gefäßen ist eine Therapie mit **Cyclophosphamid** indiziert. Im Hinblick auf die niedrigere kumulative Dosis wird die sog. **Cyclophosphamid-Pulstherapie** der oralen Gabe vorgezogen. Dabei werden 6 intravenöse Infusionen von je 1 g Cyclophosphamid in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht (Therapie der Lupusnephritis zur weiteren Dosiseinsparung bevorzugt nach EURO-Lupus-Schema: 6 Infusionen von je 0,5 g in 14-tägigen Abständen über 3 Monate). Die gleichzeitige Gabe von Mesna neutralisiert toxische Cyclophosphamid-Metabolite und vermindert das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis und von Urothelkarzinomen. Zur Initialbehandlung der Lupusnephritis ist Mycophenolat-Mofetil gleichwertig und wegen der geringeren Gonadentoxizität oft zu bevorzugen. Die Erhaltungstherapie erfolgt mit Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil, wobei Letzteres effizienter sein dürfte, aber sich in der Schwangerschaft verbietet.

Bei **schwerer** viszeraler Beteiligung ist eine Therapie mit **Cyclophosphamid** indiziert (sog. **Cyclophosphamid-Pulstherapie** über 6 oder 3 Monate). Zur Initialbehandlung der Lupusnephritis ist Mycophenolat-Mofetil gleichwertig.

Bei klinisch und serologisch aktiver Erkrankung ist neuerdings der BAFF/BLyS-neutralisierende monoklonale Antikörper Belimumab (Benlysta®) zugelassen; die Behandlung reduziert Schübe und ermöglicht Glukokortikoideinsparung. Das Zytokin BAFF/BLyS ist ein Überlebens- und Differenzierungsfaktor für B-Zellen.

▶ Merke. Bei allen erwähnten Therapieformen ist eine strenge Überwachung wegen der zahlreichen und teilweise gefährlichen Nebenwirkungen geboten. Wichtige Informationen zu den Basistherapeutika und der Therapieüberwachung sowie Patienteninformationsblätter finden sich auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (www.dgrh.de).

▶ Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Bei SLE-Aktivität und gleichzeitiger Infektion evtl. hochdosiert **Immunglobuline**, bei Therapieresistenz ggf. **Plasmapharese**.

Hochdosierte **Immunglobuline** und **Plasmapherese** können ggf. bei gleichzeitiger Infektion bzw. Therapieresistenz von Nutzen sein. Patienten mit Antiphospholipidsyndrom erhalten eine – oft **lebenslange – Antikoagulation**. Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**.

Noch in Erprobung befindliche Therapiemaßnahmen sind Hochdosis-Chemotherapie mit Anti-Thymozytenglobulin-Gabe und autologer Stammzelltransplantation, die schwersten, therapierefraktären Verläufen vorbehalten sind. Ein immunologischer „Reset" durch diese Maßnahmen birgt die Chance auf eine langjährige medikamentenfreie Remission.

Schubprävention: Wegen der schubauslösenden Wirkung sollte direkte UV- bzw. **Sonnenexposition** konsequent gemieden werden. Eine **Vitamin-D_3-Substitution** muss aufgrund der geringen UV-Exposition und der häufig erforderlichen Glukokortikoidmedikation erfolgen. Nikotinkonsum ist zu vermeiden.

Prävention von Krankheitsschüben: Präventiv sollten SLE-Patienten konsequent direkte UV- bzw. **Sonnenexposition** wegen der schubauslösenden Wirkung **meiden** (textiler Sonnenschutz und ggf. „Sunblocker"). Eine **Vitamin-D_3-Substitution** (2000–4 000 I.E./d) ist nicht nur wegen der geringen UV-Exposition anzuraten, sondern auch zur Knochenprotektion bei häufig erforderlicher Glukokortikoidmedikation und da Vitamin-D-Mangel möglicherweise sogar eine Rolle in der Pathogenese spielt. Vor Nikotinkonsum muss gewarnt werden.

Prognose: Durch die modernen Therapieverfahren hat sich die Prognose erheblich verbessert. Im Wesentlichen ist sie von der Organbeteiligung (v. a. Nieren, ZNS und Herz) abhängig. Gegenüber den abnehmenden Todesfällen durch SLE-Aktivität und Infektionen treten mittlerweile die Folgen der akzelerierten **Atherosklerose** in den Vordergrund, was eine konsequente Vermeidung bzw. Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erforderlich macht.

Prognose: Entscheidend sind das Ausmaß der Funktionsstörung von Niere, ZNS und Herz sowie die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie (v. a. septische Komplikationen infolge Leukopenie). Durch die modernen Therapieverfahren hat sich die Prognose erheblich verbessert. Starben bis vor wenigen Dekaden die Patienten noch binnen einiger Jahre, so kann heute bei fachgerechter Überwachung und Therapie ein nahezu normales Alter erreicht werden. Als Todesursache treten zunehmend kardiovaskuläre Ereignisse in den Vordergrund, wobei der SLE wie andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen mit einem deutlich erhöhten **Atheroskleroserisiko** verbunden ist, was eine strikte Kontrolle der Risikofaktoren erfordert. Unbehandelt führt der SLE oft binnen weniger Jahre zum Tod.

► Exkurs.

► Exkurs. **Schwangerschaft und SLE:** Patientinnen mit SLE haben ein deutlich **erhöhtes Risiko für Fehlgeburten** (v. a. im 2. Trimenon). Durch die hormonellen Umstellungen während der Schwangerschaft und Entbindungsphase kann sich v. a. eine Lupusnephritis drastisch verschlechtern.

Ein kleiner Teil der Neugeborenen entwickelt ein sog. **neonatales Lupus-Syndrom**, das durch plazentagängige Antikörper entsteht. Die Kinder leiden an Hauteffloreszenzen und einer Kardiopathie mit Rhythmusstörungen (Gefahr des kongenitalen Herzblocks mit Schrittmacherindikation). Das größte Risiko haben hier Kinder von Müttern mit SS-A(Ro)-Autoantikörpern, besonders wenn schon mal ein Kind betroffen war. Bei Nachweis von SS-A(Ro)-AK ist daher eine engmaschige intrauterine Überwachung der Herzfrequenz des Fötus notwendig, um erforderlichenfalls umgehend mit plazentagängigen Glukokortikoiden wie Dexamethason oder Betamethason behandeln zu können. Allerdings ist die Wirksamkeit dieser Maßnahme umstritten. In Einzelfällen wurden auch gute Erfolge durch i. v. Immunglobulingabe oder Plasmaseparation erzielt. Hydroxychloroquintherapie während der Schwangerschaft dürfte das Risiko des kongenitalen Herzblocks vermindern.

► Klinischer Fall.

► Klinischer Fall. Eine bislang gesunde junge Frau fühlt sich nach 10 Tagen Skiurlaub im Hochgebirge zunehmend krank, das Gesicht, besonders die Wangen sind gerötet wie bei einem Sonnenbrand. Ein Ruhetag bringt keine Besserung, sie wird fiebrig, verwirft den Gedanken einer Überanstrengung und bricht den Urlaub ab.

Dem Hausarzt fallen neben einem Gesichtserythem eine Tachykardie und Unterschenkelödeme auf. Die BSG beträgt 40/70 mm n.W. Wegen inzwischen aufgetretener Arthralgien weist er die Patientin mit Verdacht auf ein infektiöses Geschehen in ein Krankenhaus ein.

Dort werden ein kleiner Perikard- und Pleuraerguss, Hypalbuminämie, Proteinurie und Mikrohämaturie mit Akantozysten und Zylindern im Sediment gefunden. Die Serologie findet antinukleäre Faktoren mit Spezifität für dsDNA. Damit ist ein vermutlich durch Sonnenexposition ausgelöster SLE wahrscheinlich. Die Bestätigung erfolgt durch eine Nierenbiopsie.

Die Initialtherapie umfasst 100 mg/d Methylprednisolon i. v. und Mycophenolat-Mofetil (Zieldosis 3 × 1 g/d) mit flankierender Osteoporose-Prophylaxe (Vitamin D_3 2000 IE/d, Kalziumzufuhr ca. 1,2 g/d über kalziumreiche Kost), nach Augenuntersuchung Hydrochloroquin 400 mg/d und einen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Symptome und Eiweißausscheidungen gehen zurück, die Kreatinin-Clearance liegt im Normbereich. Nach ca. 6 Monaten wird die MMF-Dosis auf 2 g/d reduziert, die Prednisolondosis wurde bereits vorher schrittweise auf zunächst 5 mg/d gesenkt. Es wurde empfohlen, Sonnenlicht und Nikotin zu meiden und weiterhin Vitamin D_3 zu substituieren. Regelmäßige Kontrollen zeigen bleibend niedrige dsDNA-Titer, unauffälligen Augenbefund und Beschwerdefreiheit. Die Patientin wird Mitglied in der Lupus-Selbsthilfegemeinschaft (www.lupus-rheumanet.net), um sich mit anderen Betroffenen auszutauschen und aktiv gegen diese Krankheit vorzugehen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.3 Systemische Sklerose (SSc)

▶ Synonym. (systemische) Sklerodermie, progressive systemische Sklerose

▶ Synonym.

▶ Definition. Entzündliche Systemerkrankung des Bindegewebes mit überschießender Kollagenbildung und Fibrosierung der Haut und viszeraler Organe. An den Gefäßen kommt es zur obliterierenden Angiopathie mit der Folge ischämischer Organschäden.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Prävalenz der systemischen Sklerose liegt bei ungefähr 3–30/100 000 Einwohner. Wie beim SLE sind auch hier Frauen 5- bis 10-mal häufiger betroffen; der Altersgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Die limitierte Verlaufsform tritt häufiger auf als die diffuse.

Epidemiologie: Prävalenz 3–30/100 000 Einwohner. Frauen erkranken 5- bis 10-mal häufiger als Männer, Altersgipfel: 30.–50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: unbekannt. HLA-Assoziation, Immunphänomene (Autoantikörper), histologische Besonderheiten und ein gewisses Ansprechen auf Immunsuppressiva sprechen für eine pathogene Immunreaktion, die eine Fibrosierung und Sklerosierung des Bindegewebes und Gefäßsystems bedingt. Rezeptoraktivierende Autoantikörper, insbesondere gegen Endothelin- und PDGF-Rezeptoren, könnten eine Rolle in der Pathogenese der vaskulären Minderperfusion bzw. Fibrose spielen. Auslösende Ereignisse lassen sich nicht eruieren. Auf die mögliche Bedeutung von Umweltfaktoren weist das erhöhte Erkrankungsrisiko bei silikatstaubexponierten Personen (Steinmetz, Maurer) hin.

Ätiopathogenese: unbekannt. Nachweis von Autoantikörpern, histologische Besonderheiten und ein gewisses Ansprechen auf Immuntherapie sprechen für eine Immunkrankheit.

Klinik: Bei der systemischen Sklerose muss zwischen **zwei Verlaufsformen** unterschieden werden:

- **limitierte** systemische Sklerose: entspricht im Wesentlichen dem **CREST-Syndrom** (**C**alcinosis cutis, **R**aynaud-Syndrom, Ö(**E**)sophagusmotilitätsstörungen, **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasien). Cave: Beim Akronym fehlt die wichtige Komplikation der pulmonal-arteriellen Hypertonie.
- **diffuse** systemische Sklerose.

Die unterschiedlichen Charakteristika zeigt Tab. **N-3.5**.

Klinik: Es gibt **zwei Verlaufsformen:** s. Tab. **N-3.5**.

▶ Merke. Die systemische Sklerose setzt typischerweise am Integument ein; zumeist stellt das sekundäre Raynaud-Phänomen die Erstmanifestation dar. Dieses geht den übrigen Symptomen häufig um Jahre voraus.

▶ Merke.

N-3.5 Verlaufsformen der systemischen Sklerose

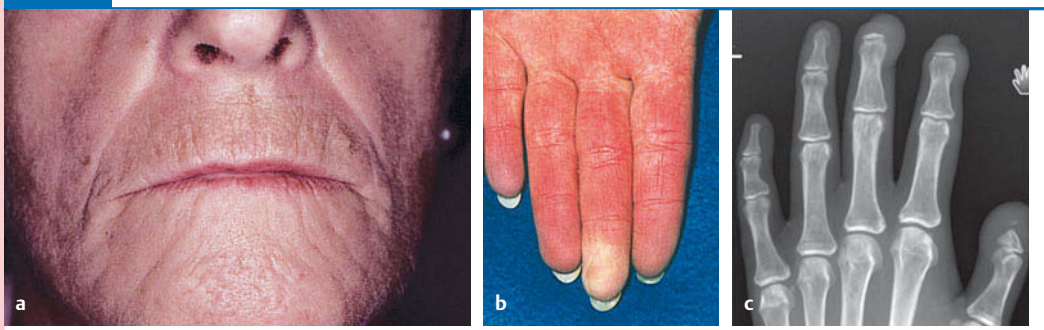
	limitierte systemische Sklerose (früher: CREST-Syndrom)	diffuse systemische Sklerose
Definition	Hautveränderungen nur distal von Ellenbogen und Knie; mit oder ohne Gesichtsbefall	rascher und progressiver Befall des gesamten Integuments in Kombination mit Organmanifestationen
Hautbefall	Sklerodaktylie, ggf. Mikrostomie, Calcinosis cutis	Befall des gesamten Integuments (Ödem, Induration, Atrophie)
systemische Manifestationen	spät; Ösophagusstarre, pulmonal-arterielle Hypertonie mit Cor pulmonale	starker Organbefall (Lunge, Niere, Herz), pulmonal-arterielle Hypertonie mit Cor pulmonale
Labor	Anti-Zentromer-Antikörper	Anti-Topoisomerase-Antikörper (Anti-Scl-70)

Beim **Raynaud-Phänomen** (s. Abb. **N-3.2b**) kommt es nach Kälteprovokation zu einem anfallsweisen Auftreten von Gefäßspasmen in den Fingern mit typischen Farbveränderungen: Blässe (Vasospasmus), Zyanose (Gefäßparalyse mit verstärkter Sauerstoffausschöpfung), Rötung (Hyperperfusion), sog. **„Trikolore-Phänomen"**. Für ein harmloses primäres Raynaud-Syndrom sprechen Beginn im Jugendalter, fehlender Progress, Tendenz zur Besserung und symmetrischer Befall. Umgekehrt deuten ein Beginn im Erwachsenenalter mit progredienter Symptomatik und asymmetrischem Befall auf ein sekundäres Raynaud-Phänomen bei Kollagenosen hin. Akrale Nekrosen gibt es praktisch nur beim sekundären Raynaud-Phänomen. Bei der Abgrenzung helfen die ANA-Bestimmung und die Nagelfalz-Kapillarmikroskopie, wobei besonders Megakapillaren eine beginnende systemische Sklerose anzeigen, im Verlauf reduziert sich die Kapillardichte bis hin zu avaskulären Feldern.

Frühsymptom der systemischen Sklerose ist das **Raynaud-Phänomen** (s. Abb. **N-3.2b**), das der Erkrankung um Jahre vorausgehen kann. Nach Kälteprovokation kommt es zu Gefäßspasmen in den Fingern mit typischem **Trikolore-Phänomen:** Blässe (Vasospasmus), Zyanose (Gefäßparalyse mit verstärkter Sauerstoffausschöpfung), Rötung (Hyperperfusion).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

N-3.2 Sklerodermie



a Patientin mit Mikrostomie und Tabaksbeutelmund. (aus: Füeßl, H. S., Middecke, M.: Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme; 2010)
b 54-jährige Frau mit Raynaud-Symptomatik, Hautatrophie und Nagelwuchsstörung. **Befund:** systemische Sklerose.
c Ausgedehnte Akroosteolysen im Röntgen.

Die Veränderungen an der Haut sind Grundlage der Stadieneinteilung. Zu unterscheiden sind Phasen mit **Ödembildung, Induration** und **Atrophie. Anfangs** finden sich schmerzlose Schwellungen an Händen und Füßen. Die Areale sind gedunsen, die Haut ist gespannt („puffy hands"). **Nach einigen Monaten** kommt es zu einer Konsistenzzunahme der Haut, im Verlauf zu **Beugekontrakturen der Finger**. **Nach Jahren:** Atrophie der Haut, **Teleangiektasien, Sklerodaktylie, Rattenbissnekrosen** an den Fingerkuppen, Veränderungen im Gesicht (**Mikrostomie**,**Tabaksbeutelmund**, Abb. **N-3.2a**).

Der Befall des **Bindegewebes** führt zu **Einschränkungen der Gelenkfunktion** sowie zu einer **Verkürzung des Zungenbändchens. Regionaler Knochenabbau** führt zu Akroosteolysen (Abb. **N-3.2a**). Bei einem Teil der Patienten findet sich eine **nicht erosive Arthritis.**

Bei **Beteiligung der Viszeralorgane** beklagen die Patienten Atemnot **(interstitielle Lungenerkrankung/Lungenfibrose, pulmonalarterielle Hypertonie)**, Schluckstörungen und Refluxösophagitis (**Ösophagusstarre** und **Sphinkterinsuffizienz**) und Verdauungsbeschwerden (Motilitätsstörungen, Malabsorption, Ileus, Divertikel).

Auch Herz und Nieren können betroffen sein: **Prinzmetal-Angina,** Rechtsherzinsuffizienz infolge **Cor pulmonale** bei **pulmonalarterieller Hypertonie, renale Hypertonie, Niereninsuffizienz**. Cave: Höherdosierte Glukokortikoidgabe kann eine renale Krise induzieren.

Die sichtbaren Veränderungen an der Haut sind Grundlage für eine allgemeine Stadieneinteilung. Es lassen sich die Phase der **Ödeme,** der **Induration** und der **Atrophie** unterscheiden. Unter Umständen durchlaufen Patienten allerdings nicht alle diese Stadien und verweilen über Jahre in einer Phase ohne Progress. **Anfangs** finden sich seitengleich schmerzlose und eindrückbare Schwellungen an Fingern, Händen und Unterarmen, teils auch an Zehen, Füßen und Unterschenkeln. Die betroffenen Areale sind gedunsen und faltenlos („puffy hands"). Die Haut ist gespannt, jedoch weich und nicht verletzlich. In den **folgenden Monaten** nimmt die Konsistenz zu, die Haut wird dicker und ist auch ohne Ödem faltenlos. Mit zunehmender Schrumpfung der Haut kommt es zu **Beugekontrakturen der Finger**. Nach weiteren **Monaten bis Jahren** wird die Haut atrophisch. Äußerlich erscheint sie gestrafft, dünn, pergamentartig, durchscheinend. An den Fingern kommt es zum typischen Bild der **Sklerodaktylie („Madonnenfinger")**. Infolge von Mikroinfarkten im Bereich der Fingerarterien kommt es zu gangränösen Hautnekrosen („**Rattenbiss**" an Fingerkuppen). Im Gesicht manifestieren sich diese Veränderungen als „Gesichtsstarre" und Verkleinerung der Mundöffnung (**Mikrostomie**, **Tabaksbeutelmund**, Abb. **N-3.2a**). **Im Endstadium** imponieren Pigmentverschiebungen und **Teleangiektasien**. Kommt es zu ausgedehnten subkutanen Mikroverkalkungen, wird diese Verlaufsform der systemischen Sklerose als **Thibièrge-Weissenbach-Syndrom** bezeichnet.

Neben den Hautveränderungen, die v. a. die Klinik der limitierten Form dominieren, treten vielfältige Symptome als Ausdruck einer systemischen Erkrankung auf. Durch den Befall des **gesamten Bindegewebes** (inkl. Sehnen, Bändern, Muskulatur) kommt es zu **Einschränkungen der Gelenkfunktion** und einer **Verkürzung des Zungenbändchens**. Das Skelettsystem erfährt einen **regionalen, wahrscheinlich ischämiebedingten Knochenabbau** (Abb. **N-3.2a**). Dieser ist besonders an den Endphalangen (Akroosteolysen) und am Unterkiefer (Zähne lockern sich, Gebiss passt nicht) zu erkennen. Bei Knochenabbau an den Rippen kommt es zur Instabilität des Thorax und zu Frakturen nach heftigen Husten- und Niesattacken. Weiterhin kann sich eine **nicht erosive Arthritis** mit Gelenkschmerzen manifestieren.

Von den **Viszeralorganen** sind v. a. Gastrointestinaltrakt, Lunge, Herz und Niere betroffen. Mit Ausnahme der Ösophagusbeteiligung treten diese Organmanifestationen bei der limitierten Form erheblich seltener auf als bei der diffusen Form. Atemnot weist in der Regel auf eine Beteiligung der Lunge hin **(interstitielle Lungenerkrankung/Lungenfibrose, pulmonalarterielle Hypertonie)**. Seltener entstehen respiratorische Probleme durch eine generalisierte lederartige Umwandlung des Integuments mit „Ummauerung" des Thorax. Schluckstörungen und Refluxösophagitis weisen auf einen Befall des Ösophagus (herabgesetzte Motilität bei **Ösophagusstarre** und **Sphinkterinsuffizienz**), Verdauungsbeschwerden (Motilitätsstörungen, Malabsorption, Ileus, Divertikel) auf eine Beteiligung des gesamten Intestinaltrakts hin. Konsequenz ist ein stetiger Gewichtsverlust.

Am Herzen kann es analog zu den Gefäßspasmen an den Fingern zu Spasmen an den Koronargefäßen (**Prinzmetal-Angina**) und/oder zur Rechtsherzinsuffizienz (infolge **Cor pulmonale** bei **pulmonal-arterieller Hypertonie**) kommen. Die Herzbeteiligung kann zu bedrohlichen Rhythmusstörungen führen, weshalb regelmäßige Kontrollen mit EKG inklusive Langzeit-EKG neben der Echokardografie erforderlich

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

sind. Gesichert wird die Herzbeteiligung durch Kardio-MRT und ggf. Myokardbiopsie. Eine Linksherzhypertrophie weist auf einen **renalen Hypertonus** hin, der bei Nierenbeteiligung auftreten kann. Durch zahllose Mikroinfarkte ist die Entwicklung einer **Niereninsuffizienz** möglich. Gefürchtet ist die renale Krise, die durch höher dosierte Glukokortikoidtherapie ausgelöst werden kann (Prednison möglichst nicht über 15 mg/d dosieren). Der Nierenbefall ist neben der pulmonal-arteriellen Hypertonie und interstitiellen Lungenerkrankung maßgeblich an der Morbidität und Mortalität der systemischen Sklerose beteiligt. Dank Monitoring und besserer Therapie ist die Niereninsuffizienz seltener geworden.

Diagnostik: Entscheidendes **Frühsymptom** ist das **Raynaud-Phänomen.** Die äußerlichen Veränderungen der fortgeschrittenen systemischen Sklerose sind bereits beim bloßen Anblick unverkennbar. Ansonsten lassen sich bei der körperlichen Untersuchung ggf. Hinweise auf eine Organbeteiligung finden (z. B. knisternde Atemgeräusche („Fibroseknistern"), Herzrhythmusstörungen, erhöhter Blutdruck).

Diagnostik: Entscheidendes **Frühsymptom** ist das **Raynaud-Phänomen.** Im weiteren Verlauf ist durch die Hautveränderungen eine Blickdiagnose möglich.

▶ **Merke.** Eine sehr einfache und harmlose Hilfe ist die Betrachtung der Nagelfalzkapillaren mit einem Lupenmikroskop. Hier finden sich typischerweise bereits in der Frühphase Kaliberschwankungen, korkenzieherartige Verdrehungen und die nahezu pathognomonischen Megakapillaren. Im Verlauf kommt es zu einer Rarefizierung der Kapillaren bis hin zu avaskulären Feldern.

▶ **Merke.**

Allgemeine **Labor**untersuchungen sind ohne große Abweichungen. Die bei ca. einem Drittel der Patienten festzustellende mäßige BSG-Beschleunigung und CRP-Erhöhung sowie die Vermehrung der α_2-Globuline sind Ausdruck des generalisierten entzündlichen Geschehens; allerdings können die Entzündungsparameter auch normwertig sein. Dem Nachweis von **Autoantikörpern** kommt große diagnostische und prognostische Bedeutung zu, die Differenzierung der ANA ist wichtig. **ANA** finden sich zu über 90 % bei systemischer Sklerose. Etwa 40 % der Patienten mit diffuser systemischer Sklerose weisen in ihrem Serum die prognostisch ungünstigen Autoantikörper gegen eine Topoisomerase auf (**Anti-Topoisomerase-Antikörper, Anti-Scl-70**). Anti-RNA-Polymerase-Antikörper sind mit schwerer Haut- und Nierenbeteiligung assoziert. Bei der limitierten Form kommen in nahezu 75 % Antikörper gegen das Zentromer vor (**Anti-Zentromer-Antikörper**). **Rheumafaktoren** (Antikörper gegen den Fc-Teil eigener IgG) kommen bei voll ausgebildeter Erkrankung in etwa 30 % vor, haben jedoch wegen fehlender Krankheitsspezifität kaum diagnostische Bedeutung. **Antikörper gegen PM-Scl** und **U1-RNP** weisen auf ein Überlappungssyndrom zur Polymyositis hin, das bei ungefähr jedem 10. Patienten mit systemischer Sklerose gefunden wird.

Im **Labor** finden sich in ca. einem Drittel der Fälle erhöhte Entzündungswerte (CRP, BSG). Wichtig sind die **immunologischen Befunde:** Nachweis von **ANA** (90 %), **Anti-Topoisomerase-Antikörpern** (Anti-Scl-70, bei diffuser systemischer Sklerose in ca. 40 %), Anti-RNA-Polymerase (assoziiert mit schwerer Haut- und Nierenbeteiligung), **Anti-Zentromer-Antikörpern** (bei limitierter systemischer Sklerose ca. 75 %). **Rheumafaktoren** finden sich in etwa 30 %. Auf ein Überlappungssyndrom zur Polymyositis, das bei jedem 10. Patienten mit systemischer Sklerose vorliegt, weisen **Antikörper gegen PM-Scl und U1-RNP** hin.

Apparative Untersuchungen können den körperlichen Untersuchungsbefund bestätigen oder unerkannte Veränderungen aufdecken. **Röntgenuntersuchungen** der Hände zeigen die typischen Akroosteolysen und Kalkablagerungen (auch im Ultraschall erkennbar) sowie eine **Spindelform** der **Endphalangen,** die wie „abgelutscht" wirken. Das Thoraxbild zeigt ggf. eine basale Lungenfibrose. Im **HR-CT** lassen sich verschiedene Subtypen interstitieller Lungenerkrankungen sehr sensitiv darstellen (Lungengerüstfibrose; Milchglasinfiltrate als Hinweis auf Alveolitis). Regelmäßige echokardiografische Kontrollen sind zum frühzeitigen Erkennen der pulmonalarteriellen Hypertonie wichtig, die dann mittels Rechtsherzkatheter bestätigt werden muss. Die Durchführung eines Ösophagusbreischlucks oder einer Ösophagusmanometrie dient dem Nachweis einer Motilitätsstörung der Speiseröhre; im Spätstadium zeigt sich radiologisch der Aspekt des starren „Ofenrohrs" mit klaffendem ösophagogastralem Sphinkter. Endoskopisch findet sich oft eine Refluxösophagitis.

Im **Röntgenbild** sind Akroosteolysen sowie **Spindelform der Endphalangen** typisch. Im Röntgen-Thorax fallen ggf. Zeichen einer basalen Lungenfibrose auf. Im **HR-CT** lässt sich eine interstitielle Lungenerkrankung (z. B. Alveolitis, Lungenfibrose) sensitiv nachweisen, mit dem Ösophagusbreischluck oder der Ösophagusmanometrie eine Ösophagusmotilitätsstörung; im Spätstadium zeigt sich radiologisch der Aspekt des starren „Ofenrohrs" mit klaffendem ösophagogastralem Sphinkter. In der ÖGD findet sich oft eine Refluxösophagitis. Regelmäßige echokardiografische Kontrollen sind zum frühzeitigen Erkennen der pulmonalarteriellen Hypertonie wichtig, die dann mittels Rechtsherzkatheter bestätigt wird.

Die **Lungenfunktion** zeigt bei Lungenfibrose eine restriktive Ventilationsstörung mit erniedrigter Vitalkapazität. Sensitiver ist die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität, die sowohl zum Monitoring der pulmonal-arteriellen Hypertonie als auch der Lungenfibrose herangezogen werden kann. Zur **Aktivitätsbeurteilung** – mit Einschränkungen und falls überhaupt erhöht – können die allgemeinen Entzündungsparameter sowie die Konzentration des löslichen IL-2-Rezeptors herangezogen werden, aussagekräftiger ist jedoch der klinische Progress (besonders Hautfibrose, Lungenfunktion, Diffusionskapazität). Die Bestimmung des pro-BNP hilft, eine pulmonal-arterielle Hypertonie sowie Herzbeteiligung zu erkennen.

Die **Lungenfunktion** zeigt eine restriktive Ventilationsstörung. Sensitiver ist die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei unklarer Diagnose helfen **histologische Untersuchungen.** In der Haut zeigen sich Ansammlungen von Lymphozyten und eine **Vermehrung von Kollagen.** Ein Schlüsselbefund sind **Veränderungen an den Gefäßen,** die schließlich veröden.

Bei unklarer Diagnose kann eine feingewebliche Untersuchung von Biopsiematerial der Haut und Gefäße weiterhelfen. **Histologisch** finden sich in der Haut Ansammlungen von Lymphozyten in den tieferen Schichten und eine Vermehrung von Kollagen infolge eines erhöhten Gehalts an Protokollagen bei gesteigerter **Kollagensynthese.** Ein Schlüsselbefund sind auch **Veränderungen an den Gefäßen** (besonders die kleinen Blutgefäße hyalinisieren und veröden).

Differenzialdiagnosen: andere Kollagenosen, Überlappungssyndrome, **primäres Raynaud-Phänomen, eosinophile Fasziitis, zirkumskripte Sklerodermie** (Morphea), **nephrogene systemische Fibrose** (selten).

Differenzialdiagnosen: Neben anderen Kollagenosen und Überlappungssyndromen muss insbesondere im Frühstadium das **primäre Raynaud-Phänomen** abgegrenzt werden. Auch bei der **eosinophilen Fasziitis** kommt es zu Schwellungen der Extremitäten, jedoch sind diese proximal betont, die Hände und Füße sind nicht befallen. Der Befund reicht bis in den Faszienbereich hinein. Die **zirkumskripte Sklerodermie** (Morphea) befällt ausschließlich die Haut in Form umschriebener Veränderungen (lilafarbene Ringe). Die sehr seltene generalisierte Morphea lässt sich histologisch von der systemischen Sklerose abgrenzen. Die Hände sind nicht betroffen. Die seltene **nephrogene systemische Fibrose** kann nach der Applikation gadoliniumhaltiger MR-Kontrastmittel bei höhergradiger Niereninsuffizienz auftreten.

Therapie: Die Behandlung erfolgt symptomatisch, es gibt keine kausale Therapie. Gegen das Raynaud-Phänomen helfen **gefäßerweiternde Substanzen** (z. B. Kalziumantagonisten, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten oder Nitroapplikation), bei akuter Entzündung **Glukokortikoide** in niedriger Dosierung (Cave: renale Krise).

Therapie: Befriedigende Behandlungskonzepte der systemischen Sklerose sind nicht bekannt. Eine kausale Therapie ist nicht möglich, die Behandlung erfolgt symptomatisch. Das Raynaud-Phänomen kann gut mit **gefäßerweiternden Substanzen** therapiert werden (Kalziumantagonisten, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder lokale Nitroapplikation). Bei akralen Nekrosen kommen Infusionen mit Prostaglandin-E2-Analoga (z. B. Alprostadil, Iloprost) zum Einsatz, zur Rezidivprophylaxe ist der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan zugelassen. In Phasen hoher Entzündungsaktivität (v. a. ödematöse Frühphase) sind **Glukokortikoide** hilfreich, wobei wegen der Gefahr renaler Krisen möglichst nicht mehr als 15 mg Prednison täglich gegeben werden sollten.

Bei systemischer Sklerose mit Organbeteiligung werden **Immunsuppressiva** (Cyclophosphamid, MTX, Mycophenolat-Mofetil) eingesetzt (s. auch Tab. **N-2.5**). Bei pulmonalarterieller Hypertonie bzw. Cor pulmonale sind **Endothelin-Rezeptorantagonisten** oder/und Phosphodiesterase-5-Hemmer, bei arterieller, insbesondere renaler Hypertonie sind **ACE-Hemmer** oder **Angiotensin-Rezeptorantagonisten** indiziert.
Die häufige gastroösophageale Refluxsymptomatik wird mit Säureblockern, besonders Protonenpumpenantagonisten, behandelt.

Bei einem Übergreifen der systemischen Sklerose auf Viszeralorgane mit erkennbarer Funktionsstörung (v. a. von Lunge, Herz und Niere) ist eine **immunsuppressive Pharmakotherapie** indiziert (MTX, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil), auch wenn eine lebensverlängernde Wirkung bisher nicht erwiesen ist. Die Cyclophosphamidpulstherapie (S. 1379) oder die kontinuierliche Mycophenolatbehandlung haben sich bei Vorliegen einer progredienten Lungenfibrose bewährt, wobei eine anschließende Erhaltungstherapie mit Mycophenolat sinnvoll sein dürfte (Details zu den Medikamenten s. Tab. **N-2.5**). Eine pulmonalarterielle Hypertonie muss frühzeitig mit **Endothelin-Rezeptorantagonisten** (z. B. Bosentan, Ambrisentan) oder/und Phosphodiesterase-5-Hemmern (z. B. Sildenafil, Tadalafil) behandelt werden, was die Lebensqualität und Überlebensdauer entscheidend verbessert. Bei arterieller, insbesondere renaler Hypertonie haben sich die nephroprotektiven **ACE-Hemmer** oder **Angiotensin-Rezeptorantagonisten** bewährt. Störungen im Bereich des GIT lassen sich mit Säureblockern (PPI bei Refluxsymptomatik) und ggf. Prokinetika behandeln.
In rasch progredienten, therapierefraktären Fällen bietet eine Hochdosis-Chemotherapie mit Antithymozytenglobulin(ATG)-Gabe und anschließender autologer Stammzelltransplantation Aussicht auf eine Stabilisierung der Erkrankung. Die Stammzelltransplantation sollte frühzeitig (d. h. vor wesentlichen Organkomplikationen) erfolgen, da die Letalität sonst deutlich zunimmt. Gemäß der ASTIS-Studie zeigt sich erst 2 Jahre nach der Stammzelltransplantation ein Überlebensvorteil für die Transplantierten. Raucher und Ex-Raucher hatten eine hohe therapieassoziierte Mortalität.

Allgemeinmaßnahmen umfassen **Kälteschutz, Paraffin- und Kohlensäurebäder der Hände** sowie vorsichtige Infrarot-A-Wärmetherapie bei ausgeprägter Raynaud-Symptomatik, **Bewegungsübungen**, **Massagen** im Sinne der Lymphdränage. Operative Korrekturen sind bei Kontrakturen und Fehlstellungen angezeigt.

Wichtig sind **Allgemeinmaßnahmen:** Bei ausgeprägter Raynaud-Symptomatik **Schutz vor Kälte** durch geeignete Kleidung und vorsichtige Infrarot-A-Wärmetherapie. Regelmäßige Paraffin- und Kohlensäurebäder der Hände/Füße sowie beheizbare Handschuhe können eine Linderung der Raynaud-Symptomatik erzielen. Die Vermeidung von Raynaudattacken ist wahrscheinlich sehr wichtig betreffend der Krankheitsprogression. **Bewegungsübungen** beugen einer Atrophie und Kontraktur der Muskulatur vor. Ausgedehnte **Massagen** im Sinne der Lymphdränage vermögen, besonders im ödematösen Stadium, die Hautsituation zu bessern. **Operativ** können Kontrakturen gelöst und Fehlstellungen korrigiert werden. Auch eine Abtragung der Kalkeinlagerung kommt in Betracht. Eine operative Sympathektomie oder Sympathikusblockade vermag für einige Monate die Raynaud-Symptomatik zu lindern.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prognose: Die Erkrankung hat einen **chronisch progredienten** Verlauf. Unbehandelt, aber auch unter Therapie, kann es binnen weniger Jahre zu multiplen Organveränderungen kommen, sodass deren Funktionsreserven eingeschränkt sind. Zumeist wird das Leben vonseiten der Lunge und Niere sowie als Folge der pulmonalarteriellen Hpyertonie terminiert. Die limitierte Form hat eine deutlich bessere Prognose, da sie langsamer progredient und meist ohne wesentliche viszerale Organbeteiligung verläuft, abgesehen von der pulmonal-arteriellen Hypertonie, die hier wesentlich zur reduzierten Lebenserwartung beiträgt, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird.

Prognose: Der Verlauf ist **chronisch progredient** und kann aufgrund der Lungen- und Nierenveränderungen sowie der pulmonalarteriellen Hypertonie und Herzbeteiligung tödlich enden. Die limitiert-kutane Form hat eine bessere Prognose, da sie langsamer fortschreitet und seltener viszerale Organe befällt, lediglich die pulmonal-arterielle Hypertonie ist relativ häufig und muss konsequent therapiert werden.

▶ Klinischer Fall. Eine Frau mittleren Alters stellt sich beim Arzt vor wegen zunehmender Kälteempfindlichkeit mit Missempfindungen und blau-roter Verfärbung beider Hände. Das Raynaud-Phänomen hatte vor 4 Jahren eingesetzt und seither zugenommen, wobei sie im Sommer weitgehend beschwerdefrei ist. Erstmals im vergangenen Winter sind schmerzhafte kleine Ulzerationen an den Fingerspitzen aufgetreten, die erst jetzt im Frühling langsam abheilen. Nase, Kinn, Stirn sind symptomfrei. Außerdem berichtet sie über Schwierigkeiten beim Schlucken trockener Speisen und über Sodbrennen.
Die Untersuchung zeigt kleine, abheilende Ulzerationen an den Fingerkuppen des linken Ring- und Mittelfingers sowie Teleangiektasien im Gesicht. Das Öffnen des Mundes ist eingeschränkt, das Zungenbändchen verkürzt. Röntgenaufnahmen zeigen Substanzverlust an den Fingerendgliedern, EKG und Lungenfunktion sowie das klinische Labor sind unauffällig, die BSG mäßig beschleunigt (30/60 mm n.W.), die Serologie ergibt antinukleäre Faktoren mit Zentromermuster, Rheumafaktoren sind negativ. Kapillarmikroskopisch zeigen sich Kaliberschwankungen und vereinzelt Megakapillaren im Nagelfalz. Im Röntgenbreischluck zeigt sich eine deutlich reduzierte Peristaltik mit beginnendem Ofenrohraspekt, in der ÖGD eine Refluxösophagitis. Echokardiografie und Lungenfunktion mit Diffusionskapazität sind unauffällig. Es wird die limitierte Form der systemischen Sklerose diagnostiziert.
Therapeutisch werden zunächst Kälteschutz, wetterangepasste Bekleidung und milde Gefäßerweiterung mit Amlodipin empfohlen. Die Symptome bessern sich, die Patientin ist zufrieden. Halbjährige Wiedervorstellungen zur Verlaufskontrolle einschließlich jährlicher Echokardiografie, Ruhe- und Langzeit-EKG sowie Lungenfunktion werden vereinbart.

▶ Klinischer Fall.

3.4 Sjögren-Syndrom

3.4 Sjögren-Syndrom

▶ Definition. Chronisch-entzündliche Erkrankung der exokrinen Drüsen, insbesondere der Tränen- und Speicheldrüsen.

▶ Definition.

Epidemiologie: Das Sjögren-Syndrom ist mit einer Prävalenz von ca. 0,2 % eine häufige Autoimmunopathie, Frauen dominieren (w : m = 9 : 1).

Epidemiologie: Die Prävalenz liegt bei ca. 0,2 %. Die Erkrankung betrifft Frauen deutlich häufiger als Männer (9 : 1).

Ätiopathogenese: Es werden 2 Formen unterschieden:

- **Primäres Sjögren-Syndrom:** Die Ursache ist unbekannt, möglicherweise spielen Coxsackie-Viren eine Rolle. Eine Assoziation mit den HLA-Merkmalen DR2 und DR3 weist auf eine genetische Komponente und eine Bedeutung von T-Zellen hin.
- **Sekundäres Sjögren-Syndrom:** Dies entsteht im Rahmen anderer Kollagenosen („Overlap-Syndrom"), einer rheumatoiden Arthritis, einer primär biliären Zirrhose oder einer chronischen Hepatitis B oder C.

Es kommt zu einer lymphozytären Infiltration und letztlich Zerstörung der betroffenen Drüsen. Auch extraglanduläre Organe wie Nieren, Lunge und Muskulatur können hiervon betroffen sein, bleiben allerdings in der Regel asymptomatisch. Die Hypergammaglobulinämie korrespondiert mit Immunkomplexen, die wiederum an der Entstehung der häufigen sekundären Vaskulitis beteiligt sind.

Ätiopathogenese: Es gibt 2 Formen:

- **Primäres Sjögren-Syndrom:** Ursache unbekannt, Assoziation mit HLA-DR2 und -DR3
- **Sekundäres Sjögren-Syndrom:** im Rahmen anderer Kollagenosen, einer rheumatoiden Arthritis, einer primär biliären Zirrhose oder einer Hepatitis B oder C.

Klinik: Leitsymptome sind die **Xerostomie** und **Xerophthalmie** (= **Sicca-Syndrom**). Aus der fehlenden Produktion von Flüssigkeit folgt sekundär eine Reizung der Hornhaut und der Bindehaut (**Keratoconjunctivitis sicca**). Werden Nase, Trachea, Pharynx und Bronchien in den Prozess einbezogen, kann es zu Heiserkeit, Husten und chronischer Bronchitis kommen. Ein Befall der Genitalorgane führen zu Störungen der Sexualfunktion. Mehrheitlich ist diese Symptomatik kombiniert mit einer der RA ähnelnden **Gelenkentzündung, jedoch ohne erosive Veränderungen**. Im Rahmen der recht häufigen **sekundären Vaskulitis** kommt es zu Polyneuropathie, Myositis und/oder Purpura. Selten ist eine Mitbeteiligung der inneren Organe mit Entwicklung einer interstitiellen Nephritis, Pankreatitis, Pneumonitis oder primär biliären Zirrhose. Etwa 6 % der Patienten entwickeln im späteren Leben ein **malignes Lymphom**, wohl begünstigt durch die anhaltende Lymphozytenaktivierung.

Klinik: Hauptsymptome sind **Xerostomie** und Xerophthalmie (= **Sicca-Syndrom**). Sekundär kommt es zur **Keratoconjunctivitis sicca**. Als weitere Symptome finden sich Heiserkeit, Husten, chronische Bronchitis und **Gelenkentzündung**. Polyneuropathie, Myositis und/oder Purpura sind Folge einer sekundären Vaskulitis. Ca. 6 % der Patienten entwickeln im Verlauf ein **malignes Lymphom.**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Der **Schirmer-Test** zeigt eine verminderte Tränensekretion an. Zur Diagnosesicherung sollte eine **Biopsie der Speicheldrüsen** durchgeführt werden. Im Labor finden sich eine Hypergammaglobulinämie, erhöhte BSG, positive ANA sowie evtl. Anämie, Leukopenie und selten Thrombozytopenie. Serologische Leitbefunde sind Autoantikörper gegen zytoplasmatische Proteine (**SS-A und SS-B**) sowie gegen das **Epithel der Speicheldrüsenausführungsgänge**. Rheumafaktoren sind in 50–80 % nachweisbar.

Diagnostik: Mithilfe des **Schirmer-Tests** kann eine verminderte Tränensekretion (< 5 mm/5 min) nachgewiesen werden; eine **Spaltlampenuntersuchung** zeigt das Vorliegen einer Keratoconjunctivitis sicca. Die **szintigrafische Untersuchung der Speicheldrüse** mit ^{99m}Tc-Pertechnetat belegt die verminderte Speichelsekretion. Es sollte möglichst eine **Biopsie der Speicheldrüsen** erfolgen (fokale Sialadenitis). Im **Labor** zeigt sich typischerweise eine polyklonale Hypergammaglobulinämie, eine erhöhte BSG, positive ANA (50–80 %) sowie evtl. eine Anämie, Leukopenie und selten Thrombozytopenie. Serologische Leitbefunde sind Autoantikörper, und zwar zum einen gegen die extrahierbaren nukleären Antigene (ENA: **SS-A/Ro und SS-B/La**), zum anderen gegen das **Epithel der Speicheldrüsenausführungsgänge**. Bei 50–80 % fallen Rheumafaktoren auf. Im Hinblick auf die Lymphomentwicklung muss u. a. auf das Auftreten einer **monoklonalen Hypergammaglobulinämie** geachtet werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Ein **primäres** Sjögren-Syndrom gilt als bewiesen, wenn neben einer Keratoconjunctivitis sicca ein positiver Biopsiebefund (fokale Sialadenitis mit Lymphozyteninfiltration) oder positive Ro/SSA-Antikörper nachzuweisen sind. Beim **sekundären** Sjögren-Syndrom wird außerdem der Nachweis einer Grunderkrankung (z. B. Kollagenose, RA, primär biliäre Zirrhose, chronische Virushepatitis) gefordert.

Therapie: Zur Linderung der Symptome **helfen künstliche Tränen- oder Speichelflüssigkeit** und reichliche Flüssigkeitsaufnahme. Speichel- und Tränensekretion können durch Cholinergika gesteigert werden. Gegen Gelenkschmerzen bei Sjögren-Syndrom hilft oft Hydroxychloroquin/Chloroquin, das auch die Speichelsekretion steigern kann (s. Tab. **N-2.5**).

Therapie: Im Vordergrund steht eine symptomatische Therapie des Sicca-Syndroms mithilfe **künstlicher Tränen- oder Speichelflüssigkeit**, Kaugummi kauen und hoher Flüssigkeitsaufnahme (möglichst zuckerfrei). Besonders im Winter ist auf ausreichende Luftfeuchte in der Raumluft zu achten. Bei starken Beschwerden können Bromhexin oder Pilocarpin (Cholinergikum) zur Steigerung der Tränen- und Speichelsekretion beitragen. Arthritiden werden entsprechend dem Therapieregime der RA mit NSAR, ggf. in Kombination mit Hydroxychloroquin/Chloroquin oder Methotrexat behandelt, wodurch gelegentlich auch die Speichelsekretion gesteigert wird. Allerdings lässt sich die progrediente Zerstörung der Speichel- und Tränendrüsen meist nicht aufhalten (Details zu den Medikamenten s. Tab. **N-2.5**). Bei Entwicklung einer sekundären Vaskulitis bzw. weiteren viszeralen Organschäden ist eine immunsuppressive Therapie indiziert. Durch eine ausgeprägte, schwer zu therapierende Fatigue sind viele Patienten sehr belastet.

Prognose: Die des primären Sjögren-Syndroms *quo ad vitam* ist gut, die des sekundären Sjögren-Syndroms abhängig von Begleitveränderungen, das Lymphomrisiko ist deutlich erhöht. Die progrediente Zerstörung der Speicheldrüsen lässt sich jedoch meist nicht aufhalten.

Prognose: Das primäre Sjögren-Syndrom hat eine gute Prognose, auf die Lymphomentwicklung muss allerdings geachtet werden; die Prognose der sekundären Form wird im Wesentlichen durch die begleitende Grunderkrankung bestimmt. Die progrediente Zerstörung der Speicheldrüsen lässt sich jedoch meist nicht aufhalten, die symptomatische Therapie vermag die Symptome meist deutlich zu lindern.

3.5 Immunvermittelte Myopathien: Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörperchen-Myositis, nekrotisierende autoimmune Myopathie

▶ Definition.

▶ Definition. Es handelt sich um chronisch-entzündliche Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur (PM), die teilweise von einer Entzündungsreaktion der Haut (DM) begleitet werden.

Epidemiologie: Selten. PM und DM betreffen Frauen doppelt so häufig wie Männer; Hauptmanifestationsalter: 50–60 Jahre. Die Einschlusskörperchen-Myositis (*inclusion body myositis*) befällt vorwiegend Männer, der Altersgipfel liegt bei ca. 55 Jahren.

Epidemiologie: Selten; die alleinige PM ist häufiger als die DM. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer; der Manifestationsgipfel liegt im Alter von 50–60 Jahren. Bei einigen Patienten beginnt die Erkrankung bereits im Kindesalter (< 20 %); in diesen Fällen überwiegt die DM. Die Einschlusskörperchen-Myositis (*inclusion body myositis*) befällt vorwiegend Männer, der Altersgipfel liegt ebenfalls bei ca. 55 Jahren. Die nekrotisierende autoimmune Myopathie ist vermutlich ähnlich häufig wie die Polymyositis, welche die häufigste der immunvermittelten Myopathien darstellt.

Ätiopathogenese: Die Ursachen von PM und DM sind unbekannt. Immunreaktionen (Nachweis von Autoantikörpern) scheinen eine Rolle zu spielen. Bei der Einschlusskörperchen-Myositis gibt es eine hereditäre und eine

Ätiopathogenese: Die Ursachen der PM und DM sind unbekannt. Auch die Natur der Muskelzerstörung ist letztlich nicht geklärt, wenngleich Immunreaktionen (Nachweis von Autoantikörpern und T-Zell-Infiltraten) beteiligt sein dürften. Ein weiteres Argument ist die überzufällige Verknüpfung mit anderen Immunkrankheiten systemischer Natur

ls unklarer Ätiolo-

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

matoider Arthritis. Ein Teil der Erkrankungen, v. a. bei Dermatomyositis, ist paraneoplastischer Natur. Die Einschlusskörperchen-Myositis kommt als hereditäre, nicht inflammatorische und sporadische, inflammatorische Form vor, Ätiologie und Pathogenese bleiben unklar. Fast die Hälfte der Fälle von nekrotisierender autoimmuner Myopathie wird durch eine Statintherapie ausgelöst, charakteristisch sind – möglicherweise pathogene – Autoantikörper gegen die HMG-CoA-Reduktase und *Signal-Recognition*-Partikel. Die autoimmune, und nicht toxische Genese wird durch die dauerhaft erforderliche Immunsuppression unterstrichen, da die nekrotisierende autoimmune Myopathie nach Absetzen der Statine nicht reversibel ist (im Gegensatz zur häufigen unkomplizierten statininduzierten Myopathie).

gie. Fast 50 % der nekrotisierenden immunvermittelten Myopathien werden durch Statine induziert, wobei es zur Bildung von – möglicherweise pathogenen – Autoantikörpern gegen die HMG-CoA-Reduktase oder *Signal-Recognition*-Partikel kommt.

Es werden verschiedene Varianten unterschieden: Neben einer **idiopathischen Poly- bzw. Dermatomyositis** kann die DM oder PM in Assoziation zu anderen definierten Immunopathien auftreten, sog. **„Overlap-Syndrom“** (S. 1390). Bei Erwachsenen können DM oder seltener PM als **paraneoplastisches Syndrom** eines zugrunde liegenden Tumors auftreten. Eine Sonderform ist das sog. **Anti-Synthetase-Antikörper-Syndrom**, am häufigsten als **Anti-Jo-1-Syndrom** mit typischen Antikörpern gegen die Histidyl-Transfer-RNA-Synthetase, seltener sind Antikörper gegen andere Transfer-RNA-Synthetasen (z. B. Anti-PL 7, Anti-PL 12, Anti-KS).

Neben **idiopathischen Formen** können DM und PM zusammen mit anderen Immunopathien auftreten, sog. **„Overlap-Syndrom“** (S. 1390). Eine Assoziation mit **Neoplasien** ist möglich, besonders bei DM. Die nekrotisierende autoimmune Myopathie kann durch Statintherapie, aber auch im Rahmen einer Neoplasie, entzündlichen Bindegewebskrankheit oder Hepatitis C induziert werden oder idiopathisch auftreten.

Klinik: Bei PM und DM beginnen die Beschwerden meist schleichend als proximal betonte **Muskelschwäche (Leitsymptom!)**. Manche Patienten geben vorausgehende Episoden mit grippalem Charakter, Raynaud-Phänomen, Muskel- oder Gelenkbeschwerden an. Die Mehrzahl der Patienten berichtet über muskelkaterartige Myalgien. Die nekrotisierende autoimmune Myopathie manifestiert sich mit einer plötzlich einsetzenden und rasch progredienten Muskelschwäche, die meist an der unteren Extremität ausgeprägter ist als an der oberen; eine Schwäche der Halsmuskulatur, Schluckbeschwerden (ca. 30 %) und Herzbeteiligung (ca. 65 %), evtl. mit Zeichen der Herzinsuffizienz, können hinzukommen.

Klinik: Die Beschwerden beginnen schleichend mit proximal betonter **Muskelschwäche**, hinzu kommen oft muskelkaterartige Schmerzen**.**

PM und DM befallen in der Regel den **proximalen Anteil der oberen und unteren Extremitäten.** Sie äußert sich in Schwierigkeiten beim raschen Gehen, Treppensteigen und beim Erheben aus sitzender Haltung. Es bereitet überdurchschnittliche Mühe, Gegenstände zu tragen oder auch nur die Arme etwa zum Kämmen zu heben. Typisch ist eine Beteiligung der **Hals- und Schlundmuskulatur**, sodass das Aufrechthalten des Kopfes, Schlucken und die Lautgebung nicht mehr möglich sind und die Atmung behindert ist. Auch durch eine Beteiligung der Atemhilfsmuskulatur und des Zwerchfells kann die Atmung behindert sein. Treten Myalgien auf (ca. 60 %), werden diese von den Patienten häufig als „muskelkaterähnliche Schmerzen“ beschrieben.

PM und DM befallen in der Regel den **proximalen Anteil der Extremitäten.** Beteiligung der **Hals- und Schlundmuskulatur** führt zu Dysphagie und Dysphonie. Auch die Atmung kann behindert sein.

Etwa ⅓ der Patienten hat gleichzeitig **Hauterscheinungen** (Dermatomyositis). Am häufigsten kommt es zu Veränderungen **im Gesicht** (v. a. Stirn, Wangen, Nasenrücken, Augenlider; typische „traurige Fazies“). Es handelt sich überwiegend um lilafarbige, großflächige Exantheme, die nur im floriden Stadium zu tastbaren Veränderungen mit Ödem, Verhärtung und Papeln führen. Juckreiz liegt selten vor. Erythematöse Plaques finden sich über den Fingerknöcheln (**„Gottron-Zeichen**“). Hauterscheinungen und Muskelentzündung korrelieren nicht miteinander. Es gibt auch eine Dermatomyositis ohne Myositis. Die sog. „Mechaniker-Hände“ sind typisch für das Anti-Synthetase-Antikörper-Syndrom.

Ein Drittel der Patienten weist **Hauterscheinungen,** v. a. **im Gesicht** (periorbital), auf. Es handelt sich überwiegend um lilafarbene ödematöse Erytheme. Auch eine Hypomimie („traurige Fazies“) ist typisch.

Einige Symptome lassen sich v. a. bei Kindern nachweisen. Hierzu gehören die flächenhaften, palpablen **Kalkablagerungen in der Haut**, die zu Exulzerationen neigen, sowie die Entwicklung einer sekundären **Vaskulitis**.

Insbesondere bei Kindern finden sich **Kalkablagerungen in der Haut** mit Neigung zur Exulzeration sowie eine **Vaskulitis**.

Nicht selten kommt es bei der PM oder DM zur Organbeteiligung. Etwa 40 % der Patienten leiden an einer **nicht erosiven** Polyarthritis. Weiterhin imponieren Erscheinungen, die einer **Vaskulopathie** gleichen. Die harmlose Variante ist ein Raynaud-Syndrom. Schluckstörungen weisen auf eine Beteiligung des Ösophagus hin (Gefahr einer Aspirationspneumonie). Bei etwa ⅓ der Patienten kommt es zur **Beteiligung des Herzens (Myokarditis)**, die sich als Tachykardie und Arrhythmie, seltener als Herzinsuffizienz manifestiert. Die Dunkelziffer ist jedoch sehr hoch; möglicherweise ist sogar bei allen Patienten das Herz, wenn auch in inapparenter Weise, beteiligt. Hierfür sprechen die ohne jeden vorherigen Hinweis eintretenden **plötzlichen Todesfälle** und Blutbefunde (Troponin- und CK-MB-Erhöhung). Seltener ist die Lunge in Form einer interstitiellen Lungenerkrankung betroffen (ca. 10 %), besonders beim Anti-Synthetase-Antikörper-Syndrom. Hier kommt es auch zum Auftreten einer pulmonal-arteriellen Hypertonie.

Beteiligung der Organe und Gefäße ist möglich. Es kommt zu **Vaskulitiden** und Raynaud-Syndrom. Schluckstörungen deuten auf eine Ösophagusbeteiligung, Rhythmusstörungen oder Herzinsuffizienzzeichen auf eine **Beteiligung des Herzens (Myokarditis)** hin. Die PM bzw. DM kann auch mit einer **nichterosiven** Polyarthritis assoziiert sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Bei Patienten mit dem Anti-Synthetase-Syndrom (oft Jo-1-Antikörper-Syndrom) kommt es typischerweise zu Fieber, Myositis, Raynaud-Syndrom, interstitieller Lungenerkrankung mit Lungenfibrose, pulmonal-arterieller Hypertonie und oft symmetrischer, nicht erosiver Polyarthritis sowie „Mechaniker-Händen".

In ca. 20 % der Fälle sind die PM und besonders die DM mit einer Neoplasie assoziiert. Besonders hervorzuheben sind dabei **Ovarialkarzinome** sowie **Malignome des Intestinal- und Respirationstraktes** und der **Mamma**.

Bei etwa 20 % der Patienten sind die PM und besonders die DM mit einem malignen Tumor vergesellschaftet. Letztlich sind **sämtliche Formen bösartiger Erkrankungen** beobachtet worden, besonders hervorzuheben sind **Malignome des Intestinal- und Respirationstraktes,** der **Mamma** und der **Ovarien**. Die Behandlung des Tumors führt bei diesen Patienten auch zu einer Rückbildung der Dermato- und Polymyositis; eine völlige Ausheilung tritt dabei meist nur bei kurativer Behandlung ein. Bemerkenswert sind darüber hinaus die Fälle, bei welchen ein erneuter Beginn der Muskelerkrankung zugleich Hinweis auf ein Tumorrezidiv ist. Auch die nekrotisierende autoimmune Myopathie geht in ca. 10 % mit einer Tumorerkrankung einher.

► Merke.

► Merke. Bei etwa 20 % der Patienten ist das Auftreten der **DM**, seltener der PM, mit einem **malignen Tumor** assoziiert. Der Tumor kann vor, gleichzeitig mit oder erst im Verlauf der Myositis manifest werden. Bei der nekrotisierenden autoimmunen Myopathie finden sich in ca. 10 % der Patienten Malignome. Eine umfassende und wiederholte Tumorsuche ist daher erforderlich.

Diagnostik: Leitbefund ist die **seitengleiche proximale Muskelschwäche.**

Diagnostik: Die Diagnose kann nur aus der gemeinsamen Bewertung klinisch und apparativ erhobener Befunde gestellt werden. **Schlüsselbefund** ist die **seitengleiche proximale Muskelschwäche.** Eine sorgfältige Tumorsuche ist immer erforderlich, diese muss auch bei negativem Befund in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung regelmäßig wiederholt werden, v. a. bei Patienten mit DM und Nachweis der Anti-p155/140-Antikörper (Anti-TIF1-gamma).

Das Labor zeigt neben unspezifischen Entzündungszeichen **erhöhte Werte der Muskelenzyme** im Serum (CK, GOT, Aldolase und LDH), ebenso ist das Myoglobin im Serum erhöht. Insbesondere die **CK** kann bis auf das 100-Fache der Norm ansteigen.

Bei den **Laboruntersuchungen** fallen unspezifische, entzündungsbedingte, wenig ausgeprägte Veränderungen auf (z. B. CRP und BSG ↑). Hinzu kommt oft eine mäßige (Enzündungs-)Anämie. Wertvoll sind die Bestimmung der **Muskelenzyme im Serum** (CK, GOT, Aldolase und LDH). Von ihnen ist die **CK** (Creatininkinase) das wertvollste Kriterium, da sie in Phasen der Aktivität bis zum 100-Fachen des Normalwertes ansteigt. Dieser Parameter kann auch gut für die Bewertung der Therapie herangezogen werden. Die CK ist allerdings bei Patienten weniger markant erhöht, wenn sie bereits eine ausgeprägte Muskelatrophie aufweisen. Das Myoglobin im Serum ist ebenso spezifisch und sensitiv wie die CK. Eine Beteiligung der Herzmuskulatur wird durch eine Erhöhung der CK-MB und des Troponins angezeigt.

In der **Immundiagnostik** finden sich Autoantikörper gegen die Aminoacyl-Transfer-RNA-Synthetasen, zumeist die **Histidyl-Transfer-RNA-Synthetase** (Anti-Jo-1-Antikörper, beim Anti-Synthetase-Syndrom), Antikörper gegen das **Antigen PM-Scl** (v. a. bei Überlappungssyndrom von PM und systemischer Sklerose) und **Mi-2-Autoantikörper** (v. a. bei DM). Der Nachweis von p155/140-Antikörpern (p155 = TIF1-gamma) ist hochgradig mit paraneoplastischer DM assoziiert.
Das **EMG** zeigt ein myopathisches Muster; die **MRT mit Kontrastmittel** lokalisiert entzündete Muskulatur, die gezielt biopsiert wird.

Immunologische Befunde zeigen sich bei mehr als der Hälfte der Patienten. Myositis-assoziierte Autoantikörper sind Autoantikörper gegen Aminoacyl-Transfer-RNA-Synthetasen, besonders die **Histidyl-Transfer-RNA-Synthetase** (Anti-Jo-1-Antikörper, beim Anti-Synthetase-Syndrom), Antikörper gegen das **Antigen PM-Scl** (v. a. bei Overlap-Syndrom zwischen Polymyositis und systemischer Sklerose) **und Mi-2-Autoantikörper** (v. a. bei DM). Antikörpertiter und Krankheitsaktivität korrelieren nicht. Der Nachweis von p155/140-Antikörpern (p155 = TIF1-gamma) ist hochgradig mit paraneoplastischer DM assoziiert.
Mit der **Elektromyografie** (EMG) lassen sich myopathische Veränderungen (z. B. eine frühe Rekrutierung motorischer Einheiten mit vollem Interferenzmuster bei nur leichter Muskelanspannung) und Denervierungszeichen (z. B. Fibrillationen) nachweisen. In der **Muskel-MRT** mit Kontrastmittel erkennt man ödematöse Veränderungen im Bereich des betroffenen Muskels als Entzündungskorrelat, was die gezielte Biopsie ermöglicht.

Die **Histologie** kann die Diagnose sichern. Sie zeigt eine **Anhäufung mononukleärer Zellen**, insbesondere **T-Zellen**, und eine **Degeneration der Muskelfasern** als Zeichen einer destruktiven Entzündung. Bei der nekrotisierenden autoimmunen Myopathie finden sich ausgedehnte Nekrosen, primäre Entzündungsinfiltrate fehlen.

Die **Histologie** liefert den **entscheidenden diagnostischen Beitrag.** Für eine zuverlässige Beurteilung ist der Entnahmeort der Biopsie von Bedeutung. Er soll aus schmerzhaften Arealen und vorzugsweise im proximalen Anteil der Muskulatur erfolgen (Muskel-MRT mit KM kann bei der Lokalisation helfen). Es zeigen sich eine **Anhäufung mononukleärer Zellen** und eine **Degeneration der Muskelfasern** als Kriterien einer destruktiven Entzündung. Allerdings bietet jedes 10. Gewebepartikel normale Strukturen, ein Hinweis auf lokal unterschiedlich ausgeprägte Prozesse trotz des generalisierten Charakters der PM. Bei der PM finden sich immunhistochemisch intrafaszikuläre Infiltrate mit vorwiegend $CD8^+$-T-Zellen, während bei der DM perifaszikuläre und perivaskuläre Infiltrate mit $CD4^+$-T-Zellen sowie B-Zellen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

dominieren. Steht die Diagnose, muss auf jeden Fall das Vorliegen eines malignen Tumors ausgeschlossen werden, besonders bei der DM. Die nekrotisierende autoimmune Myopathie zeigt histologisch ausgeprägte Nekrosen mit einer monozytären Abräumreaktion ohne primäre entzündliche Zellinfiltrate.

Differenzialdiagnosen: s. Tab. **N-3.6**.

Differenzialdiagnosen: s. Tab. **N-3.6**.

N-3.6 Differenzialdiagnosen der immunvermittelten Myopathien

Differenzialdiagnose	Beispiele	wegweisende Diagnostik
infektiöse Myositis	Coxsackie-Viren, Trichinen, Toxoplasmose	Serologie, Biopsie
medikamentöse toxische Myopathie	Cholesterinsynthesehemmer Steroide, Chloroquin	Anamnese im Gegensatz zur statininduzierten nekrotisierenden autoimmunen Myopathie durch Absetzen reversibel
metabolische Myositis	▪ Morbus Cushing ▪ Morbus Addison ▪ Hyper-/Hypothyreose	Hormonbestimmung
neuromuskuläre Erkrankungen	▪ Muskeldystrophien ▪ Myasthenia gravis	▪ EMG ▪ Autoantikörper gegen Azetylcholin-Rezeptor, EMG
andere rheumatologische Erkrankungen	Polymyalgia rheumatica sekundäre Vaskulitis	▪ stark beschleunigte BSG, normale CK ▪ ggf. spezifische Autoantikörper



modifizierte Abbildung aus: Baenkler, H. W. et al.: Kurzlehrbuch Innere Medizin. Thieme; 2015

Therapie: Therapeutika der Wahl sind **Glukokortikoide**. Im Schnitt müssen 80–100 mg Prednisolon pro Tag verabreicht werden. Eine Dosisreduktion darf erst bei Besserung der Symptome erfolgen, was gelegentlich mehrere Wochen dauern kann. Da Steroide muskelkatabol wirken, ist oft eine steroideinsparende **immunsuppressive Therapie** (**MTX**, **Azathioprin**, evtl. Ciclosporin A, Cyclophosphamid oder Tacrolimus) erforderlich. Bei vaskulitischem Charakter sind Alkylanzien (Cyclophosphamid) effizienter als Antimetaboliten (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Es bedarf strikter Antikonzeption. Bei **therapierefraktärem Verlauf** sind eine hochdosierte intravenöse **Immunglobulin-Behandlung** und **Plasmapherese** zu erwägen. Auch Mycophenolat, Tacrolimus und B-Zell-Depletion mit Rituximab (besonders bei DM und Anti-Synthetase-Syndrom) werden bei sonst refraktären Verläufen erfolgreich eingesetzt. Der **Therapieerfolg** wird ablesbar an der Besserung der Symptome, der Elektrophysiologie und dem Rückgang der Muskelenzyme im Serum, wohingegen die Autoantikörper länger persistieren. Die Einschlusskörperchen-Myositis ist einer immunsuppressiven Therapie meist nicht gut zugänglich. Bei der nekrotisierenden autoimmunen Myopathie ist das Absetzen eines ggf. auslösenden Statins nicht ausreichend, die Erkrankung erfordert eine besonders aggressive und langdauernde immunsuppressive Behandlung.

Therapie: Therapeutika der Wahl sind **Glukokortikoide**. Daneben ist oft eine steroideinsparende **immunsuppressive Therapie** (**MTX, Azathioprin**) erforderlich. Bei Vaskulitiden oder refraktärem Verlauf ist Cyclophosphamid indiziert (s. Tab. **N-2.5**). Bei Therapieresistenz werden hochdosierte intravenöse **Immunglobulingabe**, **Plasmapherese** oder – besonders bei Dermatomyositis und Anti-Synthetase-Antikörper-Syndrom – **Rituximab** eingesetzt.

Bei der **tumorassoziierten Form** steht die Behandlung der malignen Grunderkrankung im Vordergrund, hierunter kommt es in der Regel zur Besserung der DM/PM.

Bei **Assoziation mit einer Neoplasie** führt die Tumorbehandlung meist zu einer Besserung.

Weitere **flankierende Maßnahmen** sind **medikomechanische Übungen** bzw. Muskeltraining zur Verhütung von Schäden am Bewegungsapparat sowie Atemübungen zur Prophylaxe einer Aspirationspneumonie. Die Substitution von Kreatin dürfte vorteilhaft sein.

Weitere Maßnahmen umfassen **Übungen zur Kräftigung der Muskulatur.**

Prognose: Ohne Behandlung nimmt die Erkrankung überwiegend einen **progredienten Verlauf**. Spontanheilungen werden selten beobachtet. Ohne die jüngst eingeführten Behandlungsformen erliegen die Patienten Infektionskrankheiten, die durch Immunsuppression, allgemeine Bewegungsarmut und flaches Atmen begünstigt werden. Nach 5 Jahren adäquater Therapie erreichen ca. 50 % der Patienten mit idiopathischer PM/DM eine Vollremission, allerdings sind auch 20 % progredient. Die Erkrankung verläuft bei Erwachsenen rasanter als bei Kindern. Dies scheint sowohl für die DM als auch für die PM zuzutreffen. Die schlechteste Prognose haben solche Patienten, deren Muskelerkrankung im Zusammenhang mit einem unbehandelbaren Malignom steht. Die Einschlusskörperchen-Myositis ist therapeutisch kaum zu beeinflussen und verläuft langsam progredient. Nekrotisierende autoimmune Myopathien erfordern eine langfristige und aggressive Immunsuppression.

Prognose: Etwa 50 % der Patienten mit idiopathischer PM/DM erreichen nach 5 Jahren eine Vollremission, allerdings sind auch 20 % progredient. Haupttodesursachen sind Malignome und interkurrente Infektionen im Rahmen der immunsuppressiven Langzeittherapie.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

3.6 Mischkollagenose, Überlappungssyndrom und undifferenzierte Kollagenose

3.6 Mischkollagenose, Überlappungssyndrom und undifferenzierte Kollagenose

▶ Synonym.

▶ Synonym. Mischkollagenose: gemischte Kollagenkrankheit, MCTD = „mixed connective tissue disease“, Sharp-Syndrom
Überlappungssyndrom: „Overlap-syndrom“
Undifferenzierte Kollagenose: UCTD = „undetermined connective tissue disease“

▶ Definition.

▶ Definition. Unter **Mischkollagenose (MCTD)** versteht man eine vergleichsweise gutartig verlaufende Krankheit zumeist ohne schwerwiegende Organbeteiligung, die neben einem stets vorhandenen Raynaud-Phänomen Symptome von SLE, Polymyositis, systemischer Sklerose und RA vereint. Der Nachweis von Antikörpern gegen U1-RNP ist für die Diagnose obligat, aber nicht spezifisch (auch bei SLE).
Als **Überlappungssyndrom („Overlap-Syndrom“)** bezeichnet man Krankheitsbilder, die Klassifikationskriterien für mehr als eine entzündlich-rheumatische Krankheit erfüllen.
Als **undifferenzierte Kollagenose** werden Krankheiten bezeichnet, die klare Zeichen einer Kollagenose zeigen und meist ANA-positiv sind, aber (noch) keiner Krankheitsentität zugeordnet werden können.

Epidemiologie: Insbesondere Frauen im mittleren Lebensalter sind betroffen.

Epidemiologie: Wie bei den Kollagenosen findet sich auch hier ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes mit Erstmanifestation im mittleren Lebensalter.

Ätiopathogenese: Die Ursachen sind unbekannt. Grundlage sind **Entzündungsprozesse im Gefäßsystem** (wahrscheinlich Immunkomplexerkrankung).

Ätiopathogenese: Die Ursachen dieser heterogenen Erkrankungsgruppen sind unbekannt. Grundlage sind **Entzündungsvorgänge insbesondere im Gefäßsystem.** Das Vorliegen von Autoantikörpern macht eine Immunkomplexerkrankung wahrscheinlich. Wie beim SLE kommt es zu einem ubiquitären Befall mit nahezu beliebigen Organstörungen.

Klinik: Die **Mischkollagenose** verläuft überwiegend schleichend; selten schwerwiegende Beteiligung von Nieren, Herz, ZNS. Die häufigsten **Überlappungssyndrome** zeigen Charakteristika von SLE und RA (sog. „Rhupus“) oder PM und systemischer Sklerose. Die **undifferenzierte Kollagenose** kann als Frühform später in eine definierte Kollagenose übergehen.

Klinik: Die **Mischkollagenose** beginnt überwiegend schleichend. Das Vollbild der Erkrankung entwickelt sich im Verlauf von Monaten oder Jahren, schwerwiegende Beteiligung von Nieren, Herz und ZNS sind selten, ebenso foudroyant verlaufende Fälle. Dies gilt auch für Schübe, sodass ein recht gleichmäßiger Verlauf überwiegt. Die häufigsten **Überlappungssyndrome** zeigen Charakteristika von SLE und RA (sog. „Rhupus“) oder PM und systemischer Sklerose. Die **undifferenzierte Kollagenose** kann als Frühform später in eine definierte Kollagenose übergehen.

▶ Merke.

▶ Merke. Das Vollbild der **Mischkollagenose** gleicht einer Mischung von rheumatoider Arthritis, SLE, systemischer Sklerose und Polymyositis. Typischerweise findet sich in fast allen Fällen eine Raynaud-Symptomatik als Frühzeichen.

Klinische Symptome der Mischkollagenose sind Raynaud-Symptomatik, Schwäche, Fieber, später Muskel- und Gelenkbeschwerden; bei Viszeralbeteiligung auch Schluckstörung und Atemnot.

Die Patienten mit Mischkollagenose klagen über Raynaud-Symptomatik, Müdigkeit, Schwäche und Fieber. Später kommen Muskel- und Gelenkbeschwerden hinzu. Fortgeschrittene Fälle weisen an viszeralen Symptomen Schluckbeschwerden und Atemnot auf. Vergleichsweise selten bieten sich Zeichen einer zerebralen (Kopfschmerzen) oder Nierenbeteiligung (Ödeme).

Diagnostik: Bei der Mischkollagenose finden sich im Labor **Anti-U1-RNP-Antikörper**. Beim Polymyositis-systemische-Sklerose-Überlappungssyndrom werden häufig **PM-Scl-Antikörper** nachgewiesen.

Diagnostik: Das Vollbild der **Mischkollagenose** ist wegen des Variantenreichtums schwer festzulegen. Im Frühstadium (Raynaud-Symptomatik) besteht häufig der Verdacht einer beginnenden Sklerodermie. Charakteristisch ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Ribonukleoprotein (**Anti-U1-RNP-Antikörper**). Bei den **Überlappungssyndromen** werden oft charkteristische Autoantikörper für die entsprechenden Kollagenosen gefunden, z. B. Anti-CCP-Antikörper zusammen mit Anti-dsDNA-Antikörpern beim „Rhupus“ oder die **PM-Scl-Antikörper** beim Polymyositis-systemische-Sklerose-Überlappungssyndrom. Die apparative Diagnostik (z. B. Röntgen, Lungenfunktion, EKG, Elektromyografie) trägt lediglich zur Bestandsaufnahme und Verlaufskontrolle bei, da es keine krankheitstypischen Veränderungen gibt.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Die Behandlung der **Mischkollagenose** entspricht weitgehend der des SLE. Wegen des Raynaud-Syndroms kommen frühzeitig gefäßerweiternde Mittel zum Einsatz. Bei Beteiligung der Gelenke sind **nichtsteroidale Antiphlogistika** und **Antimalariamittel** indiziert. Viele Patienten sprechen auffallend gut auf **Glukokortikoide** bereits in geringer Dosierung an (< 10 mg Prednisolon/d). Immunsuppression (Proliferationshemmer in Kombination mit Glukokortikoiden) ist nur indiziert, wenn die übrigen Maßnahmen nicht greifen (Details zu den Medikamenten s. Tab. **N-2.5**). Neben der Pharmakotherapie dürfen die bewährten **flankierenden Maßnahmen** der physikalischen Therapie und der Bewegungsübungen nicht vergessen werden.
Die Therapie der **Überlappungssyndrome** orientiert sich an der des klinisch führenden Krankheitsbildes, wobei häufiger entsprechende Kombinationstherapien erforderlich werden.
Bei den **undifferenzierten Kollagenosen** genügen häufig NSAR, ggf. kombiniert mit niedrig dosierten Glukokortikoiden oder Antimalariamitteln. Auf Vitamin-D_3-Substitution sollte geachtet werden.

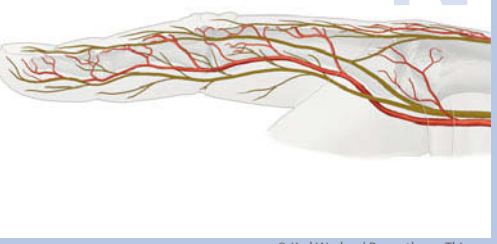
Prognose: Die Prognose der **Mischkollagenose** ist angesichts der selteneren Beteiligung von Nieren, Herz und ZNS eher günstiger als beim SLE, sie verläuft in der Regel langsam progredient. Bei den **Überlappungssyndromen** ist der Krankheitsverlauf je nach Ausprägung unterschiedlich. Die **undifferenzierten Kollagenosen** haben meist eine günstige Prognose, sofern sie nicht in eine definierte Kollagenose übergehen.

Therapie: Die Behandlung der **Mischkollagenose** entspricht weitgehend der des SLE. Wegen des Raynaud-Syndroms frühzeitiger Einsatz gefäßerweiternder Mittel, bei Beteiligung der Gelenke **NSAR** und **Antimalariamittel**. Viele Patienten sprechen gut auf **Glukokortikoide** an. Immunsuppression ist schweren Verläufen vorbehalten (s. Tab. **N-2.5**). Physikalische Therapie und Bewegungsübungen sind essenziell.
Die Therapie der **Überlappungssyndrome** orientiert sich an der des klinisch führenden Krankheitsbildes (ggf. Kombinationstherapien).
Bei den **undifferenzierten Kollagenosen** genügen häufig NSAR und/oder Hydroxychloroquin/Chloroquin.

Prognose: Mischkollagenose: ähnlich SLE, wegen seltener Organmanifestationen etwas günstiger. **Überlappungssyndrome:** Verlauf je nach Ausprägung unterschiedlich. **Undifferenzierte Kollagenose:** meist gute Prognose.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Karl Wesker / Prometheus. Thieme

4 Primäre Vaskulitiden

4.1 Grundlagen 1392
4.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße 1393
4.3 Nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße 1398
4.4 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße 1401
4.5 Vaskulitiden großer Gefäße 1403
4.6 Weitere Vaskulitisformen 1407

4.1 Grundlagen

▶ Definition.

▶ Definition. Chronisch-entzündliche Systemerkrankung der Gefäße mit nachfolgender Schädigung der betroffenen Organe.

Epidemiologie: Primäre Vaskulitiden treten mit zunehmendem Lebensalter mehr und mehr in den Hintergrund. Ausnahme ist die Riesenzellarteriitis, die ausschließlich jenseits des 50. Lebensjahres auftritt.

Ätiopathogenese (Tab. **N-4.1**):
- **primäre Vaskulitiden:** Ursache unbekannt, Folge pathologischer Immunreaktionen
- **sekundäre Vaskulitiden:** z. B. bei Kollagenosen, RA, Infektionen, Tumoren, Intoxikationen, Medikamentennebenwirkung.

Ätiopathogenese:
- **Primäre Vaskulitiden:** Die Ursache ist unbekannt, sie sind Folge verschiedener pathologischer Immunreaktionen.
- **Sekundäre Vaskulitiden:** Sie entstehen auf dem Boden einer Grunderkrankung bzw. eines bekannten Auslösers (z. B. Kollagenosen, RA, Infektionen, Tumoren, Intoxikationen, Medikamentennebenwirkung).

Pathogenetisch werden 4 Formen unterschieden (Tab. **N-4.1**).

N-4.1 Pathogenese der Immunvaskulitis

Vaskulitistyp	diagnostische Charakteristika	Beispiele
ANCA-assoziierte Vaskulitis	▪ Serum: Autoantikörper gegen das Zytoplasma Neutrophiler (ANCA), kein Komplementverbrauch ▪ Histologie: allenfalls geringe Immunkomplexablagerungen am Gefäßendothel (pauci-immun)	▪ Granulomatose mit Polyangiitis (GPA); c-ANCA, Anti-PR3 (Morbus Wegener) ▪ mikroskopische Polyangiitis (p-ANCA, Anti-MPO) ▪ eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) (in 50 % c-/p-ANCA)
immunkomplexassoziierte Vaskulitis	▪ Serum: Immunkomplexe, Hypergammaglobulinämie, erniedrigte Komplementkonzentration, ggf. Nachweis des auslösenden Antigens ▪ Histologie: typische vaskuläre Ablagerungen von Immunkomplexen	▪ exogene Antigene (Seren, Medikamente) ▪ Infektionen, bes. Virushepatitis (cPAN, Kryoglobulinämie) ▪ Tumoren (Kryoglobulinämie) ▪ Autoantigene: SLE
granulomatöse Vaskulitis	▪ Histologie: T-Zell-vermittelte Immunreaktion mit Nachweis von mehrkernigen Riesenzellen	▪ Riesenzellarteriitis ▪ Takayasu-Arteriitis
allergische Vaskulitis (und Serositis)	▪ Anamnese ▪ Serum: erhöhte IgE-Konzentration, Eosinophilie; spezifische IgG-Antikörper	▪ eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)? ▪ Serumkrankheit (passive Impfung)

Einteilung: s. Tab. **N-4.2**.

Einteilung: Nach einem allgemeinen Konsens (Chapel-Hill Consensus Conference) erfolgt die Einteilung der primären Vaskulitiden anhand der Größe der betroffenen Gefäße und dem Vorliegen bestimmter Antikörper (Tab. **N-4.2**).

Klinik: Charakteristisch sind unspezifische Krankheitssymptome und Entzündungszeichen. Entsprechend der Lokalisation der betroffenen Gefäße ist das Symptomenspektrum sehr variabel und reicht von vaskulitischen Hautläsionen, Organ- und Extremitäteninfarkten über Glomerulonephritis, Hämoptysen, Perimyokarditis bis zu Episkleritis, Schwindel und Schwerhörigkeit.

Klinik: Die meisten Patienten leiden unter einer B-Symptomatik mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß. Die vaskulitische Symptomatik ist abhängig von den betroffenen Gefäßen.
- Bei den **Großgefäßvaskulitiden** stehen die Folgen eines stenotischen Verschlusses im Vordergrund.
- Vaskulitiden mit Befall der **mittleren Arterien** äußern sich häufig in Organ- und Extremitäteninfarkten, ebenfalls infolge Stenose.
- Bei den **Kleingefäßvaskulitiden** sind v. a. Auge (Episkleritis, Skleritis, Korneaulzera), vestibulokochleäres System (Schwindel, Schwerhörigkeit), Niere (Glomerulonephritis), peripheres Nervensystem (PNP), Haut (vaskulitische Läsionen, Ulkus), Lunge (Hämoptysen) u

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

N-4.2 Einteilung der primären Vaskulitiden (Chapel-Hill Consensus Conference 2012)

Vaskulitis großer Gefäße	▪ Riesenzellarteriitis (Manifestationsalter > 50 Jahre) ▪ Takayasu-Arteriitis (Manifestationsalter < 40 Jahre)
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	▪ klassische Panarteriitis nodosa (cPAN) ▪ Kawasaki-Syndrom (nur Kindesalter)
Vaskulitis kleiner Gefäße	
▪ ANCA-assoziiert	▪ Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Morbus Wegener) ▪ mikroskopische Polyangiitis (MPA) ▪ eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom)
▪ nicht-ANCA-assoziiert	▪ Purpura Schoenlein-Henoch ▪ essenzielle Kryoglobulinämie ▪ kutane leukozytoklastische Vaskulitis

Diagnostik: Die entscheidenden Charakteristika zeigt Tab. **N-4.1**. Regelmäßig lassen sich erhöhte Entzündungsparameter nachweisen. Bei der Immunkomplexvaskulitis ist insbesondere im Schub die Komplementkonzentration erniedrigt, Komplementspaltprodukte (z. B. C 3d) sind erhöht und im Serum findet sich eine Hypergammaglobulinämie. Bei Kleingefäßvaskulitiden ist der ANCA-Nachweis wegweisend.

▶ **Merke.** Die typischen „Vaskulitis-Antikörper" sind **cANCA** (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster) mit dem Zielantigen **Proteinase 3 (PR3)** und **pANCA** (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster) meist mit dem Zielantigen **Myeloperoxidase (MPO)**.

4.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße

4.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)

▶ **Synonym.** Morbus Wegener

▶ **Definition.** Granulomatöse, nekrotisierende Entzündung, beginnend im Bereich des Respirationstraktes, einhergehend mit einer nekrotisierenden Entzündung der kleinen Arterien und Kapillaren.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt ca. 5/100 000 Einwohner; beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Ursache und Auslösefaktoren sind weitgehend unbekannt. Wahrscheinlich hat Staphyloccus aureus bei einem Teil der Patienten eine Triggerfunktion. Die Erkrankung beginnt meist mit einer granulomatösen Entzündung im Bereich des Respirationstrakts (**lokalisiertes Stadium**), die Vaskulitis entwickelt sich erst im Verlauf (**generalisiertes Stadium**). Heute wird davon ausgegangen, dass die spezifischen Autoantikörper, die sich gegen die Proteinase 3 (cANCA/PR3) richten, an der Pathogenese der GPA beteiligt sind.

Klinik: In der **Initialphase** beschränken sich die Symptome meist auf den Kopf und die oberen Luftwege (= lokalisiertes **„Kopfstadium"**). Typisch sind eine **chronische Sinusitis und Rhinitis** mit blutigem Sekret bzw. **Epistaxis** sowie der nasale **Abgang borkiger Auflagerungen**. Die Nasenatmung ist behindert, der Atem übelriechend. Im weiteren Verlauf geht Knorpelsubstanz zugrunde, woraus sich zunächst eine Septumperforation und später eine **Sattelnase** entwickeln. **Schwerhörigkeit** deutet auf einen Befall des Mittel- und Innenohrs, eine **Keratokonjunktivitis** und Tränenträufeln auf eine Beteiligung von Augen und Tränengang hin. Gelegentlich finden sich **retroorbitale Granulome**, die zu einem Exophthalmus führen. Starke Kopfschmerzen weisen auf Granulombildung im Bereich der Nebenhöhlen und/oder des Gehirns hin. Die Erkrankung greift dann zunehmend auf die tiefen Luftwege über und führt

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-4.2

Diagnostik: s. Tab. **N-4.1**. Es finden sich erhöhte Entzündungsparameter, ggf. eine erniedrigte Komplementkonzentration sowie eine Hypergammaglobulinämie. Bei Kleingefäßvaskulitiden ist der ANCA-Nachweis wegweisend.

▶ Merke.

4.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße

4.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis

▶ Synonym.

▶ Definition.

Epidemiologie: Ca. 5/100 000 Einwohner sind betroffen; Altersgipfel: 40.–50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Ursache und Auslösefaktoren sind weitgehend unbekannt; Besiedlung des Nasenrachenraums mit Staphylococcus aureus könnte z. T. als Trigger der GPA fungieren. Zu Beginn granulomatöse Entzündung im Bereich Nase/Nebenhöhlen (**lokalisiertes Stadium**), dann Entwicklung der Vaskulitis (**generalisiertes Stadium**).

Klinik: Unter dem Bild einer **chronischen Sinusitis und Rhinitis** kommt es anfangs zu borkigen Auflagerungen und blutender Schleimhaut, später zu Septumperforation mit **Sattelnase.** Im Bereich des Kopfes sind zudem **Augen** und **Innenohr** betroffen mit nachfolgender Keratokonjunktivitis, Exophthalmus (**retroorbitale Granulome)** und Schwerhörigkeit. Im Verlauf zunehmendes Übergreifen auf die tiefen Luftwege mit **ulzerierender Tracheobronchitis** und **Schädigung des Lungenparenchyms.**

Abb. **N-4.1** zeigt Manifestationen des **generalisierten Stadiums** nach Entwicklung einer Vaskulitis. Die granulomatöse Arteriitis kann sich überall manifestieren (an Herz, Leber, Niere, Milz, Haut, Nervensystem, Bewegungsapparat, Endokrinium) mit Funktionsausfall der versorgten Organe. Hervorzuheben ist die **rapid-progressive Glomerulonephritis** bei Nierenbefall, die rasch zu einem akuten Nierenversagen führen kann.

Diagnostik: Die Diagnostik basiert auf klinischen, immunologischen und histopathologischen Befunden.

Im **Labor** zeigen sich: mäßige Leukozytose, zunehmende Anämie, Vermehrung der α_2-Globuline, CRP-Erhöhung und **beschleunigte BSG**.

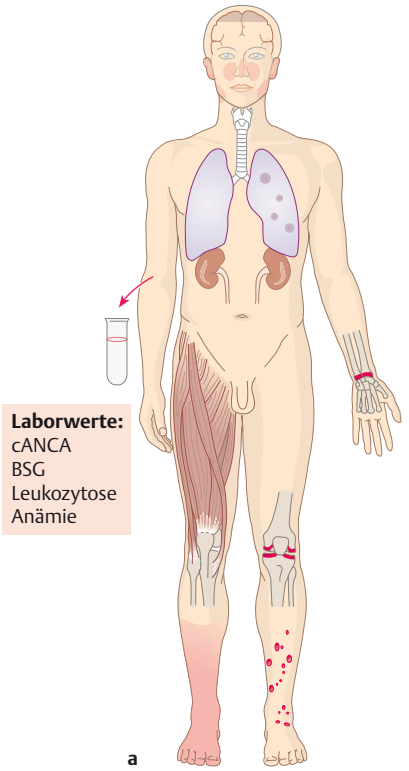
zu einer **ulzerierenden Tracheobronchitis** mit subglottischer Stenose und inspiratorischem Stridor. Die **Schädigung des Lungenparenchyms** führt zu Hämoptyse, unstillbarem Reizhusten und Atemnot. Der umgekehrte Verlauf, nämlich Erstbefall des tiefen Respirationstraktes, ist selten („dekapitierte Form").

Mit Ausbruch der Vaskulitis kommt es zu den systemischen Manifestationen (**generalisiertes Stadium**). Fast alle Patienten leiden unter einer B-Symptomatik (Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß). Herz, Leber, Milz, Haut, Nervensystem, Bewegungsapparat und endokrine Organe sind mehr oder weniger häufig betroffen und verursachen bei Funktionsausfall ein buntes Bild an Symptomen (Abb. **N-4.1**). Besonders hervorzuheben ist der Nierenbefall mit Entwicklung einer **Glomerulonephritis** mit Hämaturie, Proteinurie und renalem Hochdruck. Hier muss unbedingt auf die Entwicklung einer rapid-progressiven Glomerulonephritis geachtet werden, da diese rasch in ein akutes Nierenversagen führen kann. Das gemeinsame Auftreten von Nierenversagen, Hämoptoe und Dyspnoe (infolge einer alveolären Hämorrhagie), nennt man **pulmorenales Syndrom**.

Diagnostik: Die Diagnose ist eine Kombination aus Klinik, immunologischen Befunden und positiver Histologie. Erste Hinweise ergeben sich aus der mit den üblichen Mitteln nicht beherrschbaren Rhinitis und Sinusitis.

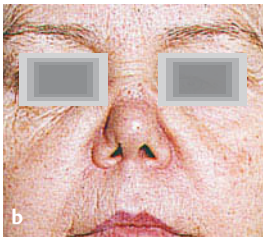
An **Laborbefunden** imponieren im Blutbild eine mäßige Leukozytose ggf. mit Linksverschiebung. Später entwickelt sich eine Anämie, vor allem bei Nierenbeteiligung. Eine Vermehrung der α_2- und Gammaglobuline führt bereits im **Frühstadium** zu

N-4.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)



Laborwerte:
cANCA
BSG
Leukozytose
Anämie

a



b

Organ	*Symptome und Befund*
ZNS	Hirnnervenlähmungen, Hirninfarkte, epileptiforme Anfälle, transverse Myelitis
Auge	Konjunktivitis, Episkleritis, Skleritis, korneosklerale Ulzeration, Uveitis, Retinavaskulitis, Optikusneuritis, Zentralarterienverschluss, Protrusio bulbi, Tränengangsstenose
Mittelohr	subakut-chronische Otitis media
Speicheldrüsen	Parotisschwellung, Sicca-Symptomatik
Nasennebenhöhlen	Schleimhautverdickung, Pansinusitis, Knochendestruktion
Nase	Epistaxis, borkig nekrotisierende Entzündung, Chondritis, Septumperforation, Sattelnase
Mundhöhle	hyperplastische Gingivitis, Gaumenulzerationen
Larynx	subglottische Larynx-Stenose, Ulzerationen
Trachea, Bronchien	entzündlicher Pseudotumor, Bronchialstenose
Lunge	einzelne und multiple Rundherde, Pseudokavernen, lokale oder diffuse Infiltrationen, Atelektasen, alveoläre Hämorrhagie
Pleura	Erguss, entzündlicher Pseudotumor
Herz	Koronaritis, granulomatöse Valvulitis der Aorten- oder Mitralklappe, Perikarditis, Pankarditis
Nieren	fokal, segmental nekrotisierende Glomerulonephritis, rapid progressive Glomerulonephritis (mit Halbmondbildung), periglomeruläre Granulomatose
Gastrointestinaltrakt (Magen und Dünndarm)	Darmperforation
Genitaltrakt (Prostata und Hoden)	Orchitis, Epididymitis, Prostatitis
Gelenke	Arthralgien, asymmetrische Polyarthritis der kleinen und großen Gelenke. Oligo- oder Monarthritis, in Ausnahmefällen auch destruierende Sakroiliitis
Muskulatur	Myositis
periphere Nerven	symmetrische periphere Neuropathien, Mononeuritis multiplex
Haut	Urtikaria, Papeln, Vesikel, Erytheme, Petechien, Ulzerationen, Pyoderma gangraenosum, Vasculitis allergica

a Manifestationen der GPA (hellrot unterlegte Fläche = lokalisiertes Stadium).
b Patientin mit Sattelnase nach Destruktion der Nasenscheidewand bei GPA.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

einer **starken BSG-Beschleunigung**. Im generalisierten Stadium ist das CRP z. T. stark erhöht. Besonderes Augenmerk muss auf die Nierenfunktion gelegt werden: Retentionsparameter, Urinprotein und Urinsediment (renal deformierte Erythrozyten, sog. Akanthozyten) sind engmaschig zu kontrollieren, um eine Glomerulonephritis (GN), insbesondere eine rapid-progressive GN, rechtzeitig zu bemerken.

Immunologischer Leitbefund sind antineutrophile zytoplasmatische **Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster** (cANCA), die sich **gegen die Proteinase 3** richten („cANCA mit PR3-Spezifität"). Sie treten bei anderen Formen der Vaskulitis viel seltener auf. In der generalisierten Phase lassen sie sich fast immer, in der Frühphase in bis zu 50 % der Fälle nachweisen. Da der ANCA-Titer nur zum Teil mit der Aktivität der Erkrankung korreliert, werden auch die klassischen Entzündungsparameter, Blutbildveränderungen und z. B. die Konzentration des löslichen IL-2-Rezeptors zur **Aktivitätsbeurteilung** herangezogen. In etwa der Hälfte der Fälle finden sich Rheumafaktoren, seltener antinukleäre Antikörper (ANA), die jedoch keine diagnostische Relevanz besitzen.

Immunologischer Leitbefund sind **Antikörper gegen Proteinase 3** (cANCA mit PR3-Spezifität), die im generalisierten Stadium in den meisten Fällen nachweisbar sind.

Im **Röntgenbild** zeigen sich eine Verschattung der Nasennebenhöhlen und Infiltrationen, solitäre oder multiple Rundherde (ggf. mit Einschmelzung) in der Lunge. Als Korrelat der alveolären Hämorrhagie zeigt sich radiologisch das typische Bild der „weißen Lunge". Ein **MRT des Kopfes** sollte zum Nachweis von Granulomen in den Nasennebenhöhlen, Meningen und im Gehirn durchgeführt werden.

Radiologisch zeigen sich eine Verschattung der Nasennebenhöhlen und solitäre oder multiple Rundherde in der Lunge.
MRT: Granulome in Nasennebenhöhlen, Meningen und Gehirn.

Die **histologische Sicherung** erfolgt aus der Biopsie eines betroffenen Organs (z. B. Nasenschleimhaut, Lunge, Niere). Histologisch zeigt sich eine granulomatöse, nicht verkäsende Ulzeration mit eingestreuten Riesenzellen.

Histologie: granulomatöse Ulzerationen mit eingestreuten mehrkernigen Riesenzellen.

▶ **Merke.** Die typische histologische Trias umfasst den Nachweis von: Granulomen, Vaskulitis und Glomerulonephritis.

▶ Merke.

Therapie: Die Therapie ist stadienabhängig. Leichte Fälle im **lokalisierten Stadium** werden oft nur mit einer Kombination aus **Trimethoprim** und **Sulfomethoxazol** behandelt, erforderlichenfalls mit niedrig dosierten Glukokortikoiden und Methotrexat. Bei schweren lokalisierten Manifestationen mit unzureichendem Therapieansprechen sowie im **generalisierten Stadium** kommt nur eine konsequente Immunsuppression in Betracht. Hier wird zwischen einer remissionsinduzierenden und -aufrechterhaltenden Therapiephase unterschieden. Zur Remissioneinleitung (Induktionstherapie) wird in der Regel eine Kombination aus **hochdosierten Glukokortikoiden** und **Cyclophosphamid**, alternativ **Rituximab**, eingesetzt. Die B-Zell-Depletion mit dem Anti-CD20-Antikörper **Rituximab** ist dem Cyclophosphamid zur Remissionsinduktion ebenbürtig, bei Rezidiven sogar überlegen. Bei schweren Verläufen, insbesondere dem pulmorenalen Syndrom, kann begleitend eine Plasmapherese durchgeführt werden. Nach der Remissionsinduktion wird auf eine remissionserhaltende Therapie umgestellt. Cyclophosphamid bzw. Rituximab wird gegen **Azathioprin**, evtl. auch Methotrexat, Leflunomid oder Mycophenolat eingetauscht, die zusätzlichen Glukokortikoide anhand von Klinik und Entzündungsparametern dosiert (7,5 mg/d auf Dauer nicht überschreiten, möglichst unter 5 mg/d). Detail zu den Medikamenten s. Tab. **N-2.5**.

Therapie: Im **lokalisierten Stadium** kann z. T. mit einer Kombination aus **Trimethoprim** und **Sulfamethoxazol** behandelt werden. Daneben sind oft niedrig dosierte Glukokortikoide und Methotrexat erforderlich. Bei schweren lokalisierten Manifestationen und im **generalisierten Stadium** Verabreichung einer Kombination aus **hochdosierten Glukokortikoiden** und **Cyclophosphamid** und/oder **Rituximab** (Induktionstherapie) und zur Erhaltungstherapie eine Kombination aus niedrig dosierten Glukokortikoiden und **Azathioprin** oder alternativ Methotrexat, Leflunomid oder Mycophenolat (Erhaltungstherapie, s. auch Tab. **N-2.5**).

▶ **Merke.** Infolge der Risiken ist eine engmaschige Überwachung von Hämatopoese, Leber- und Nierenwerten, des Blutzuckers und der Augen erforderlich. Eine strenge Kontrazeption ist unabdingbar. Die starke Immunsuppression, inbesondere hochdosierte Glukokortikoidtherapie, macht in der Regel eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe mit z. B. Cotrimoxazol erforderlich.

▶ Merke.

Prognose: Unbehandelt schreitet die GPA meist rasant fort. Bei dem Variantenreichtum der Schäden stellt der Befall der Nieren die kritische Größe dar – früher starben fast alle Patienten an der Niereninsuffizienz. Generell beträgt die mittlere Lebenserwartung nach Auftreten erster Symptome ohne Therapie weniger als 1 Jahr. Heute lässt sich allerdings in ca. 90 % der Fälle eine Remission erzielen, wobei eine hohe Rezidivgefahr besteht, die Erhaltungstherapie sollte daher mindestens 4 Jahre fortgeführt werden. Während der stark immunsuppressiven Induktionstherapie drohen lebensbedrohliche Infektkomplikationen.

Prognose: Unbehandelt führt die systemische GPA rasch zum Tod. Kritisches Organ sind die Nieren. Während der Induktionstherapie besteht eine deutlich erhöhte infektbedingte Letalität. Mit einer adäquaten Therapie können langfristige Remissionen erzielt werden (allerdings hohe Rezidivgefahr).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Die ältere Frau hat seit längerem Nasenbluten mit gelegentlichem Abgang borkigen Materials. Nach stetiger Verschlimmerung und zunehmendem allgemeinen Krankheitsgefühl suchte sie den Arzt auf. Ein Infekt oder eine Gerinnungsstörung werden nicht gefunden, nur eine deutlich erhöhte BSG sowie ein erhöhtes CRP.
Der zugezogene HNO-Arzt fand einen Nasenscheidewanddefekt, sein Verdacht auf Granulomatose mit Polyangiitis wurde durch die Histologie einer Biopsie und den Nachweis antizytoplasmatischer neutrophilen Antikörper (cANCA mit Spezifität gegen PR-3) bestätigt.
Wegen der Beschränkung auf die Nase wurden Trimethoprim und Sulfamethoxazol zusammen mit 15 mg/Woche Methotrexat sowie vorübergehend niedrigdosiertes Prednisolon erfolgreich eingesetzt. Die Erhaltungstherapie erfolgt mit Methotrexat, regelmäßige Kontrollen sind vereinbart.

4.2.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

4.2.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

▶ Definition.

▶ Definition. Nekrotisierende Vaskulitis mit obligatem entzündlichem Befall mikroskopisch kleiner Gefäße, fakultativ zugleich auch größerer Gefäße, ohne Granulombildung (frühere Bezeichnung: mikroskopische Panarteriitis nodosa [mPAN]).

▶ Merke.

▶ Merke. Das klinische Bild mit vorwiegender Beteiligung von Respirationstrakt und Niere (ca. 70 %) ähnelt der generalisierten GPA; histologisch fehlt allerdings der Nachweis von Granulomen.

Epidemiologie: Inzidenz der MPA: Ca. 4/1 000 000 Einwohner/Jahr.

Epidemiologie: Die Inzidenz der MPA wird auf ca. 4/1 000 000 Einwohner/Jahr geschätzt.

Ätiologie: unbekannt.

Ätiologie: unbekannt; nachweisbar ist eine starke Assoziation mit dem pANCA gegen Myeloperoxidase (MPO) (s. u.), dem eine Rolle in der Pathogenese zugeschrieben wird.

Klinik: Insbesondere die Nieren sind betroffen. Es kommt zur Entwicklung einer **Glomerulonephritis** mit Niereninsuffizienz und renaler Hypertonie. An der Lunge kommt es zu einer Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie und Hämoptoe. Besonders gefährlich ist das **pulmorenale Syndrom.**

Klinik: Die MPA manifestiert sich als generalisierte Systemerkrankung. In 70 % der Fälle ist die Niere in Form einer **Glomerulonephritis** unterschiedlicher Histologie betroffen. Insbesondere bei der rapid-progressiven Form kann es zur raschen Ausbildung einer Niereninsuffizienz mit renalem Hypertonus kommen. An der Lunge kann sich eine Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie und Hämoptoe entwickeln. Eine gefährliche Komplikation ist die Entwicklung eines **pulmorenalen Syndroms**. Palpable Purpura und subkutane Knötchen (v. a. an der unteren Extremität) weisen auf eine Beteiligung oberflächlicher Gefäße hin.

Diagnostik: Neben der Erhöhung der typischen Entzündungsparameter Nachweis von Autoantikörpern (**pANCA mit MPO-Spezifität**). Histologische Diagnosesicherung (nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis ohne Granulome).

Diagnostik: Neben einer Erhöhung der typischen Entzündungsparameter ist bei voll ausgebildetem Krankheitsbild der antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster und Spezifität für die Myeloperoxidase (**pANCA/MPO**) in der Regel nachweisbar. Als Korrelat der alveolären Hämorrhagie zeigt sich radiologisch das typische Bild der „weißen Lunge". Die Diagnose kann **histologisch** (nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis ohne Granulome) gesichert werden.

Therapie: s. GPA (S. 1393).

Therapie: s. GPA (S. 1393).

4.2.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom)

4.2.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom)

▶ Definition.

▶ Definition. Chronisch-entzündliche Kleingefäßvaskulitis, die v. a. den oberen Respirationstrakt und die Lunge betrifft. Sie geht typischerweise mit einer Atopieneigung einher, die sich als Polyposis nasi, chronische Sinusitis und Asthma bronchiale sowie mit einer ausgeprägten Blut-Eosinophilie äußert.

Epidemiologie: Insbesondere das mittlere Lebensalter ist betroffen. Jährliche Inzidenz ca. 4/1 000 000 Einwohner.

Epidemiologie: Die Erkrankung beginnt bevorzugt im mittleren Lebensalter. Jährliche Inzidenz ca. 4/1 000 000 Einwohner.

Ätiopathogenese: Reaktionen vom **IgE-vermittelten Typ** und Präferenz im Respirationstrakt lassen an eine Überempfindlichkeit gegenüber inhalativen Noxen bzw. Allergenen denken.

Ätiopathogenese: Die Kombination der Gefäßerkrankung mit Reaktionen vom **IgE-vermittelten Typ** und Eosinophilie im Serum in Kombination mit der Präferenz im Respirationstrakt lassen an eine Überempfindlichkeit gegenüber inhalativen Noxen bzw. Allergenen denken.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Die Erkrankung beginnt – ähnlich wie der Morbus Wegner – mit einer **Prodromalphase**, die Monate, zum Teil Jahre dauern kann. Typische Symptome sind eine **allergische Rhinitis, Sinusitis** und ein **Asthma bronchiale**. Die meisten Patienten weisen im Nasenraum Verkrustungen und eine Arrosion des Septums auf. Regelmäßig finden sich im Nasenraum **Polypen**.

In der **Generalisationsphase** können alle anderen Organe betroffen sein, eine Polyneuropathie vom Multiplextyp ist häufig (Abb. **N-4.2**).

Im Gastrointestinaltrakt verursacht die Erkrankung Übelkeit, Krämpfe und Diarrhö. Die Niere ist – anders als bei den übrigen Vaskulitisformen – weniger und nur milde involviert.

Klinik: Typisch sind anfangs **Rhinitis, Sinusitis** und **Asthma bronchiale**. Im Nasenraum finden sich **Polypen**.

Bei **Generalisierung** können alle Organe betroffen sein, eine Polyneuropathie vom Multiplextyp ist häufig (Abb. **N-4.2**).

N-4.2 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Vaskulitis)

N-4.2

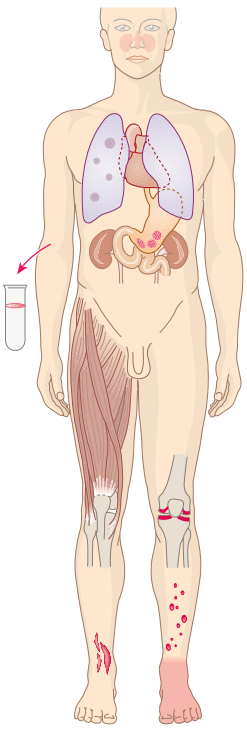
a

Prodromalphase: Rhinitis, Sinusitis, Polyposis, Asthma, Karditis, Neuropathie (in Generalisationsphase können dann alle Organe betoffen sein)

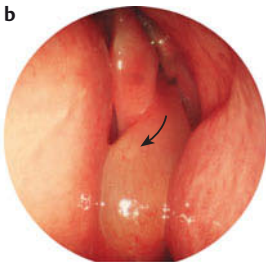
Laborwerte: IgE-Vermehrung Eosinophilie IgE-haltige Immunkomplexe gelegentlich ANCA (MPO oder PR-3)

Bewegungsapparat: subkutane Infiltrationen Gliederschmerz

Nervensystem: Polyneuropathie vom Multiplextyp



b



a Manifestationen bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.
b Nasenpolyp (Pfeil), der in die Nasenhaupthöhle prolabiert ist.

(b aus Probst, R., Grevers, G., Iro, H.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Thieme; 2008)

► Merke. Auffallend häufig kommt es bei der EGPA zu **neurologischen Störungen** mit peripheren motorischen und sensiblen Ausfällen (Polyneuropathie vom Multiplex-Typ), Krämpfen, Koma bis hin zur Tetraplegie. Bedrohlich ist die **Herzbeteiligung** (ca. 50 %) in Form einer Koronaritis mit Myokardinfarkt und eosinophilen granulomatösen Myokarditis, wobei Tachykardie und Rhythmusstörungen sowie im Verlauf Zeichen der Herzinsuffizienz auftreten.

► Merke.

Diagnostik: In allen Fällen ist die BSG deutlich erhöht. Auffallend ist eine mäßige Leukozytose bei ausgeprägter **Eosinophilie** (10–90 %). Immunologischer Leitbefund ist ein **erhöhter IgE-Serumspiegel**. Im Speziallabor können weitgehend pathognomonische zirkulierende IgE-Immunkomplexe sowie erhöhte Eotaxin-3-Spiegel im Serum nachgewiesen werden. c- oder p-ANCA finden sich bei 50 % der Betroffenen. Wesentliche Hilfe erfährt die Diagnostik durch bildgebende Verfahren. Im **Röntgenbild** ist eine Verschattung der Nasennebenhöhlen, im **CT oder MRT** die Verdickung der betroffenen Schleimhaut mit Polypenbildung gut erkennbar. Die Lunge zeigt multiple Infiltrate.

Die **feingewebliche Untersuchung** ergibt knötchenförmige Veränderungen mit reichlich Eosinophilen und Makrophagen. Das Bild ist bunt; neben frischen Läsionen liegen narbige Ausheilungen. Es sind jeweils Venolen und Arteriolen unterschiedlicher Größe befallen.

Diagnostik: BSG-Beschleunigung, Leukozytose, **Eosinophilie**, **erhöhte IgE-Serumspiegel** und evtl. pANCA mit meist MPO-Spezifität; im **Röntgenbild:** Verschattung der Nasennebenhöhlen; im **CT:** Nachweis der Polypenbildung.

Histologie: knötchenförmige Veränderungen mit Eosinophilen und Makrophagen in Venolen und Arteriolen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Differenzialdiagnose: medikamenteninduziertes EGPA (alternativ könnten **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten** [Montelukast] eine vorbestehende EGPA demaskieren, wenn Glukokortikoide reduziert werden).

Differenzialdiagnose: Auch Medikamente können eine EGPA auslösen. **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten** (Montelukast) werden hier beschuldigt, möglicherweise demaskieren sie aber lediglich eine vorbestehende EGPA, da unter Montelukast Glukokortikoide meist reduziert werden können. Manchmal ist die Abgrenzung zum allergischen Asthma bronchiale mit bronchopulmonalem Infekt zunächst schwierig.

Therapie: Initial hochdosierte **Glukokortikoide**, Immunsuppression mit Azathioprin oder MTX. Bei schwerer Organmanifestation tragen **Cyclophosphamid** (s. Tab. **N-2.5**) und **Plasmapherese** zur raschen Besserung bei. Hierdurch werden komplette Remissionen erzielt. Zur Erhaltungstherapie werden neben niedrig dosierten Glukokortikoiden oft Antimetaboliten (Azathioprin, MTX) eingesetzt.

Therapie: Der Einsatz von **Glukokortikoiden** ist obligat; in hohen Dosen (bis 500 mg Methylprednisolon/d) können sie eine rasche Remission herbeiführen. Ungenügendes Ansprechen oder schwerwiegende Organbeteiligung zwingen zur Immunsuppression mit **Cyclophosphamid** (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Initial empfiehlt sich bei schwersten Verläufen die **Plasmapherese** zur raschen Besserung der Symptome. Bei entschlossener Therapie können sich die Organstörungen gänzlich zurückbilden. Die Fälle kompletter Remission auf Dauer sind häufiger als bei anderen Vaskulitisformen, dennoch ist häufig eine mittel- bis längerfristige Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden und/oder Antimetaboliten (Azathioprin, MTX) erforderlich.

Prognose: Die Erkrankung bleibt überwiegend auf den Respirationstrakt begrenzt. Schwerwiegende Organstörungen (v. a. Herzbeteiligung) können rasch zum Tode führen.

Prognose: Die Erkrankung verläuft überwiegend milde mit alleiniger respiratorischer Symptomatik. Später kann es zur akuten **Exazerbation** mit schwerwiegenden Organstörungen kommen, insbesondere neurologischen Ausfällen. Respiratorische und kardiale Insuffizienz terminieren das Leben der Patienten.

▶ Klinischer Fall.

▶ Klinischer Fall. Wegen auftretenden Nasenlaufens ohne sonstige Krankheitszeichen und neuerdings hinzugekommener bronchitischer Erscheinungen mit Atemnot sucht ein Mann im mittleren Lebensalter den Arzt auf. Er leide schon seit Jahren an fraglich allergischem Asthma und Sinusitiden. Der Arzt findet in der Lungenfunktion eine mäßige Obstruktion und im Labor eine auffallende Erhöhung der Eosinophilen und des IgE-Serumspiegels. Doch bleibt die allergologische Testung ergebnislos. Wegen zunehmender Verschlimmerung hinzugekommener Unterschenkelödeme und asymmetrischer Neuropathie wird eine stationäre Aufnahme veranlasst. Dort finden sich multiple Infiltrate in der Lunge mit fleckigem Charakter und beidseits Pleuraergüsse. Die Nasennebenhöhlen waren verschattet. Die Biopsie aus arrodierter Nasenschleimhaut zeigt eine granulomatöse eosinophile Polyangiitis.
Nach sofortiger Applikation hochdosierter Kortikoide (1 mg/kg KG/d) und nach Plasmaseparation bilden sich die Beschwerden rasch zurück. Reduktion der Medikamente verschlimmert die Situation, woraufhin Cyclophosphamid hinzugenommen wird. Daraufhin normalisieren sich die Parameter weitgehend und auch die Beschwerden lassen nach.

4.3 Nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße

4.3.1 Purpura Schoenlein-Henoch

▶ Definition.

▶ Definition. Die Erkrankung ist Folge einer Immunkomplexreaktion der kleinsten Gefäße mit hämorrhagischem Charakter an Haut und Schleimhäuten, die nach Atemwegsinfekten auftritt.

Epidemiologie: Hauptmanifestationsalter ist das **Vorschulalter**, mit zunehmendem Alter seltener.
Ätiopathogenese: Postinfektiös bilden sich vermehrt IgA-Immunkomplexe, die sich in den kleinen Gefäßen niederschlagen.

Epidemiologie: Die Erkrankung kommt in jedem Lebensalter vor. Häufig sind Kinder im **Vorschulalter** betroffen, mit zunehmendem Alter seltener.

Ätiopathogenese: Es handelt sich um eine allergische **Immunkomplexvaskulitis** mit vaskulären Ablagerungen IgA-haltiger Immunkomplexe, häufig nach Infekt im Bereich des oberen Respirationstrakts, besonders durch Influenza-A-Viren.

Klinik: (Abb. **N-4.3**): Typisch sind **zahlreiche kleine Petechien** an belasteten Körperpartien, gelegentlich auch in Mundhöhle und Bindehäuten. Weiterhin beklagen die Patienten **Leibschmerzen** und **blutigen Durchfall** sowie Hämaturie bei **Nierenbefall.** Häufig sind die **Gelenke** betroffen.

Klinik: (Abb. **N-4.3**): Der typischen Klinik gehen zumeist für mehrere Tage Unwohlsein und leichtes Fieber voraus. An der Haut kommt es typischerweise zu **multiplen kleinen Petechien** und **tastbarer Purpura**, die sich vorzugsweise an belasteten Körperpartien (Unterarme, Unterschenkel, Gürtellinie) befinden. Auch in Mundhöhle und Bindehaut können sich multiple kleine Petechien zeigen. Häufig sind die Gelenke in Form einer **nicht destruierenden Polyarthritis** betroffen. Besonders typisch ist dabei der Befall des oberen Sprunggelenkes. Weiterhin klagen die Patienten über **abdominale Koliken und Durchfall**, auch blutigen Stuhl. Der **Nierenbefall** zeigt sich klinisch als Hämaturie. Eine ZNS-Beteiligung führt zu Kopfschmerzen und Verhaltensstörungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-4.3 Purpura Schoenlein-Henoch

N-4.3

a

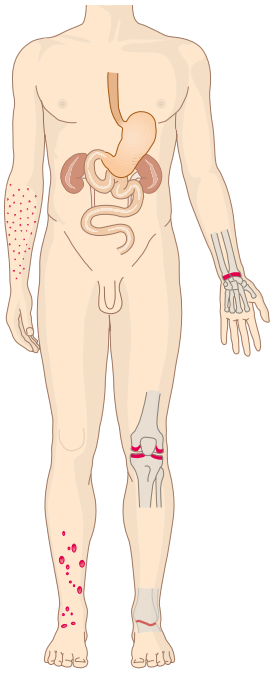
viszerale Beteiligung: Koliken, Blut im Stuhl, Hämaturie

Haut: multiple Petechien, tastbare Purpura (v. a. am Unterarm und Unterschenkel)

Bewegungsapparat: Polyarthritis



b



a Manifestationen bei Purpura Schoenlein-Henoch.
b Petechiale Hautblutungen (v. a. die Streckseiten der Unterschenkel sind betroffen).

(b aus: Gortner L., Meyer S., Sitzmann, C. F.: Duale Reihe Pädiatrie, Thieme; 2012)

▶ **Merke.** Die typische Trias der Purpura Schoenlein-Henoch besteht aus palpabler Purpura und Petechien, Koliken und Arthritis.

▶ Merke.

Diagnostik: An erster Stelle steht die typische klinische Symptomatik (s. o.). Es gibt keine allgemein verbindlichen Laborparameter. Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenzahl liegen im Normbereich. Immunologische Untersuchungen sind meist unergiebig (evtl. Nachweis zirkulierender Immunkomplexe und erniedrigter Serumkomplementspiegel, IgA ↑). Autoantikörper (Rheumafaktoren etc.) fehlen. Bei Beteiligung von Darm und Nieren findet sich Blut in Stuhl und Harn.
Feingewebliche Untersuchungen zeigen eine Gefäßentzündung und Extravasate mit Ansammlungen von Granulozyten; die Nierenbiopsie zeigt histologisch das Bild einer **mesangioproliferativen Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen**.

Therapie: Sie erfolgt rein **symptomatisch**. In der Mehrzahl genügt eine Monotherapie mit Glukokortikoiden. Nur in seltenen Fällen, v. a. bei schwerem und langem Krankheitsverlauf mit z. B. organbedrohendem Nierenbefall, ist eine Immunsuppression unter Addition antiproliferativer Substanzen erforderlich (z. B. Cyclophosphamid) (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**).

Prognose: Die Prognose ist günstig (meist folgenlose Ausheilung). Vereinzelt kann die Erkrankung allerdings einen chronisch-progredienten Charakter entwickeln.

▶ Klinischer Fall. Der junge Mann wachte mit leicht erhabenen flohstichartigen, nicht juckenden Punkten an Abdomen, Unterarmen und Unterschenkeln auf. Er ging dennoch weiter seiner Bürotätigkeit nach. Hinzukommende Leib- und Gelenkschmerzen veranlassten ihn zum Arztbesuch. Die Anamnese des bislang gesunden Mannes war insgesamt unauffällig, außer einer unlängst durchgemachten Erkältung, die er mit Hausmitteln bekämpfte.
Die körperliche Untersuchung ergab lediglich Arthralgien in Knie- und Fußgelenken; sonstige Hinweise auf eine Blutungsneigung fehlten, Lymphknoten, Milz und Tonsillen waren unauffällig. Das klinische Labor zeigt lediglich eine Mikrohämaturie und Blut im Stuhl. Die Verdachtsdiagnose lautete Purpura Schönlein-Henoch.
Kurzzeitig verbreichte Glukokortikoide führten zu rascher rezidivfreier Heilung, wodurch die Verdachtsdiagnose – letztlich durch Ausschluss anderer Erkrankungen – bestätigt wurde.

Diagnostik: Sie stützt sich primär auf das klinische Bild. Allgemein verbindliche Laborparameter gibt es nicht. Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten liegen im Normbereich. Eine Mikrohämaturie weist auf Nierenbeteiligung hin.

Histologie: Gefäßentzündung mit Extravasaten. Die Nierenbiopsie zeigt eine **mesangioproliferative Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen**.
Therapie: Sie erfolgt **symptombezogen**. Meist reicht eine Monotherapie mit Glukokortikoiden (s. Tab. **N-2.5**).

Prognose: Meist heilt die Erkrankung folgenlos aus.

▶ Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

4.3.2 Kryoglobulinämische Vaskulitis

▶ Definition.

Ätiopathogenese: Die kryoglobulinämische Vaskulitis beruht auf einer Ablagerung von Kryoglobulinen, die bei Kälteeinwirkung präzipitieren. Eine Hepatitis-C-Infektion kann Auslöser sein.

▶ Merke.

Formen: s. Tab. **N-4.3**.

☰ N-4.3

Klinik: Klinisch imponieren akral betonte **palpable Purpura** bis hin zu Nekrosen, Arthritis, Nephritis und Polyneuropathie.

Diagnostik: Es finden sich Rheumafaktoren, Kryoglobuline sowie eine Komplementerniedrigung.

Therapie: Neben der Behandlung der Grunderkrankung ist der Kälteschutz wichtig.

Prognose: Sie ist abhängig von Grunderkrankung und Nierenbefall.

4.3.3 Hypersensitive Vaskulitis, leukozytoklastische Vaskulitis bzw. Vasculitis allergica

▶ Definition.

Ätiologie: Allergische Immunkomplexvaskulitis (Medikamenteneinnahme, Infektionen?).

4.3.2 Kryoglobulinämische Vaskulitis

▶ Definition. Kleingefäßvaskulitis durch Ablagerungen von Kryoglobulinen in den Gefäßwänden.

Ätiopathogenese: Bei Abkühlung kommt es zur Präzipitation von Immunkomplexen (Kryoglobulinen). Die Ablagerung dieser Immunkomplexe in der Gefäßwand führt nach Abstrom in der Niere zur Ausbildung einer Entzündung. Auslöser ist in vielen Fällen eine Hepatitis-C-Infektion, seltener eine monoklonale Gammopathie oder auch eine Autoimmunopathie. Die Kryoglobuline haben öfters Rheumafaktoraktivität.

▶ Merke. Bei Kryoglobulinen handelt es sich um in der Kälte präzipitierende Immunkomplexe, die in der Regel aus monoklonalen IgM und polyklonalen IgG bestehen.

Formen: s. Tab. **N-4.3**.

☰ N-4.3 **Kryoglobulinämien**

Form	Kryoglobulin-Typ	Vorkommen
Typ I	ausschließlich monoklonale Immunglobuline (häufig IgM)	monoklonale Gammopathien
Typ II	mono- und polyklonale Immunglobuline	Hepatitis C, Hepatitis B Kollagenosen
Typ III	ausschließlich polyklonale Immunglobuline	Hepatitis C, Kollagenosen

Klinik: Typisch sind akral betonte **palpable Purpura** bis hin zu Nekrosen. Systemische Manifestationen zeigen sich als nicht destruierende Polyarthritiden, Glomerulonephritis und Polyneuropathie.

Diagnostik: Wegweisend ist der Nachweis von Rheumafaktoren, Kryoglobulinen (Differenzierung durch Immunfixation) und einer Komplementerniedrigung. Bei Nachweis polyklonaler Kryoglobuline sollte immer nach einer Hepatitis-C-Infektion gefahndet werden, dem Nachweis monoklonaler Kryoglobuline muss der Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie folgen.

Therapie: Sie erfolgt entsprechend der Grunderkrankung. Wichtig ist ein konsequenter Kälteschutz. Bei Nachweis einer chronischen Hepatitis C wird antiviral therapiert. Ribavirin und Interferon-α erfordern lange Therapiezeiten mit oft erheblichen Nebenwirkungen sowie Ansprechraten um die 50 %; neuerdings können mittels der direkt-antiviralen Arzneimittel fast alle Patienten geheilt werden, wodurch sich auch die Kryoglobulinämie bessert. Schwere Verlaufsformen mit Beteiligung von Nieren und peripherem Nervensystem machen eine Immunsuppression mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid sowie eine Plasmaseparation notwendig (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). B-Zelldepletion mit Rituximab erwies sich als gut wirksam, wobei es in seltenen Fällen jedoch zur Komplexbildung mit Rituximab und einer vorübergehenden Exazerbation kommen kann. Bei bestehender Hepatitis B darf Rituximab nur unter gleichzeitiger antiviraler Therapie und engmaschiger Überwachung der Virusreplikation gegeben werden.

Prognose: Abhängig von der Grunderkrankung und dem Nierenbefall. Dank neuer Behandlungsmethoden der öfters ursächlichen Hepatitis C, des multiplen Myeloms und der Behandlung mit Rituximab zunehmend gut.

4.3.3 Hypersensitive Vaskulitis, leukozytoklastische Vaskulitis bzw. Vasculitis allergica

▶ Definition. Unter dieser, auf die Haut beschränkten Kleingefäßvaskulitis verbirgt sich eine in ihrer Gesamtheit nicht einheitlich zu definierende Gruppe, bei der teilweise exogene Auslösefaktoren (z. B. Medikamente) für die Erkrankung ursächlich sind. In Hautbiopsien sind zum Teil leukozytoklastische Veränderungen erkennbar.

Epidemiologie und Ätiologie: Es handelt sich um eine Erkrankung des mittleren Lebensalters. Ursächlich ist eine allergische Immunkomplexvaskulitis infolge verschiedener Grunderkrankungen oder Medikamenteneinnahme.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Palpable Purpura als einziges klinisches Symptom.

Diagnostik: Wichtig ist die Anamnese bezüglich des Auslösers. Infrage kommen z. B. Infektionserkrankungen (häufig: Streptokokken, Hepatitis C/B), rheumatische Erkrankungen (RA, SLE), maligne Erkrankungen (Plasmozytom, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome) und die Einnahme von Medikamenten.

Therapie: Abhängig von der Grunderkrankung und dem Auslöser. Wichtigste Maßnahme: Antigenentzug!

Klinik: palpable Purpura.

Diagnostik: Die Frage nach Medikamenteneinnahme und kürzlich durchgemachten Infektionen kann wegweisend sein.

Therapie: Antigenentzug, Therapie der Grunderkrankung.

4.4 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

4.4.1 Klassische Panarteriitis nodosa (cPAN)

4.4 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

4.4.1 Klassische Panarteriitis nodosa (cPAN)

► Synonym. Periarteriitis nodosa.

► Synonym.

► Definition. Die Panarteriitis ist eine sterile entzündliche Erkrankung v. a. der mittleren Arterien, nicht der kleinen, mit rasch progredientem Verlauf und multiplen Organstörungen.

► Definition.

► Merke. Bei der cPAN kommt es definitionsgemäß nicht zur Glomerulonephritis!

► Merke.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 5 /1 Million Einwohner/Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (m : w = 3 : 1).

Epidemiologie: Die jährliche Inzidenz liegt bei 5 Fällen pro 1 Million Einwohner.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Bei bis zu ⅓ der Patienten lässt sich das Hepatitis-B_S-Antigen (s = surface) als Auslöser für die Immunkomplexvaskulitis nachweisen. ANCA sind typischerweise negativ.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. In bis zu ⅓ der Fälle Nachweis von HB_S-Antigen in betroffenen Gefäßabschnitten.

Klinik: Regelmäßig finden sich zunächst Zeichen einer Allgemeinerkrankung wie genereller Leistungsabfall, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Schwäche. Ferner kommt es zu umschriebenen **Organstörungen,** die an beliebiger Stelle eintreten können (Abb. **N-4.4**). Die Beteiligung der Haut zeigt sich klassischerweise in **subkutaner Knötchenbildung** entlang der Arterien infolge einer Aneurysmenbildung. Dieses tyische Bild ist allerdings nur selten zu beobachten. Weiterhin finden sich **Exantheme** und **Erytheme** unterschiedlichster Art sowie eine **Livedo reticularis**. Typisch sind **Ulzera** mit glattem Rand und fehlender entzündlicher Umgebungsreaktion.
Am **Bewegungsapparat** kommt es häufig (ca. 60 %) zu Gelenk- und Muskelschmerzen, bei Befall der **Koronarien** zu pektanginösen Beschwerden bis hin zum Infarkt. Eine **zerebrale** Arteriitis kann zu einem Schlaganfall, epileptiformen Episoden und psychischen Veränderungen führen; eine **renale** Arteriitis zu einem Niereninfarkt und renalem Hypertonus. In etwa 2 von 3 Fällen sind die **Mesenterialgefäße** betroffen. Typische Hinweise auf eine Angina abdominalis sind postprandiale Beschwerden. Parästhesien und Lähmungen weisen auf eine Beteiligung des **peripheren Nervensystems** hin. Insgesamt kann die Gefäßentzündung **sämtliche Körperregionen** betreffen. Daraus resultieren bunte Formen der Manifestation und Schmerzmuster.

Klinik: Zunächst finden sich Leistungsabfall, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Schwäche. Dann folgen **Organstörungen** (Abb. **N-4.4**). Ein klassisches Symptom sind **subkutane Knötchen** längs der Arterien, weiterhin **Exanthem, Erythem, Livedo reticularis** und **Ulzera**.

Der **Bewegungsapparat** kann befallen sein (Arthralgien und Myalgien in ca. 60 %). **Herzbeteiligung** mit Befall der Kranzgefäße führt zu pektanginösen Beschwerden bis zum Infarkt. Auch die **Hirngefäße** (Gefahr des Schlaganfalls), **Nierengefäße** (mit renaler Hypertonie) und **Mesenterialgefäße** (mit Angina abdominalis) können betroffen sein. Bei Beteiligung des **peripheren Nervensystems** kommt es zu Parästhesien und Lähmungen.

► Merke. Grundsätzlich kann jedes Symptom einer Panarteriitis zugeordnet werden.

► Merke.

Diagnostik: Die der Erkrankung den Namen gebenden **subkutanen, dem Arterienverlauf assoziierten Knötchen** sind typisch, allerdings nur selten nachweisbar. Es gibt keinen für die klassische Panarteriitis charakteristischen Laborbefund. Vergleichsweise häufig findet sich eine Leukozytose bei mäßiger Linksverschiebung, daneben eine normo- oder hypochrome Anämie. In der Serumelektrophorese ist die α_2-Globulinfraktion als Hinweis auf eine generalisierte Entzündung vermehrt, die BSG erhöht. Weiterhin können z. B. eine Erythrozyturie, erhöhte Leberenzyme u. a., je nach Organbeteiligung, auffallen. Immunologische Befunde wie ANCA finden sich nicht, jedoch eine erniedrigte Komplementkonzentration mit Nachweis von Komplementspaltprodukten bei hohem Verbrauch. Wegen der therapeutischen Konsequenzen muss nach einer Hepatitis-B-Infektion gesucht werden.

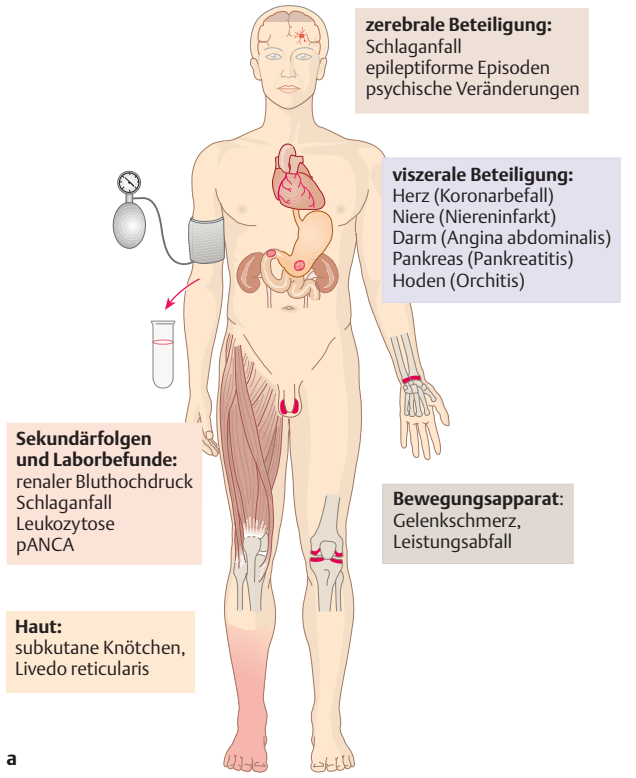
Diagnostik: Subkutane, dem Arterienverlauf folgende Knötchen sind der typische, aber nur selten nachweisbare Leitbefund. Ansonsten gibt es keine eindeutigen Hinweise beim körperlichen Befund.

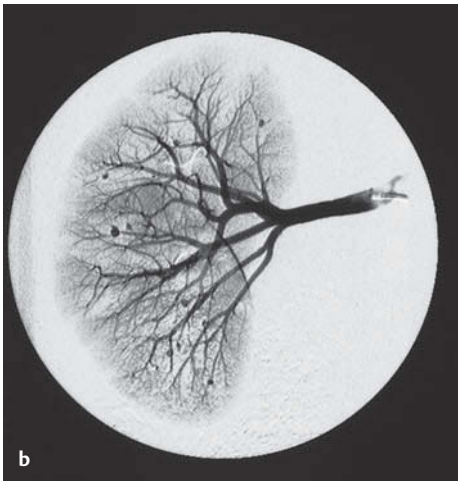
Labordiagnostik: Je nach Organbeteiligung fallen Erythrozyturie, erhöhte Leberenzyme u. a. m. auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

N-4.4 Panarteriitis nodosa





a Manifestationsformen bei Panarteriitis nodosa.
b Multiple Aneurysmen innerhalb des Gefäßbettes (Renovasogramm).

(b aus: TIM Thiemes Innere Medizin, Thieme; 1999)

Die **Angiografie** deckt Kaliberschwankungen, Gefäßverschlüsse und Aneurysmen auf. Die **Histologie** zeigt eine nicht eitrige, fibrinoide nekrotisierende Vaskulitis.

Therapie: Die cPAN wird in der Regel remissionsinduzierend mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid, bei leichteren Verläufen mit Antimetaboliten behandelt, die auch in der Erhaltungsphase eingesetzt werden. Im Rahmen einer chronischen Hepatitis B wird diese behandelt, was zur Besserung der Erkrankung führt (s. Tab. **N-2.5**).

Prognose: Die Erkrankung verläuft unbehandelt chronisch-progredient. Adäquate Therapie kann das Fortschreiten erheblich verzögern, meist eine Remission erreichen.

4.4.2 Kawasaki-Syndrom

▶ Synonym.

▶ Definition.

Mithilfe der **Angiografie** lassen sich Kaliberschwankungen und Gefäßverschlüsse sowie Aneurysmen aufdecken. Die **feingewebliche Untersuchung** zeigt typischerweise eine nicht eitrige, fibrinoide nekrotisierende Vaskulitis. Die Treffsicherheit ist bei einer Biopsie aus befallenen Arealen am größten; dennoch müssen häufig mehrere Proben an verschiedenen Stellen entnommen werden, um repräsentatives Material zu erhalten.

Therapie: Bei **leichtem Verlauf** genügt ggf. eine Glukokortikoidmonotherapie, die bei positivem Nachweis einer chronischen Hepatitis-B-Infektion mit einer antiviralen Therapie (z. B. Lamivudin und pegyliertes Interferon-α) kombiniert wird. Bei **schwerem Verlauf** mit rasch progredientem Organbefall werden eine remissionsinduzierende und -erhaltende Therapiephase unterschieden. Zunächst erfolgt eine hochdosierte Steroidgabe in Kombination mit Cyclophosphamid, bei weniger schwerem Verlauf Methotrexat. Die Dauer der Induktionsphase liegt in etwa bei 6–12 Monaten. Nach Erreichen der Remission wird die Immunsuppression mit milderen Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat weitergeführt (zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**).

Prognose: Im Allgemeinen handelt es sich um einen chronisch-progredienten Prozess, der binnen weniger Jahre, bei akutem Beginn und fulminantem Verlauf auch innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Dank der neuen Therapiemöglichkeiten kann die cPAN zum Stillstand kommen.

4.4.2 Kawasaki-Syndrom

▶ Synonym. mukokutanes Lymphknotensyndrom

▶ Definition. Fieberhafte, mit Exanthemen und Lymphadenopathie einhergehende Vaskulitis.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Die Erkrankung kommt fast ausschließlich bei Kleinkindern vor. Gehäuftes Auftreten in Japan.

Ätiopathogenese: unbekannt. Das häufige Vorhandensein des Merkmals HLA-BW 22 spricht für eine genetische Disposition bei unbekanntem Umweltfaktor.

Klinik: Die typischen **6 Leitsymptome** des Kawasaki-Syndroms sind:
- hohes antibiotikaresistentes Fieber über 5 Tage
- trockene Lippen („Lacklippen") mit Erdbeerzunge
- Erythem an Handflächen und seltener Fußsohlen
- Konjunktivitis, meist beidseitig
- nach 2–3 Wochen auftretende Schuppung, die typischerweise an den Fingerspitzen beginnt
- meist einseitige Vergrößerung der Halslymphknoten.

Diagnostik: Zur Diagnosestellung müssen entweder die 6 Leitsymptome oder 4 Leitsymptome und eine koronare Aneurysmenbildung nachweisbar sein. Im Labor finden sich eine BSG-Beschleunigung, CRP-Erhöhung und eine Vermehrung der α_2-Globuline sowie eine Leuko- und Thrombozytose. Histologisch ist eine **Arteriitis** erkennbar. Die befallenen Lymphknoten zeigen umschriebene Nekrosen.

Therapie: Es wird ASS über mindestens 6 Wochen in Kombination mit einer hochdosierten intravenösen Immunglobulingabe (400 mg IgG/kg KG über 5 Tage) empfohlen.

Prognose: In der Mehrzahl der Fälle klingen die Symptome binnen mehrerer Wochen wieder ab. Bei etwa 1 % der Erkrankten kommt es aufgrund der **Beteiligung der Koronargefäße** (Aneurysmabildung) zu tödlichen Komplikationen.

Epidemiologie: Insbesondere **Kleinkinder** sind betroffen.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt, man vermutet eine genetische Disposition.
Klinik: 6 Leitsymptome:
- antibiotikaresistentes Fieber über 5 Tage
- „Lacklippen", Erdbeerzunge
- Erythem an Handflächen und Fußsohlen
- Konjunktivitis
- Schuppung mit Beginn an den Fingerspitzen
- Vergrößerung der Halslymphknoten.

Diagnostik: Nachweis von 6 Leitsymptomen oder 4 Leitsymptomen plus koronare Aneurysmenbildung. Die Histologie zeigt eine **Arteriitis.**

Therapie: ASS über mindestens 6 Wochen in Kombination mit einer hochdosierten i. v. Immunglobulingabe.

Prognose: Die Erkrankung heilt überwiegend aus. In 1 % kommt es aufgrund der **Beteiligung der Koronargefäße** zum Tod.

4.5 Vaskulitiden großer Gefäße

4.5.1 Takayasu-Arteriitis

► Definition. Granulomatöse Riesenzellarteriitis des **Aortenbogens** und angrenzender Gefäßabschnitte.

► Merke. Am häufigsten betroffen ist die linke A. subclavia.

Epidemiologie: Die seltene Takayasu-Arteriitis betrifft vor allem junge Frauen. Der Erkrankungsbeginn ist in aller Regel vor dem 40. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Es handelt sich um eine **Riesenzellarteriitis** der Aorta und ihrer Hauptäste mit konsekutiver Stenosierung („Aortenbogensyndrom"), aber auch Aneurysmenbildung.

Klinik: Die Erkrankung beginnt schleichend mit der tyischen B-Symptomatik (Fieber, Leistungsabfall, Gewichtsverlust, Nachtschweiß). Im okklusiven Stadium stehen die Symptome der mangelhaften Blutversorgung im Vordergrund: **Claudicatio** im Bereich der oberen Extremität, ggf. in Form eines Subclavian-steal-Syndroms, **Angina abdominalis** und anfallsweise **Angina pectoris**, auch **Synkopen, Gesichtsfeldausfälle** und Apoplex kommen bei (Abgangs-)Stenosen der hirnversorgenden Arterien vor. Regelmäßig kommt es zu Schwindelattacken. Typisch sind ein **seitendifferenter Blutdruck**, die **einseitige Pulsabschwächung** und ein **Gefäßgeräusch** über der **A. subclavia.** Gelegentlich findet sich ein einseitiges Raynaud-Phänomen, selten ein Erythema nodosum. Die Varianten der Symptomatik ergeben sich aus dem unterschiedlichen Befallsmuster der Aorta und ihrer Abgänge (Abb. **N-4.5**).

Diagnostik: Die klinische Untersuchung gibt die ersten charakteristischen Hinweise: Puls- und Blutdruckdifferenz sowie Gefäßgeräusche über den betroffenen Arterien. Es gibt keine speziellen Laborbefunde (CRP und BSG ↑). Entscheidende Hinweise bringen die Farbdopplersonografie, wo sich neben Stenosen echoarme konzentrische Wandverdickungen (Wandödem) darstellen, sowie die MR- oder CT-Angiografie, wo sich in der gesamten Aorta und ihren Nebenästen **Stenosen**, aber auch **Aneurysmen** zeigen. Ist hierbei der Aortenklappenring einbezogen, kann sich eine hochgradige, operationspflichtige Aortenklappeninsuffizienz bilden. Die FDG-PET zeigt

4.5 Vaskulitiden großer Gefäße

4.5.1 Takayasu-Arteriitis

► Definition.

► Merke.

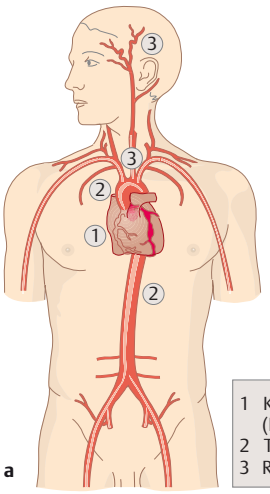
Epidemiologie: Sehr selten. Die Erkrankung betrifft v. a. junge Frauen, wobei die Krankheit vor dem 40. Lebensjahr beginnt.
Ätiopathogenese: Riesenzellarteriitis der Aorta und ihrer Hauptäste unbekannter Ursache mit konsekutiver Stenosierung und Aneurysmenbildung.
Klinik: Anfangs kommt es zur tyischen B-Symptomatik. Dann folgen **Claudicatio-Beschwerden** der oberen Extremität, **Angina abdominalis** und **Angina pectoris**, weiterhin Schwindelattacken. Typisch ist der **seitendifferente Blutdruck**, die **einseitige Pulsabschwächung** und ein **Gefäßgeräusch** über der **A. subclavia** (Abb. **N-4.5**).

Diagnostik: Klinische Untersuchung (Puls-, Blutdruckdifferenz, Gefäßgeräusche), Farbdopplersonografie und Angiografie (**Stenosen** und **Aneurysmen** im Bereich der Aorta und ihrer Nebenäste), **feingewebliche Untersuchung**.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

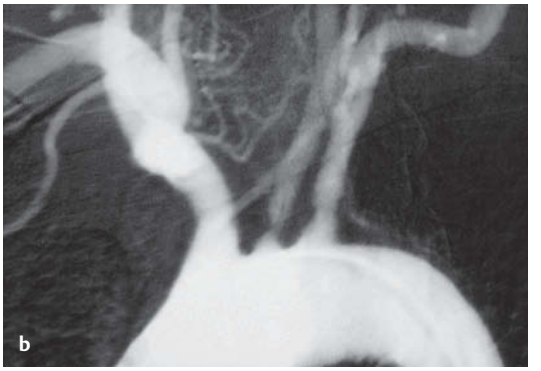
t to terms and conditions of license.

N-4.5 Manifestationsorte lokal begrenzter Arteriitisformen



a

1 Kawasaki-Syndrom (Koronaritis)
2 Takayasu-Arteriitis
3 Riesenzellarteriitis



b

a Hauptmanifestationsorte lokal begrenzter Arteriitisformen.
b Übersichtsaortografie bei Takayasu-Arteriitis. Dilatierter Aortenbogen, entzündlich bedingte Einengung des Truncus brachiocephalicus, der A. carotis communis sinistra wie auch der A. subclavia sinistra. (aus: TIM Thiemes Innere Medizin.Thieme; 1999)

sehr sensitiv betroffene Arterienabschnitte. **Feingewebliche Untersuchungen** decken einen Befall der Vasa vasorum auf, bei dem mononukleäre Zellen und Riesenzellen gefäßnahe Infiltrate bilden.

► Merke. Entscheidend ist der Leitbefund der seitendifferenten Durchblutung (einseitige Pulslosigkeit und Blutdruckdifferenz).

Differenzialdiagnose: Aortenbogensyndrom infolge Arteriosklerose.
Therapie: Immunsuppression mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und Azathioprin oder Methotrexat, evtl. Alkylanzien (s. Tab. **N-2.5**). Sobald die Entzündung der Gefäßwand abgeklungen ist, können ggf. Stenosen bzw. Aneurysmen interventionell beseitigt werden.
Prognose: Unbehandelt droht Minderdurchblutung von Gehirn und Herz.

Differenzialdiagnose: Aortenbogensyndrom auf dem Boden einer Arteriosklerose.

Therapie: Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung erfordert kombinierte **Immunsuppression** mit Glukokortikoiden und Antimetaboliten, in erster Linie Azathioprin oder Methotrexat. Alkylanzien erscheinen nicht generell überlegen (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Ggf. kann, im aktivitätsreduzierten Intervall, eine interventionelle (PTCA plus Stent-Einlage) oder operative Gefäßrekonstruktion versucht werden. Ein Aortenklappenersatz kann erforderlich sein.

Prognose: Die Erkrankung schreitet unbehandelt fort; die Patienten sind durch die Minderdurchblutung des Gehirns und des Herzens bedroht. Immunsuppressive Therapie kann die Erkrankung zum Stillstand bringen, es sind jedoch meist eine langfristige Behandlung sowie regelmäßiges Monitoring (Bildgebung, Entzündungsparameter) erforderlich.

4.5.2 Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica (PMR)

4.5.2 Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica (PMR)

► Synonym. Arteriitis temporalis, Arteriitis cranialis, Morbus Horton

► Definition. Granulomatöse Riesenzellarteriitis der **Schädelarterien** mit fakultativ begleitender Polymyalgia rheumatica (s. Abb. **N-4.5**) des Schulter- und/oder Beckengürtels.

► Merke. Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica treten häufig zusammen auf. Ca. 50 % der Patienten mit Riesenzellarteriitis leiden auch an einer Polymyalgia rheumatica. Umgekehrt ist die Polymyalgia rheumatica in ca. 20 % mit einer Riesenzellarteriitis vergesellschaftet.

Epidemiologie: Diese häufigste Vaskulitis tritt fast ausschließlich nach dem 50. Lebensjahr auf, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Frauen sind bevorzugt betroffen (w : m = 3 : 1).

Epidemiologie: Betroffen sind v. a. ältere Menschen ab dem 50. Lebensjahr, wobei die Inzidenz dieser häufigsten Vaskulitis mit dem Lebensalter zunimmt und im 8. Lebensjahrzehnt fast 50/100 000 Einwohner/Jahr erreicht. Frauen erkranken häufiger als Männer (w : m = 3 : 1). In nördlichen Regionen tritt die Erkrankung häufiger auf.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Bei den selbstlimitierenden Formen wird ein exogener Faktor (Infektion) angenommen, der auf dem Boden einer genetischen Prädisposition zu einer Immunreaktion im Gefäßbaum (Kopf-, Schulter- und Beckenarterien) führt. Die Symptome ergeben sich aus der Minderdurchblutung.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Bei der selbstlimitierenden Form wird ein exogener Faktor (Infektion) vermutet.

Klinik: Die **Riesenzellarteriitis** macht sich durch einen pochenden, häufig schlagartig auftretenden **Schläfenkopfschmerz mit hoher Intensität** und langer Dauer bemerkbar. Mitunter pulslose Schläfenarterien, Berührungsschmerz am Kopf, **Claudicatio intermittens von Zungen- und Kaumuskulatur, Ulkus am Zungengrund** und flüchtige Sehstörungen (**Amaurosis fugax**) komplettieren das Bild. Besonders gefürchtet ist der **Verschluss** von Ästen der **A. ophthalmica** (nur selten der Retinalarterie), da es binnen weniger Stunden zur irreversiblen, völligen Erblindung eines Auges kommen kann. Berichtet wird auch über Augenmuskelparesen und TIA. Der Aortenbogen ist mit seinen Gefäßabgängen relativ häufig mitbetroffen.
Die **Polymyalgia rheumatica** äußert sich in **Schmerzen der Schulter- und/oder Beckengürtelmuskulatur** ohne CK-Erhöhung, wobei die Myalgien im Schulter-/Beckengürtel nachts bis zum Morgen zunehmen. Hinzu kommen Morgensteifigkeit sowie Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Leistungsknick, Konzentrationsunfähigkeit und depressive Verstimmung.

Klinik: Charakteristisch sind **Kämm-, Kau-** (aufgrund Claudicatio der Zungen- und Kaumuskulatur), heftige **Schläfen- und frontal betonte Kopfschmerzen**; die Patienten berichten über flüchtige Sehstörungen (**Amaurosis fugax**). Es droht ein **Verschluss** von Ästen der **A. ophthalmica** mit nachfolgender Erblindung.

Fakultativ auftretende **Muskelschmerzen in Schulter- und/oder Beckengürtel** ohne CPK-Erhöhung werden als **Polymyalgia rheumatica** bezeichnet.

► Merke. Flüchtige (einseitige) Sehstörungen und Claudicatio von Zungen- und Kaumuskulatur sind Warnsignale für einen drohenden Verschluss der Retinalgefäße mit konsekutiver Erblindung und erfordern eine umgehende hochdosierte Glukokortikoidgabe!

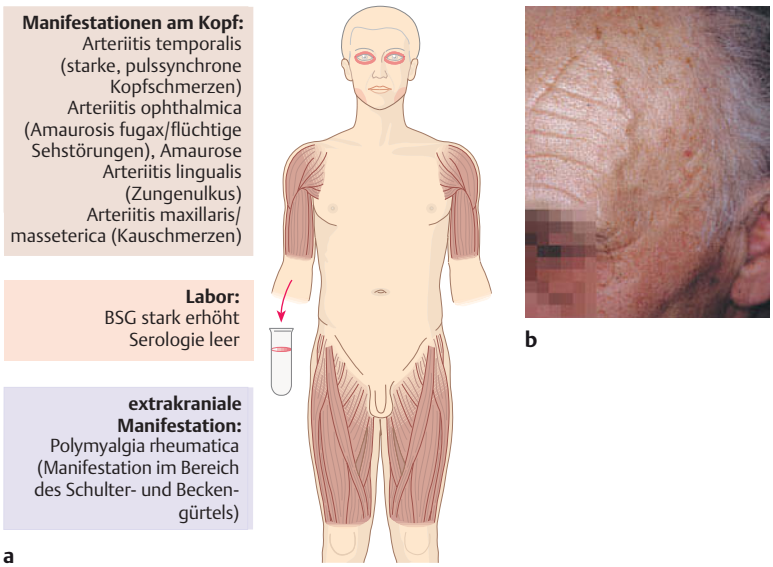
► Merke.

Demgegenüber ist die alleinige Polymyalgie schmerzhaft, aber harmlos. Selbst wenn sie isoliert auftritt, ist an eine latente Arteriitis temporalis zu denken und auszuschließen. Eine Riesenzellarteriitis kann sich auch aus einer Polymyalgia rheumatica entwickeln, selbst wenn diese schon behandelt wird.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung lässt sich bei einigen Patienten die **verhärtete und stark geschlängelte Schläfenarterie** inspiziren bzw. palpieren (Abb. **N-4.6**). Von den Laboruntersuchungen sind eine **extrem beschleunigte BSG** („Sturzsenkung": > 40 mm i. d. 1. h) sowie ein stark erhöhtes CRP auffallend. Autoantikörper bzw. erhöhte Muskelenzyme lassen sich, anders als bei der Myositis, nicht nachweisen. Mithilfe der Farbduplexuntersuchung lässt sich die erkrankte Temporalarterie darstellen („echoarmes Halo", das zur Lumeneinengung führt). Dies hilft auch bei der Suche nach dem geeignetsten Ort für die Probeentnahme. Eine Sicherung der Diagnose gelingt durch **Biopsie der Temporalarterie**, ein negatives Ergebnis schließt aufgrund des häufig diskontinuierlichen Befallmusters die Riesenzellarteriitis nicht aus! Die Biopsie bleibt auch 1–2 Wochen nach Therapiebeginn

Diagnostik: Inspektion bzw. Palpation einer **verhärteten und stark geschlängelten Schläfenarterie** (Abb. **N-4.6**). Auffallend ist eine **extrem beschleunigte BSG** („Sturzsenkung") und starke CRP-Erhöhung, oft besteht Fieber. Typisch ist der dopplersonografische Nachweis von Stenosen der A. temporalis mit entzündlichem Halo. Eine **Biopsie der Temporalarterie** kann die Diagnose sichern.
Ein typischer Befund der PMR ist der sonografische Nachweis einer beidseitigen Bursitis subdeltoidea/subacromialis oder Bizepssehnen-Tendinitis.

N-4.6 Arteriitis temporalis



a Manifestationsformen bei Arteriitis temporalis.
b Deutlich verdickte, geschlängelt verlaufende A. temporalis, die als druckdolenter, oft pulsloser Strang palpiert werden kann. (mit freundlicher Genehmigung: Sammlung Prof. Füeßl, Haar)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

noch aussagekräftig. Neben der Farbdopplersonografie kann auch die hochauflösende Kontrastmittel-MRT die entzündeten extrakranialen Gefäße sehr sensitiv nachweisen. Bei typischen Befunden in der Bildgebung wird z. T. auf die Biopsie verzichtet. Die Riesenzellarteriitis kann auch extrakranielle Arterien befallen, vor allem die A. vertebralis, A. occipitalis, A. subclavia, A. axillaris, A. carotis oder die Aorta thoracalis, seltener die Aorta abdominalis. Folgen können sowohl Stenosen als auch Aneurysmen mit erhöhtem Rupturrisiko sein, weshalb auch längerfristige Verlaufskontrollen betroffener Gefäße erforderlich sind.

Der sonografische Nachweis einer insbesondere beidseitigen Bursitis subdeltoidea/subacromialis und/oder Bizepssehnen-Tendinitis ist hochspezifisch für die Polymyalgia rheumatica. Bei der isolierten Polymyalgia rheumatica können BSG und CRP in seltenen Fällen auch normal sein.

Eine Tumorerkrankung oder eine Infektion (z. B. Endocarditis lenta) müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei jedem Patienten im höheren Lebensalter und heftigem Kopfschmerz muss sofort an eine Arteriitis temporalis gedacht werden. Bei begründetem Verdacht muss umgehend eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie eingeleitet werden, die Biopsie kann auch noch mehrere Tage später ohne wesentlich beeinträchte Aussage erfolgen. Vor der Biopsieentnahme sollte die A. carotis interna mithilfe des Farbduplex untersucht werden. Eine Stenosierung in diesem Bereich kann zu einem konsekutiven Kollateralkreislauf über die A. carotis externa führen und stellt eine Kontraindikation für eine Probeentnahme aus der A. temporalis dar.

Therapie: Sofortiger Einsatz von Glukokortikoiden in hoher Dosierung (initial ca. 100 mg/kg, bei Sehstörungen bis 1000 mg/d i. v.) führt zu rascher Beschwerdefreiheit und verhindert ischämische Komplikationen. Das Ausschleichen der Glukokortikoide gelingt oft über 1,5–2 Jahre. Zur Glukokortikoideinsparung wird häufig Methotrexat eingesetzt. Bei schweren Nebenwirkungen der Glukokortikoide oder unzureichendem Ansprechen kann mit dem IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab behandelt werden. Die **isolierte PMR** spricht gut auf mittelhoch (15–30 mg/d Prednisolon) dosierte Glukokortikoide an, die meist über 1–2 Jahre ausgeschlichen werden können.

Therapie: Bei der **Riesenzellarteriitis** ist der **sofortige Einsatz von Glukokortikoiden** in hoher Dosierung (≥ 1 mg/kg KG, oft 100 mg Prednisolon/d; bei Sehstörungen bis zu 1000 mg/d) absolut erforderlich, um ischämische Komplikationen, besonders eine Erblindung, zu verhindern und rasche Beschwerdefreiheit herbeizuführen. Die Reduzierung der Steroiddosis erfolgt zunächst zügig entsprechend Beschwerdebild und Entzündungszeichen, doch ist nicht selten eine vergleichsweise hohe Dosis (um 30 mg/d) über Monate erforderlich. In diesen Fällen ist eine additive Immunsuppression durch Gabe von Methotrexat, Azathioprin oder Leflunomid ratsam. Die Cyclophosphamid-Bolus-Therapie bleibt schweren Verläufen und ausgedehntem extrakraniellem Gefäßbefall vorbehalten. Ergänzend wird ASS 100 mg/d empfohlen, um das Risiko von kompletten Gefäßverschlüssen zu verringern. In der Regel beträgt die Therapiedauer zumindest 18 Monate, wobei die Glukokortikoide sehr langsam ausgeschlichen werden. Bei refraktären Verläufen oder Kontraindikationen für längerfristige hochdosierte Prednisolontherapie (z. B. schlecht kontrollierbarer Diabetes mellitus, Steroidpsychose) ist die Behandlung mit dem IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab effizient und sicher, wie jüngste Studienergebnisse zeigen. Chronische Verläufe mit dauerhaft erforderlicher Immunsuppression sowie Rezidive kommen öfters vor. Die polymyalgischen Beschwerden bei **isolierter PMR** sprechen gut auf **mittelhochdosierte Glukokortikoide** an (Therapiebeginn mit 15–30 mg Prednisolon/d), die langsam über 1–2 Jahre ausgeschlichen werden (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**).

▶ Merke.

▶ Merke. Das rasche Ansprechen der Symptome auf Glukokortikoide ist charakteristisch für die PMR und Riesenzellarteriitis!

Die Dosis muss jeweils den Erfordernissen angepasst werden: Beschwerdefreiheit und Rückgang der BSG-Beschleunigung und des CRP sind hierfür die besten Parameter.

Prognose. Die Krankheit kann nach 1–2 Jahren folgenlos ausheilen, aber auch chronische Verläufe sind möglich, Rezidive sind nicht selten. Schlimmste Komplikation ist die **Erblindung**.

Prognose: Die Riesenzellarteriitis führt nicht zu einer relevanten Erhöhung der Mortalität. Eine Ausnahme stellen ausgeprägte Aortenaneurysmen dar. Häufigste ernsthafte Komplikation ist die **Erblindung**, seltener der Insult. Unter adäquater Therapie kann die Krankheit nach 1–2 Jahren folgenlos ausheilen, aber auch chronische Verläufe sowie Rezidive sind nicht selten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Klinischer Fall. Nach kleinen Renovierungsarbeiten in seiner Wohnung traten bei dem pensionierten Beamten heftige Kopfschmerzen (Schläfen und Hinterkopf) und Schmerzen im Schultergürtel auf. Die der Anstrengung angelasteten Beschwerden verschlimmerten sich jedoch in Ruhe. Schlaflosigkeit sowie Nachtschweiß und zunehmende Schwäche führten ihn zum Arzt. Auf Nachfrage bestätigte er Schmerzen im Bereich des M. masseter beim Kauen. Die körperliche Untersuchung des ansonsten rüstigen Mannes ergab deutlichen Berührungsschmerz der Kopfhaut und eine auffallende Empfindlichkeit der Schultergürtelmuskulatur. Das klinische Labor zeigte jenseits sehr hoher Entzündungsparameter (BSG 70/110 n. W., CRP 105 mg/l) nichts Auffälliges. Die wegen des Verdachts auf eine Arteriitis mit Polymyalgie vorgenommene Ultraschalluntersuchung der Aa. temporales und die histologische Untersuchung einer Temporalarterienbiopsie lieferten keine krankheitstypischen Hinweise. In der Arthrosonografie fand sich eine beidseitige Bursitis subdeltoidea sowie eine Tendosynovitis der langen Bizepssehne.
Dennoch wurde Prednisolon in mittlerer Dosierung (50 mg/d) unter dem Vd. einer Riesenzellarteriitis mit gleichzeitiger Polymyalgia rheumatica gegeben, mit raschem und sehr gutem Erfolg. Eine MRT mit Kontrastmittel der extrakraniellen Kopfgefäße und des Aortenbogens, die 4 Tage nach Beginn der Prednisolontherapie durchgeführt wurde, zeigte lediglich eine diskrete vaskulitisverdächtige Läsion der linken A. vertebralis. Die Behandlung wurde bei fortbestehender Beschwerdefreiheit und sinkender BSG über Monate reduziert und nach insgesamt 18 Monaten ausschleichend abgesetzt. Ein Rezidiv trat nicht auf.

► Klinischer Fall.

4.6 Weitere Vaskulitisformen

4.6 Weitere Vaskulitisformen

4.6.1 Antiphospholipidsyndrom (APS)

4.6.1 Antiphospholipidsyndrom (APS)

► Definition. Komplexe Gerinnungsstörung mit erhöhter Thrombose- und/oder Blutungsneigung, die durch Autoantikörper gegen Phospholipide bzw. assoziierte Glykoproteine (sog. Antiphospholipid-Antikörper, Antikörper gegen β_2-Glykoprotein 1 und/oder das Lupusantikoagulans) ausgelöst wird.

► Definition.

► Merke. Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Immunkoagulopathie! Bei habituellen Aborten, Herz- oder Hirninfarkten jüngerer Patienten ohne ausgeprägte kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Libman-Sacks-Endokarditis muss immer ein Antiphospholipidsyndrom ausgeschlossen werden.

► Merke.

Epidemiologie: Die Erkrankung betrifft v. a. jüngere Frauen. Oftmals wird sie in der Phase des Kinderwunsches nach Auftreten wiederholter Aborte erstmalig erkannt.

Epidemiologie: Die Erkrankung betrifft v. a. jüngere Frauen.

Ätiopathogenese: 2 Formen werden unterschieden:
- primäres APS
- sekundäres APS im Rahmen einer Grunderkrankung (z. B. Kollagenosen [v. a. SLE], Tumoren).

Ätiopathogenese:
- primäres APS
- sekundäres APS (z. B. bei Kollagenosen, Tumoren).

Klinik: Im Vordergrund steht die erhöhte Thromboseneigung mit thromboembolischen Komplikationen. Typische Manifestationen sind eine Livedo reticularis an der Haut, ein Raynaud-Syndrom, tiefe Beinvenenthrombose oder Herz- und Hirninfarkt. Bis zu 20 % der Myokardinfarkte bei unter 45-Jährigen dürften durch ein APS bedingt sein. Eine Thrombozytopenie mit erhöhter Blutungsneigung tritt seltener auf. Bei Patientinnen mit APS kommt es gehäuft zu rezidivierenden „habituellen Aborten". Ursache ist eine Immunvaskulopathie der mütterlichen Plazentagefäße, sodass der Trophoblast nicht mehr ernährt werden kann. Das Auftreten der aseptischen Libman-Sacks-Endokarditis ist mit dem Nachweis von Anti-Phospholipid-Antikörpern und Lupusantikoagulans assoziiert.

Klinik: Vermehrte Bildung von arteriellen und venösen Thromben und Embolien sowie dadurch verursachte Erkrankungen wie Hirn- oder Herzinfarkt; Livedo reticularis an der Haut, gehäufte Früh- und Spätaborte.

Diagnostik: Neben der klinischen Trias (thromboembolische Komplikationen, erhöhte Blutungsneigung, habituelle Aborte) finden sich im Serum die IgG- bzw. IgM-Autoantikörper gegen Phospholipide (z. B. Cardiolipin) bzw. das assoziierte β_2-Glykoprotein 1; die Thrombozytenzahl kann erniedrigt sein. Der Lupusantikoagulanstest ist typischerweise positiv, die PTT erhöht. Antiphospolipid-Antikörper und Lupusantikoagulans müssen 2-mal im Abstand von 3 Monaten nachweisbar sein, um als Diagnosekriterium verwendbar zur sein.

Diagnostik: Neben der Klinik finden sich: IgG- bzw. IgM-Autoantikörper gegen Phospholipide bzw. das assoziierte β_2-Glykoprotein 1, Thrombozytenzahl ↓, positiver Lupusantikoagulanstest, PTT ↑.

► Merke. Bei Patienten mit APS ist der TPHA-Test (Luesdiagnostik) falsch positiv. Dies beruht auf einer Kreuzreaktion zwischen Phospholipiden und Bakterienmembran.

► Merke.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Therapie: Bei **asymptomatischen** Patienten mit wiederholtem hochtitrigem Phospholipid-Antikörpernachweis: prophylaktische ASS-Gabe erwägen; stets Thromboseprophylaxe in Situationen mit erhöhtem Thromboserisiko (Antithrombosestrümpfe, niedermolekulares Heparin).
Nach **Hirn-** bzw. **Myokardinfarkt:** orale Langzeitantikoagulation, evtl. ASS oder Clopidogrel. Nach **APS-assoziierten Aborten:** ASS + niedermolekulares Heparin während der Schwangerschaft. Bei **katastrophalem APS:** Plasmapherese, hochdosierte Glukokortikoide, hochdosierte intravenöse Ig und Cyclophosphamid, evtl. B-Zelldepletion mit dem CD20-Antikörper Rituximab.

4.6.2 Morbus Behçet

▶ Definition.

Epidemiologie: Vorkommen v. a. im Jugend- und Erwachsenenalter, häufig in Japan und den Mittelmeerländern, besonders in der Türkei. Männer etwas häufiger betroffen.
Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Als Grundlage werden eine Endothelzellaktivierung bzw. eine **Immunkomplexvaskulitis**, evtl. infektgetriggert bei genetischer Disposition, angenommen.
Klinik: Leitsymptom sind **rezidivierende Aphthen** und **Ulzera**, bei Befall der Mundhöhle **Stomatitis aphthosa**. Am häufigsten betroffen sind Mundhöhle, Schlund, Vulva, Vagina, Skrotum und Analregion, GI-Trakt und Herzklappen. Arterielle und venöse Thrombosen sowie Thrombembolien treten gehäuft auf.

Verlaufsformen:
- **mukokutane Verlaufsform:** Erythema nodosum und Erythema exsudativum multiforme
- **arthralgische Verlaufsform:** Oligo- oder Polyarthritis, v. a. Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke
- **okuloneurale Verlaufsform** mit Uveitis, Einblutungen, später Katarakt und Sekundärglaukom, Lähmung, Ataxie und Tremor.

Diagnostik: Tab. **N-4.4**. Wichtigstes Merkmal ist das klinische Bild. Immunphänomene fehlen ebenso wie Veränderungen von Blutbild und klinischem Labor. Positiver **„Pathergie-Test“.**

Therapie: Bei **asymptomatischen** Patienten mit wiederholtem hochtitrigem Phospholipid-Antikörpernachweis ist die prophylaktische ASS-Dauertherapie meist anzuraten. In Situationen mit erhöhtem Thromboserisiko muss eine effektive Thromboseprophylaxe (Antithrombosestrümpfe, niedermolekulares Heparin) erfolgen.
Bei Auftreten von Komplikationen werden diese behandelt (z. B. Antikoagulation bei Thromboseneigung, Immunsuppression bei kritischer Thrombozytopenie).
Nach **Hirn-** bzw. **Myokardinfarkt** ist eine orale Langzeitantikoagulation, evtl. auch ASS oder Clopidogrel, indiziert. Nach **APS-assoziierten Aborten** werden während der Schwangerschaft ASS plus niedermolekulares Heparin verabreicht. Bei **katastrophalem APS** mit Befall von mehr als 3 Organsystemen werden Plasmapherese, hochdosierte Glukokortikoide, hochdosierte intravenöse Immunglobuline und Cyclophosphamid, evtl. auch der B-Zell-depletierende CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt.

4.6.2 Morbus Behçet

▶ Definition. Chronisch-rezidivierende entzündliche Systemerkrankung mit bevorzugtem Befall der Schleimhäute.

Epidemiologie: Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend bei Jugendlichen und Erwachsenen, etwas häufiger bei Männern. Die Erkrankungsrate ist entlang der Seidenstraße, besonders in der Türkei, am höchsten, ist aber auch in Japan erhöht.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Es findet sich eine Endothelzellaktivierung, möglicherweise im Rahmen einer **Immunkomplexvaskulitis** oberflächlicher Gefäße. Wegen der beschwerdefreien Intervalle wird ein exogener Faktor (bislang nicht identifiziertes Virus) angenommen.

Klinik: Leitsymptom sind die **rezidivierenden Schleimhautaffektionen** in Gestalt von **Aphthen** und **Ulzera**. Obligat ist der Befall der Mundhöhle mit multiplen schmerzhaften Aphthen (**Stomatitis aphthosa**). Aus einem erhabenen und geröteten Bezirk wird binnen weniger Tage ein schmerzhaftes Ulkus. Die Ulzera liegen sich oft gegenüber („kissing ulcer“) oder in Gruppen. Am häufigsten betroffen sind Mundhöhle, Schlund, Vulva, Vagina, Skrotum und Perianalgegend. Auch der Gastrointestinaltrakt (blutige Diarrhö) und die Herzklappen (Klappenvitien) können befallen sein. Die Abheilung erfolgt binnen weniger Wochen teils ohne Narbenbildung. Arterielle und venöse Thrombosen sowie Thrombembolien treten gehäuft auf, besonders in Phasen aktiver Erkrankung, wohl durch Endothelaktivierung.
Es werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit):
- **mukokutane Verlaufsform:** Erythema nodosum und Erythema exsudativum multiforme
- **arthralgische Verlaufsform:** Oligo- oder Polyarthritis. Betroffen sind überdurchschnittlich häufig Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke.
- **okuloneurale Verlaufsform:** mit Uveitis anterior, Chorioiditis und Hypopyoniritis. Es finden sich Blutungen, Amotio retinae, Optikusatrophie, Katarakt und Sekundärglaukom. Die Nervenbeteiligung („Neuro-Behçet“) macht sich durch Fieber, Erbrechen, Sprachstörung, Lähmung, Ataxie und Tremor bemerkbar.

Diagnostik: Die Herkunft aus der Türkei bzw. entlang der Seidenstraße ist häufig.
Diagnostisch wertvoll ist der sog. positive **„Pathergie-Test“:** Nach intrakutaner Applikation von 0,1 ml 0,9 % NaCl-Lösung entwickelt sich eine kleine Quaddel mit rotem Hof. Histologisch findet sich in diesem Bereich eine Infiltration mit polymorphkernigen, zerfallenen Leukozyten. Einen typischen Laborbefund gibt es nicht! Leitsymptom sind die rezidivierenden, in Gruppen auftretenden Ulzera. Die „International Study Group for Behçet's Disease“ hat bestimmte Kriterien formuliert, die für die Diagnosestellung erforderlich sind (Tab. **N-4.4**).
Immunphänomene fehlen, Rheumafaktoren finden sich nicht häufiger als bei der altersentsprechenden Normalbevölkerung. Generell findet sich als immungenetischer Marker HLA-B51 gehäuft, HLA-B12 bei mukokutaner und HLA-B27 bei arthritischer Verlaufsform.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Das **Labor** bietet im akuten Schub Entzündungszeichen mit BSG-Beschleunigung und CRP-Erhöhung. Blutbild und klinisches Labor sind unergiebig. Befallene Gelenke weisen pannusartige Zotten auf. Die apparative Diagnostik setzt auf Endoskopie und Augenspiegelung. CT- oder MR-Angiografie sind ggf. erforderlich, um Aneurysmen auszuschließen.

Differenzialdiagnostisch kommen alle ulzerativen und exanthematischen Erkrankungen und Virusinfekte in Betracht.

Differenzialdiagnose: alle ulzerativen und exanthematischen Erkrankungen, Virusinfekte.

N-4.4 Kriterien zur Diagnose eines Morbus Behçet N-4.4

rezidivierende orale Ulzerationen
- aphthöse oder herpetiforme Ulzerationen (mindestens 3 Episoden/Jahr)

sowie 2 der folgenden Symptome:
- rezidivierende genitale Ulzerationen: aphthöse Ulzerationen oder Risse (s. Abbildung)
- Augenläsionen: anteriore/posteriore Uveitis, Zellen im Glaskörper, retinale Vaskulitis
- Hautläsionen: Erythema nodosum, Pseudofollikulitis, papulopustuläre Läsionen, akneiforme Knötchen
- positiver Pathergie-Test: unspezifische Hyperreaktivität der Haut, abgelesen nach 24–48 Stunden

zudem können teilweise folgende **Symptomenkomplexe** beobachtet werden:
- „Vaskulo-Behçet“ (venöse und arterielle Thrombosen, arterielle Aneurysmen, selten Lungenembolien)
- „Entero-Behçet“ (Erosionen und tiefe Ulzera, die zu Perforationen und Blutungen neigen)
- „Neuro-Behçet“ (zentrale und auch periphere Störungen)
- Gelenkbeteiligung (nicht migratorischer Befall großer Gelenke der unteren Extremität ohne bleibenden Gelenkschaden)
- Epididymitis

Therapie: Eine kausale Therapie oder Prophylaxe sind nicht bekannt. Leichte Verlaufsformen profitieren von einer **lokalen Glukokortikoid**applikation. Bei milder Arthritis genügen **nichtsteroideale Antiphlogistika.** Im akuten Schub und bei Beteiligung von Auge, Kehlkopf und/oder Nervensystem wird die systemische Glukokortikoidgabe bevorzugt, ggf. in Kombination mir Azathioprin oder Ciclosporin A (zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Bei Therapieresistenz kann ein Behandlungsversuch mit Thalidomid oder – besonders bei Augenbeteiligung – Interferon-α versucht werden. Schwerste Verläufe können die Gabe von Alkylanzien oder auch TNF-α-Blockern (nicht zugelassen) erfordern. Anscheinend reduzieren Statine die durch Endothelaktivierung bestehende Thromboseneigung.

Therapie: Bei mildem Verlauf genügen **Antiphlogistika**. Am zuverlässigsten helfen **Glukokortikoide**, bei leichten Formen lokal angewendet, im akuten Schub oder bei okuloneuraler Verlaufsform systemische Gabe, ggf. in Kombination mit Azathioprin oder Ciclosporin A. Bei der okulären Beteiligung kann Interferon-α Remissionen induzieren (s. Tab. **N-2.5**). Bei therapierefraktären Verläufen wurden TNF-α-Antagonisten erfolgreich eingesetzt.

Prognose: Selbst nach langfristiger Remission kann ein neuer Schub einsetzen. Eine lange Erkrankungsdauer sowie mehrere Rezidive können zur Zerstörung von Augapfel und Kehlkopf, zum Verlust der Sprache und zu bleibenden Lähmungen führen. Im Endstadium der Erkrankung entsteht der Eindruck einer weiteren Progression infolge eintretender Narbenbildung. Tödliche Komplikationen ergeben sich aus Atem- und Schluckstörungen, Thrombembolien sowie aus blutenden oder perforierenden Gastrointestinalulzera. Bei milderen Verläufen und angemessener Behandlung ist die Prognose jedoch gut.

Prognose: Mit jedem Rezidiv nehmen die Schäden zu. Der Tod tritt ein infolge Atem- und Schluckstörungen, Thrombembolien sowie blutender oder perforierender Gastrointestinalulzera. Bei milden Verläufen ist die Prognose jedoch relativ gut.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© fotoliaxrender/fotolia.com

5 Weitere Immunerkrankungen

5.1 Autoinflammatorische Syndrome 1410
5.2 Weitere Immunerkrankungen 1411

5.1 Autoinflammatorische Syndrome

▶ Definition. Als autoinflammatorische Syndrome (periodische Fiebersyndrome) wird eine Krankheitsgruppe zusammengefasst, bei der eine überschießende Aktivität des angeborenen Immunsystems ohne wesentliche Beteiligung des erworbenen, spezifischen Immunsystems (d. h. der T- und B-Zellen) zu einer chronischen, meist periodischen, starken systemischen Entzündungsreaktion führt. Klinisch kann es neben rezidivierendem Fieber zu Exanthemen, Arthritis und einer Serositis kommen. Die Zytokine Interleukin-1, Interleukin-6 oder TNFα spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese.

N-5.1 Wichtige autoinflammatorische Syndrome (periodische Fiebersyndrome)

Krankheit	familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)	Cryopyrin-assoziierte periodische Fiebersyndrome (CAPS)
Gen/Protein	*MEFV*//Pyrin	*TNFRSF1A*/TNF-Rezeptor-1	*MVK*//Mevalonatkinase	*NALP3*/NALP3 (Cryopyrin)
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-dominant	autosomal-rezessiv	autosomal-dominant
Pathomechanismus	NALP3-Aktivierung mit IL-1β-Sekretion	defektes Shedding des TNF-R1, somit fehlt der lösliche, TNF-neutralisierende TNF-R1 im Blut	Funktionsverlust der MVK führt zu reduzierter Protein-Prenylierung, IL-1-Sekretion	NALP3-Aktivierung führt zu vermehrter IL-1β-Sekretion
Manifestationsalter	1.–10. LJ	7.–14. LJ	< 1. LJ	je nach Subtyp
Schubdauer/Intervall	1–3 d/Wochen–Monate	10–16 d/Monate	3–8 d/4–8 Wochen	Tage/variabel, evtl. durch Trigger (z. B. Kälte)
Klinik	Fieber, erysipelartiges Exanthem, Monarthritis, Peritonitis, Polyserositis,	Fieber, Bauchschmerzen, schmerzhafte erythematöse Plaques, Myalgien, Arthralgien	Fieber, Bauchschmerzen, Lymphadenopathie, Konjunktivitis, Polyarthritis	Fieber, Arthritis, Urtikaria, Augenbeteiligung
Labor	Serumamyloid	TNF-R1 im Serum erniedrigt	IgD erhöht	Serumamyloid
Therapie	Colchicin, Anakinra, Canakinumab	Etanercept, Glukokortikoide, Canakinumab	Glukokortikoide, Canakinumab, Anakinra	Canakinumab, Anakinra
Komplikationen	Amyloidose	Amyloidose	Amyloidose	Amyloidose

▶ Definition.

Epidemiologie: Die autoinflammatorischen Syndrome sind selten. Am häufigsten ist das familiäre Mittelmeerfieber; es kommt besonders in der Türkei und Armenien vor. Erstmanifestation meist im Kindesalter.
Ätiopathogenese: Eine zunehmende Zahl monogenetischer Defekte ist bekannt, die autoinflammatorische bzw. periodische Fiebersyndrome auslösen. Oft ist eine Überaktivierung des Inflammasomes mit überschießender Sekretion von Interleukin-1β ursächlich.

Epidemiologie: Die autoinflammatorischen Syndrome sind selten. Das familiäre Mittelmeerfieber ist besonders in Armenien und der Türkei relativ häufig. Die Fiebersyndrome manifestieren sich meist in der frühen Kindheit oder in der Jugend.

Ätiopathogenese: Es wurde bereits eine Vielzahl monogenetischer Defekte beschrieben, die direkt oder indirekt zu einer verstärkten Sekretion oder Wirkung proinflammatorischer Zytokine (besonders IL-1β, TNF, IL-6) führen. So kann beim TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS) aufgrund von Punktmutationen der membranständige TNF-Rezeptor-1 nicht abgespalten werden. Im Blut ist daher kein löslicher TNF-R1 vorhanden, der normalerweise TNF bindet und seine Wirkung abschwächt.
Häufig kommt es durch Mutationen zu einer Überaktivierung des **Inflammasomes**. Dieses ist ein intrazytoplasmatischer Multiproteinkomplex, der letztlich zur Aktivierung von Caspase-1 führt, die für die Prozessierung und somit Aktivierung des In-

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

terleukin-1-Vorläuferproteins verantwortlich ist. Alternativ können auch regulatorische Mechanismen defekt sein, z. B. verminderte Wirkung von Interleukin-10. Auch der Morbus Still wird zunehmend zu den autoinflammatorischen Syndromen gerechnet, seine Ätiopathogenese ist noch weitgehend unklar.

Klinik: Leitsymptom sind **rezidivierende selbstlimitierende Fieberschübe,** die mehr oder weniger **periodisch auftreten.** Sie sind oft von **Arthritis, Exanthemen, Bauchschmerzen** durch eine **Peritonitis/Polyserositis** begleitet (Tab. **N-5.1**). Wesentliche Spätkomplikation ist die Amyloidose, die vor allem beim FMF nicht selten zur terminalen Niereninsuffizienz führt.

Klinik: Leitsymptom sind **rezidivierende Fieberschübe.** Sie sind oft von **Arthritis, Exanthemen, Bauchschmerzen** etc. begleitet. Wesentliche Spätkomplikation ist die Amyloidose.

Diagnostik: Die Herkunft aus der Türkei oder Armenien ist häufig, Symptombeginn in Kindheit oder Jugend. Rezidivierende, selbstlimitierende Fieberschübe ohne infektiöse Ursache (Ausschlussdiagnostik) und mit längeren, meist komplett symptomfreien Intervallen sind typisch für das FMF. Im Schub sind die serologischen Entzündungsparameter (BSG; CRP) meist stark erhöht. Spezifische Autoantikörper fehlen. Beim Hyper-IgD-Syndrom sind die IgD-Serumspiegel deutlich erhöht. Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch Gensequenzierung. Zur Frühdiagnose einer Amyloidose ist die Bestimmung des Serumamyloidproteins A hilfreich, letztlich ist aber der bioptische Amyoidnachweis entscheidend (z. B. Rektumschleimhautbiopsie, Bauchfettaspiration).

Diagnostik: Wichtigstes Merkmal ist das klinische Bild selbstlimitierender Fieberschübe mit stark erhöhten Entzündungsparametern. Immunphänomene fehlen. Im Intervall sind die Patienten beschwerdefrei.

Differenzialdiagnose: alle ulzerativen und exanthematischen Erkrankungen, Virusinfekte.

Differenzialdiagnose: alle ulzerativen und exanthematischen Erkrankungen, Virusinfekte.

Therapie: Das familiäre Mittelmeerfieber kann in den meisten Fällen gut mit Colchicum (0,5–2 mg/d) behandelt werden. Colchicum wirkt sowohl im Schub als auch in der Prophylaxe, wobei die Schubprophylaxe mit Normalisierung der serologischen Entzündungsparameter entscheidend ist, um das Auftreten einer Amyloidose zu verhindern. Die Colchicum-Behandlung soll auch während einer Schwangerschaft fortgeführt werden. Bei ungenügendem Ansprechen kann IL-1β antagonisiert werden. Die Interleukin-1β-Antagonisierung mit Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist) oder Canakinumab (Anti-IL-1β-Antikörper) ist auch das entscheidende Wirkprinzip bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen. Beim TRAPS wird rekombinanter löslicher TNF-Rezeptor (Etanercept) gegeben, bei Wirkversagen auch Canakinumab.

Therapie: Das familiäre Mittelmeerfieber kann in den meisten Fällen ausreichend mit Colchicum behandelt werden. Die Dauertherapie verhindert Schübe, normalisiert die Entzündungsparameter und verhindert die Amyloidose. Bei ungenügendem Ansprechen kann IL-1β antagonisiert werden. Dies ist auch das entscheidende Wirkprinzip bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen. Beim TRAPS wird rekombinanter löslicher TNF-Rezeptor (Etanercept) gegeben.

Prognose: Das familäre Mittelmeerfieber kann meist ausreichend durch die konsequente Einnahme von Colchicum therapiert werden, sodass Schübe und langfristig das Auftreten der Amyloidose verhindert werden. Seit Einführung der Biologika haben auch Colchicum-refraktäre Patienten und Patienten mit beginnender Amyloidose eine überwiegend gute Prognose. Durch die IL-1-Antagonisten hat sich auch die Prognose der CAPS-Patienten dramatisch gebessert.

Prognose: Seit Einführung der Biologika meist gut. Hauptkomplikation ist die Amyloidose.

5.2 Weitere Immunerkrankungen

5.2.1 Eosinophile Fasziitis

► Synonym. Morbus Shulman

► Definition. Grundlage der Erkrankung ist eine Entzündung von Faszie und subkutanem Gewebe mit Neigung zu spontaner Heilung nach langjährigem Verlauf.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Ablagerungen von Immunglobulinen in betroffenen Arealen und die Eosinophilie lassen an eine Immunkrankheit denken.

Klinik: Die Erkrankung ist insgesamt sehr selten. Anfangs werden **Schmerzen in der Muskulatur der Extremitäten** geklagt. Hier kommt es zu **diffusen großflächigen Schwellungen** von Haut und Unterhaut. Diese Veränderungen bedingen eine **Einschränkung der Beweglichkeit,** v. a. des Faustschlusses. Schließlich kommt es zur Atrophie einzelner Muskeln. Betroffen sind insbesondere die Extremitäten proximal der Hände und Füße, die ausgespart bleiben, im Unterschied zur systemischen Sklerose.

5.2 Weitere Immunerkrankungen

5.2.1 Eosinophile Fasziitis

► Synonym.

► Definition.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt, ggf. hyperergische Reaktion.

Klinik: Schmerzen in der Muskulatur der Extremitäten in Verbindung mit **diffusen großflächigen Schwellungen** von Haut und Unterhaut → eingeschränkte **Beweglichkeit.**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik. Druckschmerzhaftigkeit der betroffenen Muskelpartien. Die BSG ist beschleunigt, CRP erhöht, α_2-Globuline, **Eosinophile und Immunglobuline** sind vermehrt.

Histologie: Anhäufung mononukleärer Zellen, v. a. der Eosinophilen, in der den Muskel umgebenden Faszie. **Im Spätstadium** kommt es zur **Fibrosierung.**

Diagnostik: Die Diagnose ist nur sehr schwer auf Anhieb zu stellen. Bei der klinischen Untersuchung ist bereits das Betasten der betroffenen Muskelpartien schmerzhaft. Typischerweise zieht sich (z. B. besonders beim Anspannen der Unterarmmuskeln) die Haut über den Venen ein (Groove-Zeichen). Im Labor zeigt sich eine deutliche BSG-Beschleunigung, CRP-Erhöhung und α_2-Globulinvermehrung. Im Blutbild sind die **Eosinophilen deutlich** (> 15 %), die Muskelenzyme im Serum nur marginal **erhöht**. Die **Immunglobuline** sind im Laufe der weiteren Entwicklung regelmäßig vermehrt. MRT und Sonografie können den klinischen Verdacht erhärten, die diagnostische Sicherung bringt erst die **histologische Untersuchung**. Es zeigt sich eine Anhäufung v. a. von Eosinophilen in der den Muskel umgebenden Faszie und im subkutanen Gewebe. **Spätere Stadien** sind durch **Fibrosierung** in den genannten Bereichen gekennzeichnet („ausgebrannte Entzündung").

Therapie: Mittel der Wahl sind **Glukokortikoide**, bei unzureichender Wirkung zusätzlich **Immunsuppressiva** wie Methotrexat (s. Tab. **N-2.5**); zudem **Bewegungsübungen** zur Erhaltung der Muskulatur.

Therapie: Mittel der Wahl sind **Glukokortikoide**. Bei unzureichender Wirkung können zusätzlich **Immunsuppressiva** wie Methotrexat (ca. 15 mg/Woche) verabreicht werden (zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Darüber hinaus sind vorsichtige **Bewegungsübungen** als flankierende Maßnahmen zur Prophylaxe von Atrophie und Funktionseinbuße vorzunehmen.

Prognose: Unbehandelt nimmt die Erkrankung einen **progredienten Verlauf,** ein Großteil gesundet jedoch letztlich unter adäquater Therapie.

Prognose: Unbehandelt hat die Erkrankung den Charakter eines **chronisch-progredienten Prozesses**. Unter Therapie gesundet der überwiegende Teil der Patienten im Verlauf weniger Jahre ohne bleibende Schäden.

5.2.2 Pannikulitis

5.2.2 Pannikulitis

▶ Definition.

▶ Definition. Es handelt sich um eine Entzündung im Bereich des subkutan gelegenen Fettgewebes.

Epidemiologie: Diese seltene Erkrankungsgruppe unterschiedlicher Genese befällt überwiegend Erwachsene, w > m.

Epidemiologie: Die Erkrankung ist heterogen und selten. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Erwachsene mehr als Kinder.

Ätiopathogenese: Die Ursachen der sterilen Pannikulitiden sind heterogen. Die neutrophile Pannikulitis, assoziiert mit α_1-Antitrypsinmangel, tritt meist bei Vorliegen des Pi*ZZ-Genotyps des SERPINA1-Gens auf. Im Falle einer Begleiterkrankung des Pankreas gelten freigesetzte Proteinasen als ursächlich. Ansonsten sind Fettstoffwechselstörungen und Immunreaktionen in der Diskussion.

Ätiopathogenese: Die Ursachen der sterilen Pannikulitiden sind heterogen. Die neutrophile Pannikulitis ist assoziiert mit α_1-Antitrypsinmangel, tritt meist bei Vorliegen des Pi*ZZ-Genotyps des SERPINA1-Gens (codiert für α_1-Antitrypsin) auf und ist somit eine genetische Erkrankung. Ein exogener Auslösefaktor lässt sich nicht fassen. Eine Pannikulitis kann in Zusammenhang mit Erkrankungen des Pankreas oder malignen Prozessen entstehen. Im Falle einer begleitenden Pankreasaffektion werden freigesetzte Proteinasen als ursächlich angesehen. Ansonsten sind Störungen des Fettstoffwechsels und Immunreaktionen in der Diskussion.

Klinik. Die Erkrankung beginnt schleichend. Im **Unterhautfettgewebe** bilden sich **derbe schmerzhafte Knoten.** Vereinzelt erscheint die Haut über den Knoten gerötet und mit ihnen verbacken. Unter dem Bild eines Abszesses entleert sich nach Einschmelzen zäher Detritus nach außen, es gibt aber auch nicht ulzerierende Formen. Über eine Fistelung kommt es schließlich zur Defektheilung. Während dieser Phase sind die **regionalen Lymphknoten vergrößert.** Allgemeinsymptome sind Müdigkeit und Fieber.

Klinik: Die Pannikulitis beginnt undramatisch. Im **Unterhautfettgewebe** bilden sich **derbe und schmerzhafte Knoten.** Sie finden sich bevorzugt am Stamm, weniger an den Extremitäten. Ihre Größe beträgt 1–10 cm. Sie sind vom gesunden Gewebe palpatorisch abgrenzbar und unter der Haut verschiebbar. Sofern die über den Knoten gelegene Haut gerötet, verdickt und mit ihnen verbacken ist, kann es zur Einschmelzung mit Entleerung eines zähflüssigen Detritus nach außen kommen (sterile Abszesse). Vorübergehend bildet sich ein fistelartiger Zugang zur darunterliegenden Höhle. Schließlich kommt es zur Ausheilung mit Defekt und Eindellung der Haut. Es gibt auch nicht ulzeriende und nicht fistelnde Pannikulitisformen. Die **regionalen Lymphknoten sind vorübergehend geringfügig vergrößert.** An Allgemeinsymptomen werden unbestimmtes Krankheitsgefühl mit Müdigkeit, Übelkeit, Appetitverlust und Fieber genannt.

Diagnostik: Laborchemisch finden sich erhöhte Entzündungsparameter, ggf. eine Verminderung der α_1-Globuline in der Serum-Einweiß-Elektrophorese und Fehlen des α_1-Antitrypsins; sonst nur bei Begleiterkrankungen entsprechend pathologische Werte. Die Histologie ist diagnostisch wegweisend.

Diagnostik: Eine Verminderung der α_1-Globuline in der Serum-Einweiß-Elektrophorese deutet auf eine ursächliche Defizienz des α_1-Antitrypsins hin, das eigens bestimmt werden sollte. Vorliegen der Pi*ZZ-Form ist typisch. Abgesehen von einer mäßigen BSG-Beschleunigung und Vermehrung der α_2-Globuline als Entzündungszeichen sind die weiteren Parameter im Normbereich. Nur bei begleitender Erkrankung des Pankreas oder bei malignen Prozessen sind die entsprechenden Werte (z. B. Enzyme) abnorm. Die Histologie ist diagnostisch wegweisend.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Die **bakteriologische Untersuchung** des aus den einschmelzenden Knoten entleerten Materials ergibt stets sterile Verhältnisse.
Röntgenuntersuchungen zeigen plattenförmige Kalkablagerungen im subkutanen Bereich. Scharf umrissene kleine Defekte an Knochen beruhen auf Fettnekrosen im Knochenmark.
Das **histologische Bild** bietet die für eine Entzündung charakteristischen Zeichen. Im Frühstadium sind im Fettgewebe Granulozyten angehäuft. Später geht die Struktur der Läppchen verloren und es setzt eine **Fibrosierung** ein, die im narbigen Umbau mit Verlust der Textur der Unterhaut einhergeht. Gefäße bleiben zunächst frei, zeigen jedoch Proliferationstendenz und Ödemreaktion der Media, wenn sie im Gebiet aktiver Herde gelegen sind. Die Erkrankung stellt sich gleichzeitig an verschiedenen Arealen ein, die miteinander verschmelzen können. Eine Generalisation durch Einbeziehung anderer anatomischer Strukturen kommt nicht vor, wenngleich in Einzelfällen Bindegewebe und selbst Gelenkstrukturen mitzureagieren scheinen.
Die Diagnose erfordert die Synopse von Beschwerden, Tastbefund, Labor (Entzündungsparameter, Nachweis oder Ausschluss einer α_1-Antitrypsin-Defizienz) und übrigen Hinweisen. Gerade die feingewebliche Untersuchung ist außerordentlich wichtig, da sie allein die Abgrenzung gegenüber Lipomen oder Rheumaknoten ermöglicht.

Die **bakteriologische Untersuchung** des entleerten Detritus ergibt sterile Verhältnisse. Die **Röntgenuntersuchung** zeigt subkutane Kalkablagerungen, Knochendefekte beruhen auf Fettnekrosen. **Histologisch** finden sich anfangs Granulozyten im Fettgewebe, später setzt nach Untergang der Läppchenstruktur eine **Fibrosierung** ein. Gefäße bleiben unberührt, zeigen jedoch Proliferationstendenz. In Einzelfällen können Bindegewebe und sogar Gelenke betroffen sein.

Therapie: Abhängig von der Pathogenese vermögen Glukokortikoide oder Dapson Schüben vorzubeugen, sodass eine Dauertherapie gerechtfertigt erscheint. Bei der neutrophilen Pannikulitis assoziiert mit α_1-Antitrypsionmangel wird Dapson versucht. Im Falle unzureichenden Ansprechens kann neuerdings auch α_1-Antitrypsin substituiert werden. Bei nachgewiesenem α_1-Antitrypsinmangel sind das Rauchen und andere inhalative Noxen ebenso wie leberschädigende Stoffe unbedingt zu vermeiden. Eine genetische Beratung von Angehörigen ist wichtig, da das Vermeiden von lungen- und leberschädigenden Noxen entscheidend für die Prognose ist.

Therapie: Glukokortikoide oder Dapson vermögen oft Schüben vorzubeugen, sodass eine Dauertherapie gerechtfertigt erscheint. Bei der neutrophilen Pannikulitis assoziiert mit α_1-Antitrypsionmangel wird Dapson versucht, bei unzureichendem Ansprechen α_1-Antitrypsin-Substitution. Bei α_1-Antitrypsinmangel sind das Rauchen, andere inhalative Noxen und leberschädigende Stoffe unbedingt zu vermeiden.

5.2.3 Rezidivierende Polychondritis

5.2.3 Rezidivierende Polychondritis

▶ Definition. Entzündliche Erkrankung des Knorpelgewebes mit Knorpeldestruktionen.

▶ Definition.

Epidemiologie: Die Erkrankung ist selten und tritt überwiegend in höherem Lebensalter auf.

Epidemiologie: seltene Erkrankung, die überwiegend im höheren Lebensalter auftritt.

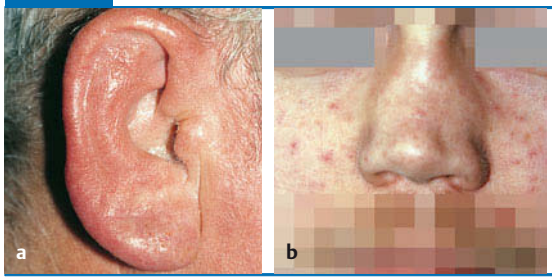
Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. Als Pathomechanismus wird ein von Lymphozyten und Antikörpern ausgelöster Phagozytoseprozess angenommen. Als Autoantigen wirkt vermutlich Kollagen Typ II.

Ätiopathogenese: Ätiologie unbekannt. Lymphozyten, Antikörper und Kollagen Typ II als Autoantigen scheinen eine Rolle zu spielen.

Klinik: Infolge der Knorpelzerstörung klagen die Patienten über **Gelenkschmerzen**. Bei einer **Ohrknorpelentzündung** kommt es im akuten Stadium zu einer starken Schwellung und Rötung des Ohres unter Aussparung des Ohrläppchens (Abb. **N-5.1a**), im fortgeschrittenen Stadium ist das Abknicken der Ohrmuschel typisch („Schlappohren"). **Schwerhörigkeit** folgt auf Beteiligung des Mittelohres, Nasenbefall kann zu einer **Sattelnase** führen (Abb. **N-5.1b**). Eine Beteiligung von Kehlkopf und Trachea äußert sich als **Schluckstörung** bzw. kann zur bedrohlichen trachealen Instabilität führen. Gelegentlich tritt eine **Kleingefäßvaskulitis** hinzu, die sich als Episkleritis, Tinnitus, Schwindel und/oder Glomerulonephritis manifestiert. Gefährlich ist ein Einbezug der Aorta.

Klinik: Infolge der Knorpelzerstörung kommt es zu **Gelenkschmerzen,** Deformitäten der Ohrmuschel (Abb. **N-5.1a**), **Schwerhörigkeit** (bei Beteiligung des Mittelohres), **Sattelnase** (Abb. **N-5.1b**), **Schluckstörung** (bei Beteiligung von Kehlkopf und Trachea). Gelegentlich **Kleingefäßvaskulitis.**

N-5.1 Klinische Befunde bei rezidivierender Polychondritis



a Ohrknorpelentzündung (beachte: Ohrläppchen ausgespart, da kein Knorpel).
b Sattelnase.

(aus: Arnold, W., Ganzner, U.: Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.Thieme; 2011)

N-5.1

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Die Erkrankung manifestiert sich häufig an Ohr, Nase, Kehlkopf und Trachea.

Diagnostik: Neben der typischen Klinik liefert die Histologie den entscheidenden Beitrag.

Therapie: Die Immunsuppression erfolgt mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und Methotrexat oder Alkylanzien. Therapierefraktäre Verläufe sprechen oft auf TNF-α-Antagonisten an (Details zu den Medikamenten, s. Tab. **N-2.5**). Antiphlogistika sind ineffizient.

Prognose: Die Erkrankung schreitet unbehandelt stetig fort. Gefährliche Komplikationen sind eine Verlegung der Atemwege und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

5.2.4 IgG4-assoziierte Erkrankungen

Die IgG4-assoziierten Erkrankungen zeichnen sich histologisch durch eine Vermehrung von IgG4-produzierenden Plasmazellen und Fibrosierungstendenz im befallenen Gewebe aus. Fast alle Organe können betroffen sein. Die histologische Diagnose ist entscheidend. Eine Vermehrung der IgG4-Antikörper im Serum wird häufig gefunden, die serologischen Entzündungsparameter sind, abhängig vom Ausmaß des Befalls, oft gering bis mäßig erhöht. Erwähnenswert sind die IgG4-assoziierte Pankreatitis (früher Autoimmunpankreatitis Typ 1), das Mikulicz-Syndrom (IgG4-assoziierte Dacryosialadenitis) als Differenzialdiagnose zum Sjögren-Syndrom und die IgG4-assoziierte retroperitoneale Fibrose. Die Initialtherapie besteht aus hochdosierten Glukokortikoiden, je nach Befall sind ferner Mycophenolat, Azathioprin, Cyclophosphamid oder Rituximab zur Glukokortikoideinsparung gut wirksam.

5.2.5 Sarkoidose

Die Sarkoidose kann sich, besonders in ihrer akuten Verlaufsform, dem Löfgren-Syndrom, als Arthritis/Periarthritis der Sprunggelenke manifestieren, begleitet von einem Erythema nodosum. Eine Tendovaginitis ist nicht selten. Typisch, wenn auch nicht obligat, ist die bihiläre Lymphadenopathie. Details s. Kap. Pneumologie (S. 416).

► Merke.

Diagnostik: Sie ergibt sich aus Klinik und Histologie.

Therapie: Immunsuppression mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und MTX oder Alkylanzien. Therapierefraktäre Formen sprechen oft auf TNF-α-Neutralisation an (s. Tab. **N-2.5**).
Prognose: Die Erkrankung verläuft unbehandelt progredient.

5.2.4 IgG4-assoziierte Erkrankungen

Die IgG4-assoziierten Erkrankungen zeichnen sich histologisch durch eine Vermehrung von IgG4-produzierenden Plasmazellen und Fibrosierungstendenz im befallenen Gewebe aus. Fast alle Organe können betroffen sein. Erwähnenswert sind die IgG4-assoziierte Pankreatitis, das Mikulicz-Syndrom (IgG4-assoziierte Dacryosialadenitis) und die IgG4-assoziierte retroperitoneale Fibrose. Initialtherapie: hochdosierte Glukokortikoide.

5.2.5 Sarkoidose

Akute Sarkoidose (Löfgren-Syndrom): Arthritis/Periarthritis der Sprunggelenke, Erythema nodosum und oft bihiläre Lymphadenopathie. Siehe Kap. Pneumologie (S. 416).

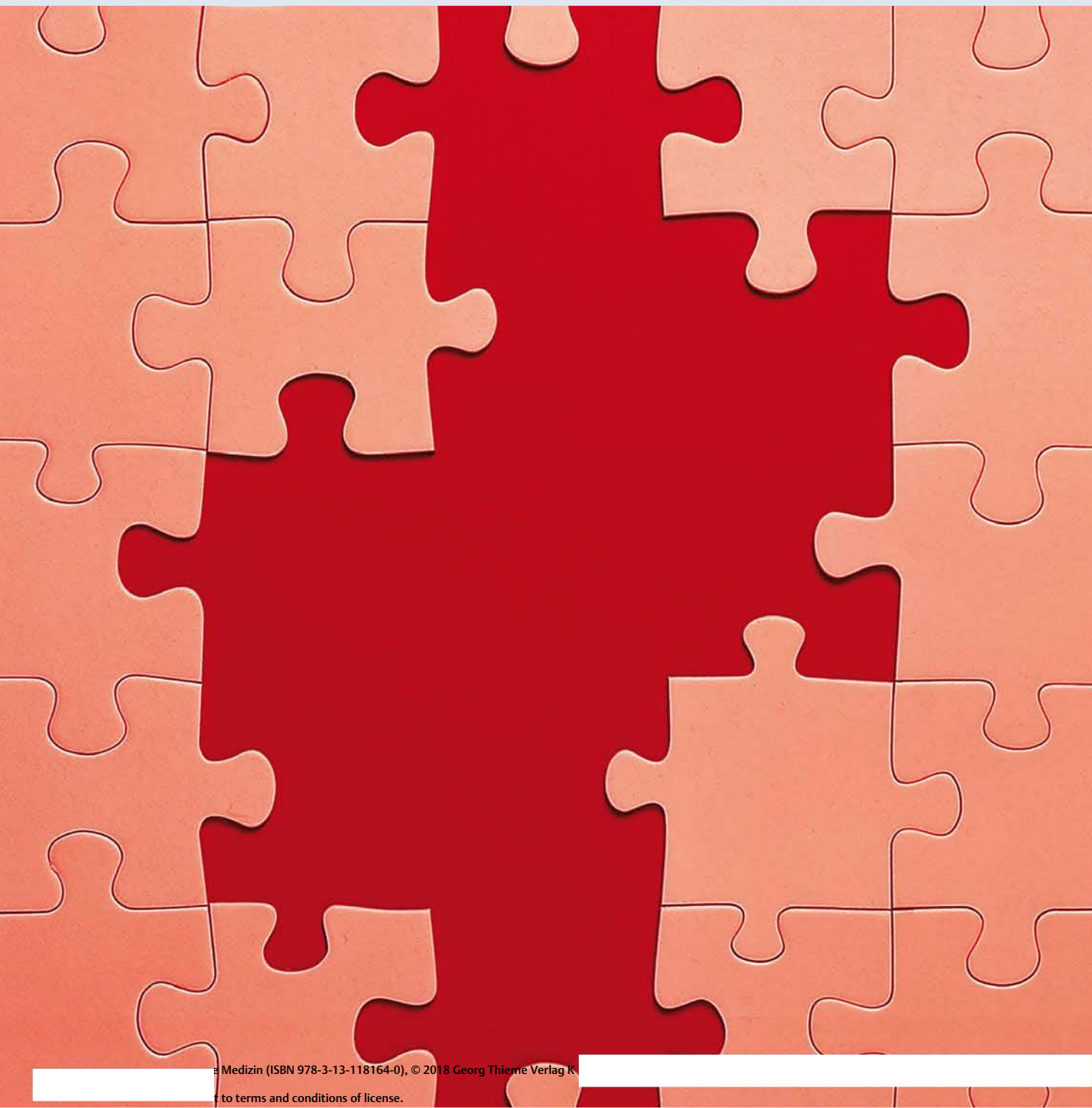
e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Psychosomatische Medizin

W. Herzog, Ch. Nikendei, B. Löwe

O



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Allgemeine Psychosomatik

1.1 Entwicklungslinien der Psychosomatik 1417
1.2 Diagnostik 1419
1.3 Therapie 1421



© PhotoDisc

1.1 Entwicklungslinien der Psychosomatik

W. Herzog

► Definition. Die Psychosomatische Medizin ist eine biopsychosoziale Medizin: Sie untersucht Wechselbeziehungen zwischen körperlichen, psychischen und sozialen Vorgängen.

1.1.1 Integrierte internistische Psychosomatik

Mit Zunahme der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten durch naturwissenschaftliche Grundlagenforschung erkannten Internisten die Notwendigkeit, die Persönlichkeit des Kranken, seine familiäre, soziale und berufliche Umwelt mit in Überlegungen zu Entstehung, Erkennung, Behandlung und Verlauf von Krankheiten einzubeziehen. „Wir behandeln nicht Krankheiten, sondern kranke Menschen", war das Credo von Ludolf von Krehl und der „Heidelberger Schule". „Der Mensch vermag seine Krankheitsvorgänge zu gestalten durch seinen körperlichen und seelischen, am besten gesagt, menschlichen Einfluss auf diese Vorgänge. Und er ist nicht nur Objekt, sondern stets zugleich Subjekt: Das ist es, was die nie sich erschöpfende Vielseitigkeit der krankhaften Vorgänge am Menschen erzeugt." Aus dieser Grundhaltung wurde die Psychosomatik als integriertes Fach der Inneren Medizin von von Weizsäcker etabliert.

Die wichtigste Frage für zunehmend ältere und multimorbide Patienten lautet heute, wie sie mit meist mehreren chronischen Erkrankungen und Einschränkungen möglichst gut zurechtkommen, weniger, wie sie vollständig gesund werden können. Als zentrale Fähigkeit der Krankheitsbewältigung wird die sog. **Resilienz** im psychologischen Sinn verstanden als die Möglichkeit, **mit Einschränkungen** – hier also Krankheiten und gesundheitlichen Krisen – so **umzugehen**, dass die verbleibenden Möglichkeiten im Fokus des Alltagslebens und des Lebensgefühls stehen. Gelingt eine Krankheitsbewältigung in diesem Sinne nicht, kommt es zu Mangel- und Verlusterleben, letztlich also zu chronischer Depression.

Bei mehr als einem Drittel der stationär aufgenommenen internistischen Patienten liegt eine **psychische Komorbidität** (Vorkommen psychischer Störungen neben einer körperlichen Krankheit) vor. Bei 4 % der Patienten ist dies der alleinige Aufnahmegrund, bei weiteren 9 % trägt die psychische Störung zusammen mit einer körperlichen Erkrankung zur Aufnahme bei. Neurotische Störungen (z. B. somatoforme Störungen), Suchterkrankungen und affektive Störungen sind dabei die Hauptdiagnosegruppen.

Psychische Komorbidität geht mit einem **erhöhten Leiden, erhöhter Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen** und **erhöhten Behandlungskosten** einher. Als eindrückliches Beispiel hierfür können Beobachtungen bei chronisch herzinsuffizienten Patienten dienen, die zu mehr als einem Drittel als depressiv eingeschätzt werden. So werden etwa ein Viertel der gesamten Behandlungskosten der Herzinsuffizienz indirekt durch die vermehrte Nutzung medizinischer Dienste aufgrund psychischer Komorbidität verursacht.

► Definition.

1.1.1 Integrierte internistische Psychosomatik

„Wir behandeln nicht Krankheiten, sondern kranke Menschen." Der Mensch ist nicht nur Objekt, sondern stets zugleich Subjekt, war das Credo von Krehl und der Heidelberger Schule. Aus dieser Grundhaltung etablierte sich die Psychosomatik als integriertes Fach der Inneren Medizin.

Medizinische Fortschritte und demografischer Wandel führen heute zu einer Zunahme der Komplexität und Chronizität von Krankheiten.

Bei mehr als einem Drittel der stationär aufgenommenen internistischen Patienten liegt eine **psychische Komorbidität** vor.

Psychische Komorbidität geht mit **erhöhtem Leiden, erhöhter Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen** und **erhöhten Behandlungskosten** einher.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.1.2 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Die psychosomatische Medizin und Psychotherapie beschäftigt sich mit den Fragen: Wie entstehen psychosomatische und psychische Symptome? Welche Theorien der normalen Persönlichkeitsentwicklung sind erforderlich, um Störungen zu erklären? Welche Behandlungsverfahren bewähren sich theoretisch und praktisch?
Im Folgenden einige Begriffe **psychodynamischer Theorien:**

Psychodynamische Persönlichkeitstheorien: Unbewusste Prozesse spielen bei psychischen Funktionen und Störungen eine wichtige Rolle. Dabei können psychosomatische Symptome als Folge von Konflikten oder Entwicklungsdefiziten verstanden werden. **Unbewusste intrapsychische Konflikte** können Wahrnehmen, Fühlen, Erleben und Handeln wesentlich mitbestimmen und die Entstehung psychischer Störungen (Neurosen) verständlich machen.

1.1.2 Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Neben der integrierten internistischen Psychosomatik führte eine zweite Entwicklungslinie zur Etablierung der psychosomatischen Medizin und Psychotherapie, eines Spezialfaches, welches sich mit folgenden Fragen beschäftigt: Wie entstehen psychosomatische und psychische Symptome? Welche Theorien der normalen Persönlichkeitsentwicklung sind erforderlich, um Störungen zu erklären? Welche Behandlungsverfahren bewähren sich theoretisch und praktisch?
Bei der Erklärung psychosomatischer Störungen ging Mitscherlich von den psychoanalytischen Theorien Freuds aus. Einige Begriffe **psychodynamischer Theorien** sollen hier erläutert werden, da sie für Diagnostik und Therapie psychosomatischer Störungen auch heute von zentraler Bedeutung sind.

Psychodynamische Persönlichkeitstheorien: Diese gehen davon aus, dass unbewusste Prozesse bei psychischen Funktionen und Störungen eine wichtige Rolle spielen. Dabei können psychosomatische Symptome als Folge von Konflikten oder Entwicklungsdefiziten verstanden werden. **Unbewusste intrapsychische Konflikte** können Wahrnehmen, Fühlen, Erleben und Handeln wesentlich mitbestimmen und die Entstehung psychischer Störungen (Neurosen) verständlich machen. Dabei stehen sich in der Regel unvereinbare, lebensgeschichtlich früh entwickelte Emotionen und Wünsche von hoher Intensität und antagonistische, durch die Realität und gesellschaftliche Normen erworbene und angeeignete Gegenkräfte (Abwehrmechanismen) gegenüber. Dieses Wechselspiel stellt einen notwendigen, die psychischen Funktionen sichernden dynamischen Prozess dar, der von frühen Erfahrungen geprägt wird. Den meisten Menschen gelingt es, im Rahmen einer unbewussten psychischen Organisation diese antagonistischen Kräfte flexibel zu balancieren.

▶ Merke.

▶ Merke. Eine psychische Störung tritt auf, wenn die unbewusste Balance intrapsychischer Konflikte nicht (mehr) gelingt und neurotische Symptome im Sinne eines Wiederholungszwanges als dysfunktionale Muster immer wieder auftreten und das Leben beeinträchtigen.

Strukturelle Störungen: Psychosomatische und psychische **Symptome und Störungen** können als **entwicklungsbedingte Defizite** verstanden werden, bei denen es zu strukturellen Störungen kommt.

Strukturelle Störungen: Psychosomatische und psychische **Symptome und Störungen** können daneben auch als **entwicklungsbedingte Defizite** verstanden werden, bei denen es zu sog. strukturellen Störungen kommt. Als strukturelle Störung kann mit Rudolf definiert werden die „defizitäre Entwicklung jener strukturellen Fähigkeiten, die zur Regelung des inneren Gleichgewichtes und der Beziehungssituation benötigt werden". Die psychische Struktur wird definiert als die Verfügbarkeit über psychische Funktionen, die für die Organisation des Selbst und seine Beziehungen zu den inneren und äußeren Objekten erforderlich sind.
Strukturelle Störungen sind oft das Resultat frühkindlicher Beziehungsstörungen und Ergebnis von Mangelzuständen und chronischer Überforderung in der frühkindlichen Entwicklung. Eine mangelhaft ausgeprägte Entwicklung psychischer Repräsentanzen von sich selbst und anderen im Sinne einer strukturellen Störung durch Überforderung oder übertriebene Fürsorglichkeit kann auch in späteren Lebensphasen eine Reaktivierung dieser primär belastenden emotionalen und körperlichen (Mangel-)Zustände bewirken. Emotionale Überforderungssituationen können dann nicht als solche erkannt und ggf. als primär krankhafte Körperwahrnehmung fehl interpretiert werden.
Da bei strukturellen Störungen nicht nur **Affekte**, sondern auch das eigene **Körpererleben** sehr undifferenziert wahrgenommen werden, sind sie in der psychosomatischen Medizin sehr wichtig.

▶ Merke.

▶ Merke. Ein psychosomatisches Symptom kann kausal als Folge einer Fehlentwicklung der Persönlichkeit (strukturelle Störung) oder aber auch bei hinreichender Differenzierung des psychischen Apparates funktional als Lösungsversuch eines unbewussten Konflikts verstanden werden (psychodynamisch).

Ein psychosomatisches Symptom ist nicht eineindeutig mit einer spezifischen Störung oder einem spezifischen Konflikt verbunden.

Ein psychosomatisches Symptom ist nicht eineindeutig mit einer spezifischen Störung oder einem spezifischen Konflikt verbunden. Auch das vermeintlich objektive Ausmaß einer Belastung oder eines Stresses (Arbeitsbelastung, Trennungs-, Verlusterlebnisse etc.) führt nicht automatisch zu spezifischen Störungen. Die Symptomentstehung ist vielmehr im Einzelfall zur rekonstruieren und kann auf mehreren Ebenen beschrieben wer

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.2 Diagnostik

1.2.1 Allgemeines

W. Herzog, B. Löwe

Die Mehrzahl der Patienten in der Inneren Medizin und Allgemeinmedizin möchte von ihrem behandelnden Arzt (auch) nach ihrem psychischen Wohlbefinden gefragt werden. Dennoch wird bei diesen Patienten in weniger als der Hälfte der Fälle eine bestehende psychische Störung erkannt. Die Ursachen für diese **niedrige Erkennungsrate** liegen auf der Hand: Zeitmangel, multiple gleichzeitige Anforderungen, Ausbildungsdefizite und unzureichende Vergütungsbedingungen für die psychosoziale Versorgung.

▶ Merke. Die psychosomatische Diagnostik in der Inneren Medizin berücksichtigt biopsychosoziale Befunde und erfolgt gleichzeitig mit und gleichrangig zur somatischen Diagnostik. Sie ist damit eine **Simultandiagnostik**.

Der Patient erlebt den Arzt als interessiert an körperlichen Symptomen und Vorgängen, gleichzeitig aber auch an Befinden, aktueller Lebenssituation und persönlicher Biografie. Psychosozialen Befunden wird damit auf eine natürliche und selbstverständliche Weise eine Bedeutung für Befinden und Gesundheitszustand zugeschrieben. Das sequenzielle Erheben psychosomatischer Befunde (z. B. die Überweisung zum Psychosomatiker, nachdem alle Untersuchungen nichts ergeben haben) begünstigt dagegen iatrogen die Entstehung funktioneller Störungen: Patienten fühlen sich nicht verstanden, weggeschickt und beharren nicht selten auf den Aspekten des Krankheitsgeschehens, die den Arzt initial interessiert hatten. Dem Erheben der Krankengeschichte kommt damit ein hoher Stellenwert zu, aber auch körperliche Untersuchung, Visiten, Hausbesuche, Mitteilungen von Pflegepersonal und Arzthelferin bieten vielfältige Möglichkeiten, zwanglos wichtige psychosoziale Aspekte wahrzunehmen.

1.2.2 Patient-Arzt-Interaktion

W. Herzog

Die Beziehung zwischen Patient und Arzt ist in doppelter Weise wichtig und wirksam: Zum einen ist die **persönliche Wahrnehmung** des Arztes sein bestes Diagnostikinstrument, zum anderen kann die **therapeutische Beziehung** in hohem Maße heilsam sein. Hohe Plazeboeffekte bei der Untersuchung von Medikamentenwirkungen, die z. B. bei gastroenterologischen Erkrankungen mehr als die Hälfte der Effekte erklären, zeigen, dass jenseits spezifischer pharmakologischer Wirkungen die gesamte ärztliche Situation sehr wirksam und heilsam sein kann.

Grundlage jeder gelingenden Kommunikation zwischen Patient und Arzt ist eine Begegnung auch auf der **Beziehungsebene**. Hierzu gehört ein Eingehen auf die Fragen, Bedürfnisse und Sorgen der Patienten. Auch eine einfache Informationsvermittlung wird oft erst auf dieser Grundlage möglich. Weiter ist es hilfreich, wenn der Arzt seine Wahrnehmung schult, einen Zugang zu eigenen Gefühlen entwickelt, zu positiven und negativen, die Patienten in ihm auslösen.

Schwierige Patient-Arzt-Interaktionen können in direktem Austausch mit Teammitarbeitern und Kollegen oder auch in **Balint-Gruppen** bearbeitet werden. Balint-Gruppen (nach dem Psychoanalytiker Michael Balint) sind Gruppen von Ärzten, die sich unter der Leitung eines erfahrenen Psychosomatikers oder Psychotherapeuten regelmäßig treffen, um über schwierige Patienten aus der Praxis zu sprechen. Ziel ist eine Verbesserung der Patient-Arzt-Beziehung, die zu einem verbesserten Verständnis des Patienten sowie zu verbesserten therapeutischen Ansätzen für die Behandlung führen soll.

1.2.3 Anamneseformen

Ch. Nikendei

Die **Anamneseerhebung** stellt – insbesondere in der Psychosomatik – einen zentralen Bestandteil ärztlichen Handelns dar. Neben der besonderen Bedeutung für den Beziehungsaufbau, die Schaffung eines Arbeitsbündnisses und das Treffen einer Behandlungsvereinbarung spiegelt sich die Wichtigkeit der Anamnese in der Beobachtung wider, dass sich 70 % aller Diagnosen allein durch eine fundierte Erhebung der Krankengeschichte stellen lassen.

1.2 Diagnostik

1.2.1 Allgemeines

Die Mehrzahl der Patienten in der Inneren Medizin und Allgemeinmedizin möchte von ihrem behandelnden Arzt (auch) nach ihrem psychischen Wohlbefinden gefragt werden.

▶ Merke.

Der Patient erlebt den Arzt als interessiert an körperlichen Symptomen und Vorgängen, gleichzeitig aber auch an Befinden, aktueller Lebenssituation und persönlicher Biografie.

1.2.2 Patient-Arzt-Interaktion

Die Beziehung zwischen Patient und Arzt ist in doppelter Weise wichtig: Zum einen ist die **persönliche Wahrnehmung** des Arztes sein bestes Diagnoseinstrument, zum anderen kann die **therapeutische Beziehung** in hohem Maße wirksam sein.

Balint-Gruppen: In diesen Gruppen besprechen Ärzte unter der Leitung eines Psychosomatikers oder Psychotherapeuten den Umgang mit schwierigen Patienten aus der Praxis. Ziel ist eine Verbesserung der Patient-Arzt-Beziehung mit vermehrtem Verständnis des Patienten sowie verbesserten therapeutischen Ansätzen.

1.2.3 Anamneseformen

Die **Anamneseerhebung** stellt – insbesondere in der Psychosomatik – einen zentralen Bestandteil ärztlichen Handelns dar.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Für alle Formen der **Anamneseerhebung** gelten die Grundsätze von Akzeptanz, Empathie und Kongruenz.

Für alle Formen der **Anamneseerhebung** gelten die Grundsätze von Akzeptanz, Empathie und Kongruenz. Während **Akzeptanz** eine positive Wertschätzung gegenüber dem Patienten meint, die durch aktives Bemühen und eine innere Anteilnahme seitens des Arztes vermittelt wird, steht der Begriff der **Empathie** für ein sich einfühlendes Verstehen und sich Einlassen, ohne sich zu identifizieren. Echtheit oder **Selbstkongruenz** besagt, dass der Therapeut bemüht sein sollte, er selbst zu sein, ohne sich hinter einer Fassade zu verbergen. Das eigene Erleben und Empfinden sollte dem Therapeuten gewahr werden und verfügbar sein, sodass er es dem Patienten mitteilen kann, wenn dies angemessen erscheint (selektive Authentizität). Kongruentes und wertschätzendes Verhalten ist gerade bei psychosomatisch erkrankten Patienten Voraussetzung für eine Vertrauensbasis, die einen zentralen Ausgangspunkt für eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung darstellt. Denn bereits das sich Einlassen auf ein diagnostisches Gespräch stellt für diese Patienten mit körperlichen Beschwerden ohne ausreichende somatische Erklärung, die oft zahlreiche Voruntersuchungen und Behandlungsversuche erlebt haben, bereits eine große Hürde dar.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Besonderheit einer psychosomatischen Diagnostik ist darin zu sehen, dass der Untersucher nicht nur objektiver Außenbeobachter ist, sondern sich partiell auf die Beziehung mit dem Patienten einlässt. Bei diesem Prozess wird das Verstehen des Krankheitsprozesses als biopsychosoziales Geschehen angestrebt.

Nach P. Hahn unterscheidet man im Wesentlichen vier Anamneseformen: die „klassische“ klinische Basisanamnese, die erweiterte Anamnese, die biografische Anamnese und die tiefenpsychologische Anamnese.

Die **„klassische“ klinische Basisanamnese** folgt einem Grundmuster, welches im Wesentlichen für alle klinischen Fachgebiete identisch ist.

Die **„klassische“ klinische Basisanamnese** folgt einem Grundmuster, welches im Wesentlichen für alle klinischen Fachgebiete identisch ist. Im Mittelpunkt steht die zielgerichtete und strukturierte Erfassung der Beschwerden des Patienten auf phänomenologisch-hermeneutischer Ebene, welche in einem empirisch-analytischen Prozess zur Interpretation der Beschwerden mit sich daraus ableitenden Handlungskonsequenzen führt.

Die **erweiterte Anamnese** beruht auf einem klinisch-psychosomatischen Denken, Erfassen einer möglichen psychosozialen **Auslösesituation** der Beschwerdesymptomatik („Können Sie mir bitte mehr über den Zeitpunkt und die Umstände berichten, als Ihre Beschwerden zum ersten Mal aufgetreten sind?“) und Erfragen der **subjektiven Krankheitstheorie** („Was meinen Sie denn selbst, woher Ihre Beschwerden kommen könnten?“).

Die **erweiterte Anamnese** beruht auf einem klinisch-psychosomatischen Denken, das sich um eine möglichst gleichzeitige und gleichwertige Beachtung der körperlichen und seelischen Symptomatik bemüht. Indiziert ist sie bei bestehenden Unklarheiten über die Ätiologie und Art der Erkrankung sowie über das Krankheitsverständnis des Patienten. Zentrale Elemente sind das Erfassen einer möglichen psychosozialen **Auslösesituation** der Beschwerdesymptomatik durch Störungen der psychosozialen Befindlichkeit in Beruf, Familie oder Gesellschaft („Können Sie mir bitte mehr über den Zeitpunkt und die Umstände berichten, als Ihre Beschwerden zum ersten Mal aufgetreten sind?“) sowie das Erfragen der sogenannten **subjektiven Krankheitstheorie** („Was meinen Sie denn selbst, woher Ihre Beschwerden kommen könnten?“). Letztere gibt Auskunft über die Vorstellungen des Patienten zu Genese, Art und Verlauf seiner Erkrankung und bietet Informationen darüber, inwieweit er für einen psychosomatischen Zugang zu seinen Beschwerden empfänglich ist.

Mit der **biografischen Anamnese** soll ein umfassendes Persönlichkeitsbild des Patienten durch eine Lebens-, Leidens- und Erlebnisbeschreibung in primär individuellen Zusammenhängen gewonnen werden.

Bei der **biografischen Anamnese** wird die Grenze hin zu einer „biografischen“ oder „psychosomatischen“ Medizin überschritten. Mit ihr soll ein umfassendes **Persönlichkeitsbild** des Patienten durch eine Lebens-, Leidens- und Erlebnisbeschreibung in primär individuellen Zusammenhängen gewonnen werden. Dies kann durch eine entwicklungspsychologisch orientierte Darstellung des Lebenslaufes oder durch eine Selbst- und Fremdschilderung der Biografie erfolgen.

Die **tiefenpsychologische Anamnese bzw. das psychoanalytische Interview** wird durch den psychosomatischen Konsildienst oder in der psychosomatischen Ambulanz veranlasst.

Die **tiefenpsychologische Anamnese bzw. das psychoanalytische Interview** wird durch den psychosomatischen Konsildienst oder in der psychosomatischen Ambulanz veranlasst. Als eine einfache klinische „Indikationsregel“ zur Konsilanforderung bzw. Überweisung können ein starker Leidensdruck des Patienten sowie die Beobachtung, dass der Patient einen „einfachen ärztlichen Ratschlag“ nicht annehmen kann, gelten. Im Gegensatz zur biografischen Anamnese liegt der Fokus der tiefenpsychologischen Anamnese bzw. des psychoanalytischen Interviews stärker auf der **Reinszenierung** der biografischen Erfahrungen innerhalb der therapeutischen Begegnung. Tiefenpsychologische Anamnese und psychoanalytisches Interview setzen eine fundierte Ausbildung voraus.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.2.4 Diagnostische Kriterien

B. Löwe

Die Diagnostik psychischer Störungen erfolgt heute nach expliziten diagnostischen Kriterien, die in der **Internationalen Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F)**, der Weltgesundheitsorganisation bzw. im **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)** der American Psychiatric Association zusammengefasst sind. Zur Diagnosestellung untersucht der Arzt, ob bei dem Patienten die Symptome einer spezifischen psychischen Störung vorliegen, d. h. ob die störungsspezifischen diagnostischen Kriterien erfüllt sind.

► Merke. Eine Diagnose nach ICD-10 bzw. DSM-5 ist heute Grundlage für Therapieempfehlung, Behandlung und Vergütung.

Eine wertvolle Ergänzung zu ICD-10 und DSM-5 stellt die **Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik (OPD)** dar. Sie erweitert die kategorialen Diagnosesysteme um die wichtigen Aspekte der Krankheitsverarbeitung und der Behandlungsvoraussetzungen, der Beziehungs- und Konfliktdiagnostik sowie der Persönlichkeitsstruktur.

Diagnostik mit Fragebögen

Zur Verbesserung der Erkennungsrate wird heute in vielen Bereichen die Anwendung von **Screeningverfahren** empfohlen. Praktikable, validierte und international verfügbare Screeninginstrumente für psychische Störungen, die in Deutschland zur Anwendung kommen, sind der **Patient Health Questionnaire (PHQ)**, die **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)** und der **WHO Well-Being-Index (WHO-5)**. Diese Screeninginstrumente werden von den Patienten z. B. während der Wartezeit ausgefüllt und durch den Arzt ausgewertet. Naturgemäß können Screeningfragebögen das vertrauensvolle Gespräch mit dem behandelnden Arzt nicht ersetzen; sie ermöglichen aber eine zeitsparende und effiziente Identifikation von Risikogruppen, die einer genaueren Evaluation durch den Arzt benötigen.
Auch bei der Diagnostik der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** haben sich Patientenfragebögen bewährt. Es ist zu unterscheiden zwischen krankheitsspezifischen (z. B. für Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) und generischen (krankheitsübergreifenden) Instrumenten. Häufig eingesetzte Instrumente zur krankheitsübergreifenden Messung der Lebensqualität sind das **Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)** und der **Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D**.

Diagnostik mit standardisierten Interviews

Strukturierte und halbstrukturierte Interviews stellen den Goldstandard in der Diagnostik von psychischen Störungen dar. Zu den am häufigsten verwendeten diagnostischen Interviews zählt die **Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik (OPD)** und **das strukturierte klinische Interview für DSM-IV (SKID)**.

1.3 Therapie

1.3.1 Auswahl der geeigneten Therapie

B. Löwe

Der **diagnostisch-therapeutische Algorithmus** in der psychosomatischen Medizin lässt sich im Wesentlichen in fünf Schritten zusammenfassen (Tab. **O-1.1**).
Therapieprinzipien bei der Behandlung psychischer Störungen bei internistischen Patienten sind:

- **simultane Behandlung:** Bei gleichzeitig vorliegenden psychischen und somatischen Erkrankungen ist es wichtig, diese Störungen parallel zu behandeln, da sich körperliche und psychische Störungen in der Regel negativ gegenseitig beeinflussen. Nachhaltige Besserungen sind nur dann zu erzielen, wenn sich psychische und körperliche Symptomatik bessern.
- Stets sollte eine **kooperative Grundhaltung** gegenüber überweisenden und mitbehandelnden Kollegen eingenommen werden und Behandlungen in wechselseitiger Abstimmung erfolgen.
- **gestufte Behandlung:** Die Auswahl des Therapieverfahrens hängt vom Schweregrad der psychischen und ggf. komorbiden körperlichen Erkrankung sowie von

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.2.4 Diagnostische Kriterien

Die Diagnostik psychischer Störungen erfolgt heute nach expliziten diagnostischen Kriterien: **„Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F)“, „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)“.**

► Merke.

Eine wertvolle Ergänzung zu ICD-10 und DSM-5 stellt die **Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik (OPD)** dar.

Diagnostik mit Fragebögen

Screeningverfahren zur Diagnostik psychischer Störungen, **Patient Health Questionnaire (PHQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), WHO Well-Being-Index (WHO-5)**, ermöglichen eine zeitsparende und effiziente Identifikation von Risikogruppen.

Auch bei der Diagnostik der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** haben sich Patientenfragebögen bewährt. Es ist zu unterscheiden zwischen krankheitsspezifischen Instrumenten und generischen Instrumenten.

Diagnostik mit standardisierten Interviews

Strukturierte und halbstrukturierte Interviews stellen den Goldstandard in der Diagnostik von psychischen Störungen dar.

1.3 Therapie

1.3.1 Auswahl der geeigneten Therapie

Den **diagnostisch-therapeutische Algorithmus** zeigt die Tab. **O-1.1**.

Therapieprinzipien sind:

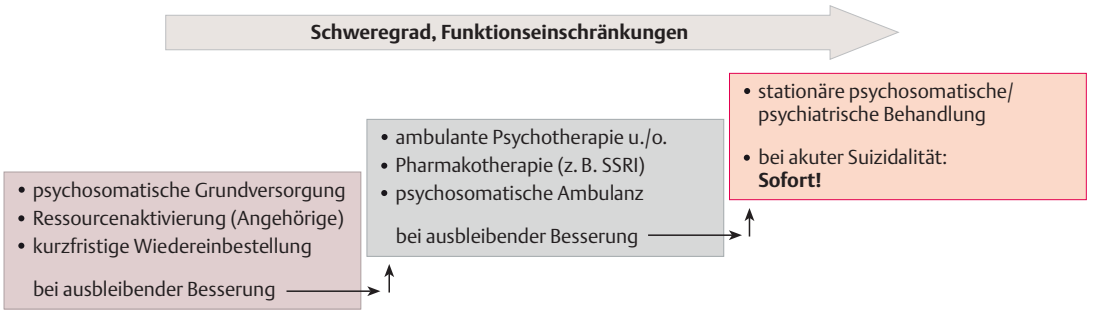
- **simultane Behandlung:** Bei gleichzeitig vorliegenden psychischen und somatischen Erkrankungen ist es wichtig, diese Störungen parallel zu behandeln.
- **kooperative Grundhaltung:** enge Abstimmung mit Mitbehandlern
- **gestufte Behandlung** (Abb. **O-1.1**): Die Auswahl des Therapieverfahrens hängt vom Schweregrad der psychischen und ggf. komorbiden körperlichen Erkrankung sowie von den Funktionseinschränkungen ab. Bei akuter Suizidalität muss die stationäre Be-

den Funktionseinschränkungen ab. Die Funktionseinschränkungen bilden sich im Wesentlichen durch die Leistungs- und Arbeitsfähigkeit des Patienten ab, aber auch durch seine Funktionsfähigkeit im familiären Kontext. Abb. **O-1.1** zeigt die Therapieindikation in Abhängigkeit vom Schweregrad, den Funktionseinschränkungen und dem Ansprechen auf die Therapie. Bei akuter Suizidalität muss unmittelbar eine stationäre Behandlung eingeleitet werden.

O-1.1 Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus in der psychosomatischen Medizin

1. Verdachtsdiagnose bzw. Screening-Diagnose	Eine Verdachtsdiagnose bzw. ein positiver Screeningbefund ergeben sich aus der Interaktion mit dem Patienten bzw. der Anwendung eines Screeningfragebogens.
2. Überprüfung der Diagnose	Durch die Anamnese und das Abfragen der diagnostischen Kriterien wird untersucht, ob das Vollbild einer spezifischen psychischen Störung vorliegt.
3. Erfragen der subjektiven Erklärungs- und Behandlungsmodelle	Um die subjektiven Entstehungsbedingungen der Störung im Rahmen der Behandlung adäquat berücksichtigen zu können und um eine Therapie zu wählen, die für den Patienten akzeptabel ist, werden die subjektiven Erklärungs- und Behandlungsmodelle des Patienten erfragt.
4. Information des Patienten über die geeignete Behandlung	Der Arzt informiert den Patienten auf Basis von Leitlinien, Evidenzen und dessen persönlicher Situation über die für ihn geeignete(n) Behandlungsmethode(n).
5. Partizipative Entscheidungsfindung	Arzt und Patient entscheiden sich gemeinsam für die durchzuführende Therapieform, z. B. klassische Psychotherapie, psychopharmakologische Medikation, psychosomatische Grundversorgung, internistisch-psychosomatische Komplexbehandlung, Wiedereinbestellung oder Nichtbehandlung.

O-1.1 Stufenweise Therapieindikation in Abhängigkeit vom Schweregrad der psychischen Störung und Funktionseinschränkungen



▶ Merke.

▶ Merke. Behandlungserfolg und Behandlungspräferenzen: Bei der Behandlung psychischer Störungen ist es von großer Bedeutung, dass der **Patient mit der empfohlenen Therapie einverstanden** und von deren Notwendigkeit überzeugt ist. Dies sichert die **Compliance** des Patienten, die langfristige Durchführung der Therapie und letztlich eine nachhaltige Besserung des Patienten.

1.3.2 Psychotherapie

1.3.2 Psychotherapie

W. Herzog

▶ Definition.

▶ Definition. „Psychotherapie ist ein bewusster und geplanter interaktioneller Prozess zur Beeinflussung von Verhaltensstörungen und Leidenszuständen, die in einem Konsensus (möglichst zwischen Patient, Therapeut und Bezugsgruppe) für behandlungsbedürftig gehalten werden, mit psychologischen Mitteln (durch Kommunikation) meist verbal aber auch nonverbal, in Richtung auf ein definiertes, nach Möglichkeit gemeinsam erarbeitetes Ziel (Symptomminimalisierung und/oder Strukturänderung der Persönlichkeit) mittels lehrbarer Techniken auf der Basis einer Theorie des normalen und pathologischen Verhaltens." (Strotzka 1975)

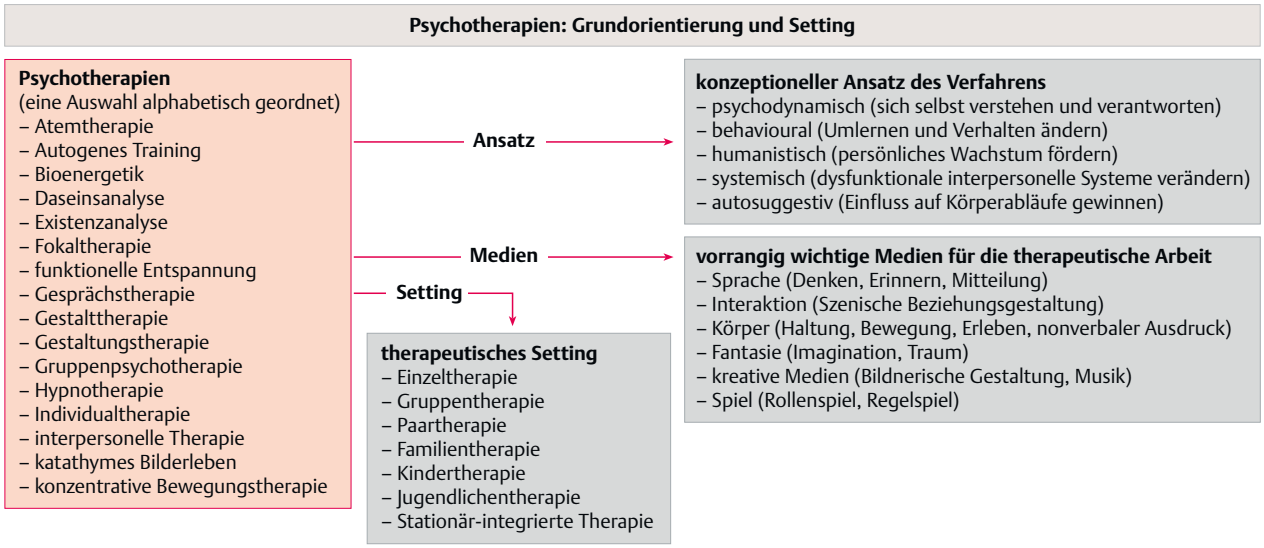
▶ Merke.

▶ Merke. Die Psychotherapie ist das wichtigste und wirksamste Behandlungsverfahren in der psychosomatischen Medizin.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

O-1.2 Psychotherapien: Grundorientierung und Setting



(nach: Rudolf G., Henningsen P.: Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik, Thieme; 2017)

Die Vielfalt der psychotherapeutischen Grundorientierungen und der therapeutischen Anwendungsformen ist groß und nimmt eher auch noch weiter zu (Abb. **O-1.2**). Die **psychodynamische Therapie** und die **kognitive Verhaltenstherapie** sind dabei die wichtigsten und bestevaluierten Psychotherapieverfahren.

Die **psychodynamische Therapie** und die **kognitive Verhaltenstherapie** sind die wichtigsten und bestevaluierten Psychotherapieverfahren (Abb. **O-1.2**).

Der Begriff der **Fachpsychotherapie** wurde von Senf und Broda entwickelt, um in der inflationären Entwicklung von Psychotherapieverfahren eine methodische und wissenschaftliche Fundierung zu geben und Kriterien zur Qualitätskontrolle festzulegen. Fachpsychotherapie ist ein professionelles psychotherapeutisches Handeln im Rahmen und nach den Regeln des öffentlichen Gesundheitswesens, das:

- wissenschaftlich fundiert ist mit Bezug auf wissenschaftlich begründete und gesicherte Krankheits-, Heilungs- und Behandlungstheorien
- mit theoretisch abgeleiteten und empirisch gesicherten Verfahren, Methoden und Settings zielgerichtete Veränderungen im Erleben und Verhalten von Patienten bewirkt
- zum Zweck der Behandlung von psychisch bedingten oder mitbedingten Krankheiten, krankheitswertigen Störungen und Beschwerden oder zu deren Vorbeugung eingesetzt wird
- eine qualifizierte Diagnostik und Differenzialdiagnostik unter Einbezug und Nutzung aller verfügbarer Verfahren und Methoden voraussetzt
- mit a priori formulierten und a posteriori evaluierten Therapiezielen durchgeführt wird
- von professionellen Psychotherapeuten mit geprüfter Berufsqualifikation durchgeführt wird
- unter Wahrung ethischer Grundsätze und Normen durchgeführt wird
- in Erfüllung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung auch unter dem Gebot der Wirtschaftlichkeit durchgeführt wird.

Der Begriff der **Fachpsychotherapie** wurde entwickelt, um in der inflationären Entwicklung von Psychotherapieverfahren eine methodische und wissenschaftliche Fundierung zu geben und Kriterien zur Qualitätskontrolle festzulegen.

Das zentrale Element und damit der **Hauptwirkfaktor** in gelingenden Psychotherapien ist die **helfende Beziehung** zwischen Patient und Therapeut. Therapeutische Wirkfaktoren und Eigenschaften, die einen guten Therapeuten kennzeichnen zeigt (Tab. **O-1.2**). Der **Therapieprozess** erfolgt dabei in einer Dynamik mehrerer aufeinander folgender Schritte (Tab. **O-1.3**).

Der **Therapieprozess** erfolgt dabei in mehreren Schritten (Tab. **O-1.3**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

O-1.2 Therapeutische Wirkfaktoren (linke Spalte) und Eigenschaften, die einen guten Therapeuten kennzeichnen (rechte Spalte)

therapeutische Wirkfaktoren	Eigenschaften eines guten Therapeuten
▪ Erfahren zwischenmenschlicher Unterstützung wie Interesse, Anteilnahme, Zuwendung, Verständnis, Aufmunterung, Ermutigung ▪ Erleben und Sehen von sich selbst ▪ Konfrontation mit beiseite Gestelltem und Unerledigtem durch Herausarbeiten von Abgewehrtem, Betrauern von nicht Erreichtem, Aussöhnen mit Menschen und Erfahrungen ▪ Neubeginn mit neuen Antworten, Perspektiven, Einstellungen, Lösungsstrategien, Treffen von Entscheidungen und Übernahme von Verantwortung ▪ Korrektur der emotionalen Erfahrung, indem Akzeptanz, Zustimmung und konstruktive Kritik erfahren, aufgenommen und künftig genutzt werden.	▪ Erkennen von eigenen Grenzen ▪ empathische Aufmerksamkeit für den Patienten ▪ Hören auf ausgesprochene und nicht ausgesprochene Botschaften ▪ Ertragen von negativen Zuständen, z. B. Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit, Erregung ▪ Verarbeiten von Feindseligkeit, Entwertung oder Provokation des Patienten ▪ ausgewogenes Verhältnis zwischen annehmender Haltung und Grenzen Setzen ▪ Aufmerksamkeit für eigene Gefühlsreaktionen ▪ Reflexion der eigenen geschlechtsspezifischen Sichtweise ▪ Überzeugung, dem Patienten helfen zu können ▪ fundiertes Inventar von Interventionen ▪ Hinlenken des Patienten auf eigene Ressourcen ▪ Sparsamkeit in den Mitteilungen ohne Einsilbigkeit ▪ keine dogmatischen, sondern eher vorläufige, vermutende Äußerungen ▪ Mitteilungen liegen im Interesse des Patienten und überfordern ihn nicht ▪ Leben mit Humor begegnen können ▪ Patient wird nicht zur Befriedigung eigener Bedürfnisse benutzt.

nach: Rudolf G., Hennigsen P. (Hrsg.): Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Thieme; 2000

O-1.3 Typischer psychotherapeutischer Prozessverlauf

Aspekt Beziehung	Aspekt Arbeit
1. Schritt	
▪ Patient nimmt Beziehung auf, Therapeut in der Rolle des Experten	▪ Patient sucht Information, Klärung oder Abhilfe bzgl. seiner Beschwerden ▪ Patient kann seine zentrale Problematik noch nicht oder erst vage wahrnehmen ▪ Therapeut leitet Patient zur therapeutischen Arbeit an
2. Schritt	
▪ Therapeut stellt stellt einen „Raum“ zur Verfügung ▪ Therapeut als Hilfsich ▪ Patient lässt sich auf eine therapeutische Beziehung ein ▪ positive und negative Übertragungsaspekte tauchen auf	▪ Patient sucht aktiv Zugang zu seiner Problematik ▪ Patient erkundet und erkennt seine Problematik an ▪ Patient übernimmt Verantwortung für seine Problematik ▪ Patient sucht nach neuen Bewältigungsmöglichkeiten und Konfliktlösungen ▪ Therapeut fördert und bewahrt die Mitteilungen des Patienten ▪ Therapeut klärt, konfrontiert, interpretiert Mitteilungen des Patienten
3. Schritt	
▪ therapeutische Beziehung und therapeutische Arbeit sind verwoben: Der Patient aktualisiert seine zentrale Problematik in der Beziehung zum Therapeuten (Übertragung); der Patient ist regressiv aufgelockert, er erfährt seine Beschädigungen und Begrenzungen schmerzlich, er fühlt sich auf Therapie und Therapeuten angewiesen und mit ihm verstrickt ▪ Therapeut als Übertragungsfigur mit ausgeprägt positiven Seiten (Idealisierung) und deutlich negativen Seiten (destruktive Aspekte der Beziehungsstörung des Patienten) ▪ Therapeut als haltendes Gegenüber (containing) ▪ Durcharbeiten des „Materials“ (Berichte, Einfälle, Erinnerungen, Träume des Patienten) im Blick auf ihre Bedeutung	
4. Schritt	
Therapeut als vertrautes und verlässliches Gegenüber, milde positive Übertragung	▪ Therapeut: deutende Durcharbeitung der psychischen Produktionen des Patienten und der Übertragungsaspekte ▪ Patient löst sich von pathogenen Überzeugungen ▪ Patient findet gangbare Lösungen und neue Erlebens- und Verhaltensmöglichkeiten ▪ Versöhnlichkeit im Umgang mit der eigenen Problematik, der eigenen Geschichte und wichtigen Beziehungspersonen ▪ Selbstverantwortung in der Lebensgestaltung ▪ Neuorientierung und Umstrukturierung haben begonnen und werden erprobt
5. Schritt	
Abschied aus der Patient-Therapeut-Beziehung	▪ Internalisierung der Erfahrungen mit der Person des Therapeuten und der Therapie ▪ Abschied von illusionären Erwartungen an die Therapie ▪ Neuorientierung und Umstrukturierung sind erprobt ▪ Verfügbarkeit über eigene Ressourcen

nach: Rudolf G., Hennigsen P. (Hrsg.): Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Thieme; 2017

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Formen der Psychotherapie

Psychodynamische Psychotherapie (Synonym: tiefenpsychologisch orientierte Psychotherapie): aus der Psychoanalyse entwickeltes Verfahren, das die Entstehung von psychischen Störungen und folglich auch ihre Therapie von der Dynamik intrapsychischer, v. a. unbewusster Kräfte (Konflikte, Emotionen), ableitet.
Übertragung: Falls ein Patient seinen Arzt – in der Regel unbewusst – so wahrnimmt, als habe er Persönlichkeitszüge meist lebensgeschichtlich bedeutsamer Personen (Mutter, Vater, Geschwister etc.), spricht man von **Übertragung**. Dieses Phänomen kann im Gegenüber, also beim Arzt, eine **Gegenübertragung** auslösen, der dann mütterliche, väterliche etc. Gefühle gegenüber dem Patienten hat. Als Gegenübertragung wird neben dem oben beschriebenen Wahrnehmungsaspekt (Was löst der Patient in mir aus?) auch bezeichnet, wenn vom Patienten beim Arzt Übertragungsgefühle induziert werden, die aus ihrer eigenen Person und Geschichte verständlich werden.

Kognitiv-behaviorale Psychotherapie (Synonym Verhaltenstherapie): Von der Lerntheorie abgeleitetes Verfahren, das die kognitive Umstrukturierung automatisierter negativer Denkmuster anstrebt. Weitere Interventionen sind Desensibilisierung, Exposition und Selbstmanagement.
Familientherapie: Therapeutische Methode, „die sich explizit darauf konzentriert, die Interaktion zwischen den Familienmitgliedern so zu verändern, dass sich die Dynamik der Familie als Ganzes, der Subsysteme und der einzelnen Individuen verbessert" (Gurman).
Autogenes Training (S. 1426).

Supportive Gespräche: Sie haben eine Entlastung und Unterstützung in einer belastenden Situation – und damit nicht primär die Entwicklung eines Konfliktverständnisses zum Ziel (z. B. bei Verlust eines Angehörigen, Mitteilung einer ungünstigen Prognose einer Erkrankung etc.). Der Übergang zur **Krisenintervention** ist fließend.

Beratung: Hier spielt die Informationsvermittlung und die im Vergleich zu primär psychotherapeutischen Interventionen eher explizite Stellungnahme der Therapeuten hinsichtlich bestehender Handlungsoptionen eine zentrale Rolle.

Stationäre Psychotherapie: Die Verfügbarkeit eines multimethodalen Therapieangebotes durch mehrere Psychotherapeuten im geschützten Setting einer Station erlaubt es, sowohl Patienten mit besonders ausgeprägter Störung als auch weniger motivierte Patienten zu behandeln.

1.3.3 Körperorientierte Therapieverfahren

A. Zastrow

Patienten, die unter körperlichen Beschwerden leiden und sich daher in internistische Behandlung begeben, nehmen ihren Körper in erster Linie als Ort der **Symptommanifestation** wahr. Gerade deshalb kommt **körperbezogenen Therapieformen** nicht nur eine wichtige Funktion bei Beschwerdelinderung, sondern auch eine die therapeutische Beziehung festigende oder erst ermöglichende Bedeutung zu. Der Bezug des Therapeuten auf den Körper des Patienten signalisiert, dass dieser in seiner Körperlichkeit ernst genommen wird. Die Wechselseitigkeit von Haltung bzw. Körpererleben und emotionalem Befinden lässt sich therapeutisch nutzen und Beschwerden verstehbar werden („Embodiment").
Die Beschäftigung mit dem eigenen Körper auf einer nonverbalen Ebene eröffnet einen Raum für intuitiv Erfahrbares, manchmal schwer in Worte zu Fassendes. Sie bietet die Möglichkeit, **Körpersprache** und **Organdialekt** besser kennenzulernen, ohne verbalisieren zu müssen. Der Zugang ist dabei geprägt durch eine Ergebnisoffenheit, die den Äußerungen des Körpers, seinen vegetativen und unbewussten wie auch bewusst zugänglichen Reaktionsweisen, mit unvoreingenommener Neugier begegnet, statt normativ in richtig oder falsch, gesund oder krank zu unterscheiden. Die große Chance solcher Verfahren liegt – neben den jeweiligen Lokalwirkungen – in einer Verstärkung der Selbstwirksamkeitserwartung des Patienten.

Formen der Psychotherapie

Psychodynamische Psychotherapie: Aus der Psychoanalyse entwickeltes Verfahren, das die Entstehung von psychischen Störungen und folglich auch ihre Therapie von der Dynamik intrapsychischer Kräfte ableitet.
Nimmt ein Patient seinen Arzt so wahr, als habe er Persönlichkeitszüge meist lebensgeschichtlich bedeutsamer Personen (z. B. Mutter), spricht man von **Übertragung**. Dieses Phänomen kann im Gegenüber, also beim Arzt, eine **Gegenübertragung** auslösen.

Kognitiv-behaviorale Psychotherapie Von der Lerntheorie abgeleitetes Verfahren, das die kognitive Umstrukturierung automatisierter negativer Denkmuster anstrebt.:

Familientherapie: Ziel ist v. a., die Interaktion zwischen den Familienmitgliedern zu verbessern.

Autogenes Training (S. 1426).

Supportive Gespräche: Ziel ist eine Entlastung und Unterstützung in einer belastenden Situation.

Beratung: Informationsvermittlung und Stellungnahme der Therapeuten hinsichtlich bestehender Handlungsoptionen.

Stationäre Psychotherapie: Multimethodale Therapieangebote durch mehrere Psychotherapeuten im geschützten Setting einer Station.

1.3.3 Körperorientierte Therapieverfahren

Patienten mit körperlichen Beschwerden, die sich in internistische Behandlung begeben, nehmen ihren Körper in erster Linie als Ort der **Symptommanifestation** wahr. **Körperbezogenen Therapieformen** kommt daher eine wichtige Funktion zu.

Die Beschäftigung mit dem eigenen Körper bietet die Möglichkeit, **Körpersprache** und **Organdialekt** besser kennenzulernen. Der Zugang ist dabei geprägt durch eine Ergebnisoffenheit, die den Äußerungen des Körpers, seinen vegetativen und unbewussten wie auch bewusst zugänglichen Reaktionsweisen, mit unvoreingenommener Neugier begegnet, statt normativ in richtig oder falsch, gesund oder krank zu unterscheiden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke. Körperorientierte Verfahren können unterschiedlichen Zielen dienen: der **Entspannung,** der **Erweiterung der Introspektionsfähigkeit** oder der Ausweitung des Erlebnisraums des Patienten. Entspannungsverfahren und Kreativtherapien erfreuen sich allgemein großer Beliebtheit.

► Merke.

Folgende Formen gibt es:

Autogenes Training: Entspannungsmethode, die mittels repetitiv wiederholter Formeln einen als Hypnoid bezeichneten Entspannungszustand hervorruft. Sie ist z. B. **indiziert** bei Spannungszuständen.

Biofeedback: Rückmeldung biologisch-vegetativer Parameter, die ohne technische Hilfe nicht bewusst wahrnehmbar sind, dadurch wird die **Selbstwahrnehmung erweitert**. Der Patient kann verfolgen, wie sich unterschiedliche Vorstellungen oder Verhaltensweisen auf sein Vegetativum auswirken. Die **Anwendungsgebiete** reichen von Epilepsie über Angststörungen, somatoforme Störungen, chronische Schmerzen bis hin zur gezielten Muskeledukation.

Progressive Muskelrelaxation (PMR): Die alternierende An- und Entspannung bestimmter Muskelgruppen bewirkt auch über den Übungszeitraum hinaus andauernde **Entspannung**. Häufig erweist sie sich für innerlich unruhige, agitierte Patienten als besonders hilfreich.

Konzentrative Bewegungstherapie (KBT): Die KBT versteht sich als psychotherapeutisches, dabei aber explizit **körperbezogenes Verfahren**. Wahrnehmung und Bewegung werden als Grundlage von Erfahrung und Handeln genutzt. **Indiziert** z. B. bei somatoformen Störungen und Essstörungen.

Je nach Symptomatik und Patientencharakteristika bieten sich die im Folgenden näher beschriebenen unterschiedlichen Formen der Entspannung bzw. körperorientierten Therapie an:

Autogenes Training: Hierbei handelt es sich um eine **Entspannungsmethode**, die mittels repetitiv wiederholter Formeln einen als Hypnoid bezeichneten Entspannungszustand hervorruft. Die auf die Extremitäten, den Bauch- oder Brustraum bezogenen Sätze (z. B. „der Arm wird ganz schwer") verdeutlichen dem Anwender die Beeinflussbarkeit vegetativer Funktionen und dienen gleichzeitig dem Fernhalten unerwünschter Gedankengänge. Auch wenn das autogene Training unter Anleitung erlernbar ist, entfaltet es seine volle Wirkung erst nach regelmäßiger Anwendung durch den Patienten selbst („autogen"). **Indiziert** ist es z. B. bei Spannungszuständen wie Angststörungen, Muskelschmerzen, Reizdarmsyndrom, Bruxismus.

Biofeedback: Diese Methode gründet sich auf die Rückmeldung biologisch-vegetativer Parameter, die ohne technische Hilfe nicht bewusst wahrnehmbar sind. Es **erweitert die Selbstwahrnehmung** um Charakteristika wie Hautleitwert, Muskeltonus, Pulsrate oder Atemamplitude und ermöglicht so die Illustrierung psychophysiologischer Zusammenhänge. Der Patient kann in einer quasi-experimentellen Anordnung in Echtzeit verfolgen, wie sich unterschiedliche Vorstellungen oder Verhaltensweisen auf sein Vegetativum auswirken. Der stark individualisierten Therapie kommt damit häufig eine Eisbrecherfunktion bei der Vermittlung eines psychosomatischen Grundverständnisses zu. Die **Anwendungsgebiete** reichen von Epilepsie (EEG-Biofeedback) über Angststörungen, somatoforme Störungen, chronische Schmerzen bis hin zur gezielten Muskeledukation (z. B. Beckenboden-Biofeedback). Das Ziel besteht in der eigenständigen Umsetzung des Hinzugelernten im Alltag.

Progressive Muskelrelaxation (PMR): Bei der PMR (nach Jacobson) bewirkt die alternierende An- und Entspannung bestimmter Muskelgruppen eine über den Übungszeitraum hinaus andauernde **Entspannung**. Nach Anleitung ist PMR rasch in Eigenregie durchführbar und entfaltet seine volle Wirkung bei regelmäßiger Anwendung. Häufig erweist sie sich für innerlich unruhige, agitierte Patienten als besonders hilfreich. Weitere Indikationsbeispiele stellen Muskelverspannungen, Angststörungen, Schlafstörungen und Schmerzzustände dar.

Konzentrative Bewegungstherapie (KBT): Es handelt sich um ein psychotherapeutisches, dabei aber explizit **körperbezogenes Verfahren**. Wahrnehmung und Bewegung werden als Grundlage von Erfahrung und Handeln genutzt. Die konzentrative Hinwendung auf das eigene Erleben belebt Erinnerungen, die sich in Bewegung und Verhalten ausdrücken. Körpererleben und Probehandeln im geschützten Raum einer Einzel- oder Gruppentherapie erweitert das Spektrum möglicher Erfahrungs- und Reaktionsweisen. (Fehl-)Haltungen können verändert, das Überdenken eigener Einstellungen kann angeregt werden. Die KBT ist u. a. einsetzbar bei somatoformen Störungen, Essstörungen und chronischen Schmerzen.

1.3.4 Psychopharmakotherapie

M. Schwab

Bei der Therapieplanung psychosomatisch erkrankter Patienten sollte die psychopharmakologische Behandlung in Verbindung mit einer Patientenführung im Sinne der „Psychosomatischen Grundversorgung" oder mit einer Psychotherapie zum Einsatz kommen. Bei der Behandlung mit Psychopharmaka sind somatische und psychische Komorbiditäten des Patienten zu beachten. Wichtig ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung.

Bei der Therapieplanung für den psychosomatisch erkrankten Patienten ist es sinnvoll, einen **Gesamtbehandlungsplan** für den Patienten zu entwerfen, der die medikamentöse Behandlungsoption in weitere therapeutische Angebote integriert. Die Psychotherapie (psychodynamisch oder verhaltenstherapeutisch) ist ein effektives und über den Behandlungszeitraum hinaus wirksames Behandlungsverfahren.

Die Behandlung mit Psychopharmaka soll hier am Beispiel der Antidepressiva bei Patienten in der Inneren und Psychosomatischen Medizin erläutert werden. Generell bestehen Zulassungen von Psychopharmaka für bestimmte Diagnosegruppen, z. B. für depressive Syndrome, Angst- oder Zwangsstörungen. Eine rationale Verordnung orientiert sich an einer korrekten Diagnose. Im Rahmen einer **differenzierten Indikationsstellung** sind

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bei älteren Patienten sind z. B. andere Substanzen und niedrigere Dosierungen sinnvoll als bei jungen, körperlich gesunden Menschen, s. auch Kap. Geriatrie (S. 1453).
Entschließt sich der Patient gemeinsam mit dem Arzt zum Einsatz von Psychopharmaka, sind in jedem Einzelfall **Risiken und Nebenwirkungen** einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse zu unterziehen. Die Verordnung von Psychopharmaka hat auch **Einfluss auf die Patient-Arzt-Beziehung**.

- **Nebenwirkungsprofil als Entscheidungsgrundlage:** Über die Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren ergeben sich typische Nebenwirkungen, die in Tab. **O-1.4** aufgeführt sind und die den Einsatz von trizyklischen Antidepressiva (TZA) bei bestimmten Risikogruppen einschränken. Demgegenüber bieten selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) neben einer guten Wirksamkeit den Vorteil eines etwas günstigeren Nebenwirkungsprofils und einer geringeren Toxizität gegenüber TZA. Letztere stellen beim suizidalen Patienten ein beachtliches Gefährdungspotenzial dar.

- **Nebenwirkungsprofil als Entscheidungsgrundlage:** typische Nebenwirkungen von Antidepressiva sind in Tab. **O-1.4** zusammengefasst. Allgemein haben selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren und zentrale Alpha-Rezeptor-Antagonisten ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil als trizyklische Antidepressiva.

O-1.4 Stoffgruppen von Antidepressiva

Substanzgruppe	Indikation	Nebenwirkung/Interaktion	Aktivierungspotenzial	Gefährdungspotenzial	Wirkung auf das Körpergewicht
monoaktive Wirkung:					
▪ **SSRI: Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin**	breites Indikationsspektrum, mit Zunahme der Verordnungsfrequenz	gastrointestinale Nebenwirkungen, Blutungsrisiko bei Kombination mit Antikoagulanzien/Thrombozyten-aggregationshemmern; dosisabhängig Verlängerung der QT_c-Zeit, Schwächung der Wirkung von Tamoxifen in der Behandlung des Mammakarzinoms	in der Regel Aktivierung, Einnahme vor 16h, initial Kombination mit einem sedierenden Medikament sinnvoll	relativ wenig toxisch	Gewichtsabnahme
duales Wirkprinzip (Serotonin *und* Noradrenalin werden zur Wirkung gebracht):					
▪ **TZA: Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin**	Depression, sedierende Präparate: Schlafstörungen	anticholinerg: **Cave:** Glaukom, Prostatahypertrophie proarrhythmogen durch Verlängerung der QT-Zeit orthostatische Dysregulation	Sedierung oder Aktivierung, je nach Substanz Trimipramin: starke Sedierung und Schlaf anstoßende Wirkung ohne Unterdrückung von REM-Schlafphasen	hochtoxisch, Gefahr bei suizidalen Patienten	Gewichtszunahme Amitriptylin: Obstipation
▪ **SNRI** selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer: **Venlafaxin, Duloxetin**		Blutdruckanstieg	deutliche Aktivierung, Einnahme vor 16 h, initial Kombination mit einem sedierenden Medikament sinnvoll		
▪ **zentrale Alpha-Rezeptor-Antagonisten:** Mirtazapin	„Antidepressivum des Mannes“	keine Nebenwirkung auf die Sexualfunktion	Sedierung		Gewichtszunahme
▪ **MAO-Hemmer: Moclobemid, Tranylcypromin**	therapieresistente Depression	Gefahr hypertensiver Krisen Monotherapie! 14 d Karenz zur Einnahme anderer Psychopharmaka	Aktivierung	Serotonin-Syndrome	keine Wirkung
Antidepressivum mit neuartigem biochemischem Wirkmechanismus (stimuliert die Melatoninrezeptoren und erhöht die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin im präfrontalen Cortex)					
▪ **Melatoninrezeptor-Agonist: Agomelatin**	Depression, Schlafstörungen	geringes Nebenwirkungspotenzial	Schlaf anstoßend bei Einnahme kurz vor dem Zubettgehen, Normalisierung zirkadianer Rhythmen	wenig toxisch, Leberversagen selten	keine Wirkung
Phytopharmaka:					
▪ **Hypericum** (Johanniskraut)		Wirkungsabschwächung vieler Arzneimittel infolge Enzyminduktion: Kontrazeptiva, Ciclosporin A, Kumarine etc.	Sedierung	nicht rezeptpflichtig: Arzt erfährt nicht, dass Patient das Medikament einnimmt!	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

- **Patient-Arzt-Interaktion:** Die Verordnung von Psychopharmaka hat auch Einfluss auf die Patient-Arzt-Beziehung.

- **Patient-Arzt-Interaktion:** Das Angebot einer medikamentösen Therapie (z. B. bei Depression) kann von Patient und Arzt sehr unterschiedlich erlebt werden. Aus Sicht des Patienten kann das Medikament als Allheilmittel, als Krücke, als Kontrollversuch des Therapeuten oder als Beweis besonderer Fürsorglichkeit erlebt werden. Aus der Perspektive des Arztes mag das Medikament eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sein, Ausdruck einer ungeduldigen Gegenübertragungsreaktion oder auch eines Versuchs, Regression zu begrenzen bzw. den Patienten ruhig zu stellen. Diese Aspekte zu reflektieren und zu thematisieren, kann sich vertrauensbildend auf die therapeutische Beziehung auswirken und die Compliance des Patienten bessern.

Vor der Verordnung eines Psychopharmakons empfiehlt sich eine **Basisdiagnostik**, um vorbestehende Begleiterkrankungen zu erfassen bzw. auszuschließen.

Vor der Verordnung eines Psychopharmakons empfiehlt sich eine **Basisdiagnostik** zum Ausschluss bzw. zur Erfassung vorbestehender Begleiterkrankungen:

- körperlicher Status, Puls- und Blutdruckmessung
- Labor: Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nieren-, Schilddrüsenwerte
- EKG (QT_c-Zeit), EEG
- Schwangerschaftstest.

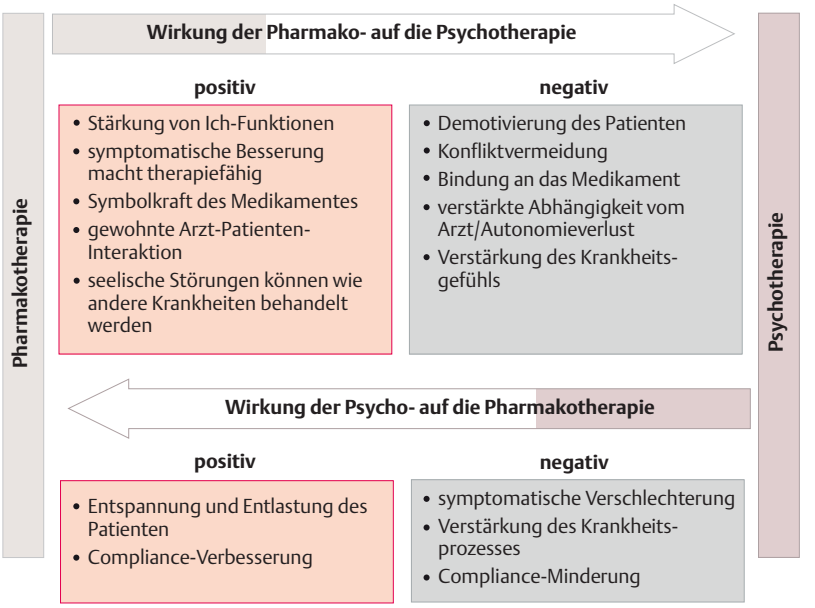
Der Patient ist zu Therapiebeginn sachgerecht aufzuklären, ggf. unter Einbeziehung der Angehörigen (s. auch Abb. **O-1.3**).

Diese Untersuchungen sollten im Therapieverlauf als Kontrolluntersuchungen durchgeführt und auf eine Verlängerung des QT_c-Intervalls im EKG geachtet werden. Der Patient muss, auch aus juristischen Gründen, über diese Behandlungsoption sachgerecht aufgeklärt werden und es erscheint sinnvoll, ihn und ggf. seine Angehörigen in den Entscheidungsprozess für eine geeignete medikamentöse Behandlung mit einzubeziehen. Generell ist eine einschleichende Dosierung zu empfehlen, das Absetzen sollte ausschleichend über 4 Wochen erfolgen. Bei älteren Patienten (> 65 J.) sollte die Behandlung mit 50 % der empfohlenen Dosierung begonnen werden, s. auch Kap. Geriatrie (S. 1457).

Bei aller Würdigung der Erfolge der Therapie psychischer Störungen mit Psychopharmaka (Responserate initial 60–80 % nach 6 Wochen, insgesamt ca. 85 %, Therapieabbrüche 10–30 %) sind zwei Aspekte kritisch zu diskutieren: Sowohl die Vollremissionsrate mit 50 % nach mehrwöchiger Psychopharmakotherapie als auch der Wirksamkeitsvorteil von im Mittel 20 % gegenüber Placebo sind nicht sehr hoch. Dass dieser therapeutische Ansatz nur eingebettet in eine gute Patient-Arzt-Beziehung gelingen kann, versteht sich von selbst: Antidepressiva ersetzen in keinem Fall die ärztliche Zuwendung, das Gespräch oder die Überwachung des Suizidrisikos.

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Pharmako- und Psychotherapie zeigt Abb. **O-1.3**.

O-1.3 **Mögliche Wechselwirkungen zwischen Pharmako- und Psychotherapie**



(nach: Möller H. J., Laux G., Deister A.: Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme; 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2 Spezielle Psychosomatik

2.1 Depressive Störungen in der Inneren Medizin 1429
2.2 Angststörungen in der Inneren Medizin 1431
2.3 Funktionelle und somatoforme Störungen 1432
2.4 Essstörungen 1436
2.5 Chronische Schmerzstörungen 1439
2.6 Der suizidale Patient 1444
2.7 Der Patient in der Onkologie 1446
2.8 Der Patient in der Kardiologie 1448
2.9 Der transplantierte Patient 1449



© PhotoDisc

2.1 Depressive Störungen in der Inneren Medizin

B. Löwe

Epidemiologie: Nach einer Untersuchung der WHO liegt die 12-Monatsprävelenz depressiver Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei 3,6 %, bei körperlich kranken Patienten muss mit 20–35 % gerechnet werden, wobei die Prävalenz mit der Schwere und der Chronizität der körperlichen Erkrankung ansteigt. Depressionen zählen zudem zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Alter. Näheres s. Kap. Geriatrie (S. 1457). Weniger als die Hälfte der körperlich kranken Patienten mit depressiven Störungen erhalten derzeit eine Behandlung mit Psychotherapie und/oder Antidepressiva, obwohl eine Therapie erforderlich wäre.

Klinik: Körperliche Beschwerden treten häufig als direkte **Symptome** der Depression auf, ohne dass ihnen eine organische Krankheit zu Grunde liegt. Häufige körperliche Symptome sind Müdigkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen, allgemeines Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, unklare Thoraxschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Rücken- oder Gelenksbeschwerden.
Häufig **verstärken sich** Symptome der körperlichen Erkrankung und Symptome der Depression **wechselseitig**. Beispiele dafür sind z. B. die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei depressiven im Vergleich zu nicht depressiven Patienten oder erhöhte Komplikationen von depressiven Patienten mit Diabetes mellitus (z. B. Retinopathie, Nephropathie) im Vergleich zu nicht depressiven Diabetespatienten.

Diagnostik: Die Diagnostik depressiver Störungen im Bereich der inneren Medizin stellt den Arzt vor besondere Herausforderungen: Anders als im psychiatrischen und psychosomatisch-psychotherapeutischen Fachgebiet sind die Patienten in der inneren Medizin typischerweise hinsichtlich einer depressiven Störung nicht vordiagnostiziert. Bei multimorbiden Patienten ist die Diagnostik depressiver Störungen durch die **Überlagerung von körperlichen und psychischen Symptomen** erschwert. Darüber hinaus stellen sich etwa 70 % der betroffenen Patienten ausschließlich mit körperlichen Symptomen beim Internisten bzw. Allgemeinmediziner vor; das körperliche Symptom gilt häufig als „Eintrittskarte" für den Besuch einer Arztpraxis.
Zu den typischen diagnostisch wegweisenden Symptomen einer Depression zählt die sog. „**kognitive Triade**", womit eine **negative Sicht von sich selbst**, **der Welt** und **der Zukunft** gemeint ist. Zur orientierenden Abklärung über das Vorliegen einer depressiven Störung haben sich zwei **diagnostische Screeningfragen** bewährt, welche die wichtigsten diagnostischen Kriterien, nämlich **Interessensverlust:** „Waren Sie in den letzten zwei Wochen durch wenig Interesse oder Freude an Ihrer Tätigkeit beeinträchtigt?" und **depressive Stimmung:** „Fühlen Sie sich niedergeschlagen oder hoffnungslos?", abfragen.
Werden eine oder beide Fragen bejaht, ist eine weitere Abklärung der depressiven Störung vorzunehmen. Werden beide Fragen verneint, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine depressive Störung vor.
Etwas differenzierter bildet die **ICD-10** die diagnostischen Kriterien der depressiven Episode ab. Zur Diagnosestellung müssen von drei **Hauptsymptomen** mindestens **zwei** und von sieben **Nebenkriterien** mindestens **zwei** erfüllt sein.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Epidemiologie: Nach einer Untersuchung der WHO liegt die 12-Monatsprävelenz depressiver Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei 3,6 %. Bei körperlich kranken Patienten muss bei etwa 20–35 % der Patienten mit depressiven Störungen gerechnet werden.

Klinik: Häufig treten **körperliche Beschwerden** als **Symptome** der Depression auf, z. B. Müdigkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, unklare Thoraxschmerzen, Übelkeit und Rücken- oder Gelenksbeschwerden.
Depression und körperliche Erkrankung **verstärken sich oft wechselseitig.** So ist z. B. die kardiovaskuläre Mortalität bei depressiven im Vergleich zu nicht depressiven Patienten erhöht.

Diagnostik: Durch eine mögliche **Überlagerung von körperlichen und psychischen Symptomen** wird die Diagnostik depressiver Störungen oft erschwert. Das körperliche Symptom dient **häufig als „Eintrittskarte"** für den Besuch einer Arztpraxis.

Diagnostische **Screeningfragen:**
- Interessensverlust?
- depressive Stimmung?

Werden eine oder beide Fragen bejaht, ist eine weitere Abklärung der depressiven Störung vorzunehmen.

Die Diagnosekriterien nach ICD-10 zeigt Tab. **O-2.1**. Zur Diagnosestellung müssen von den **Hauptsymptomen** und **Nebenkriterien** jeweils mindestens **zwei** erfüllt sein.

O-2.1

O-2.1 Diagnosekriterien nach ICD-10 für eine depressive Episode

Hauptkriterien	Nebenkriterien
▪ gedrückte Stimmung	▪ verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
▪ Verlust von Interesse oder Freude	▪ vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
▪ Verminderung des Antriebs, erhöhte Ermüdbarkeit	▪ Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
	▪ negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
	▪ Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen
	▪ Schlafstörungen
	▪ verminderter Appetit

nach ICD-10 mit freundlicher Genehmigung Hans Huber Verlag, Bern

Die depressiven Symptome müssen zur Diagnosestellung **mindestens zwei Wochen** dauern. Zusätzlich muss angegeben werden, ob ein **somatisches Syndrom** bzw. **psychotische Symptome vorliegen.**

Der Schweregrad (leicht, mittelgradig, schwer) wird anhand der Anzahl der erfüllten diagnostischen Kriterien bestimmt. Zur Diagnosestellung müssen die depressiven Symptome **mindestens zwei Wochen** andauern. Zusätzlich soll angegeben werden, ob ein **somatisches Syndrom** (z. B. Morgentief, frühmorgendliches Erwachen, psychomotorische Agitiertheit, Hemmung, Appetitverlust, Libidoverlust) bzw. **psychotische Symptome** vorliegen.

Anpassungsstörungen sind psychische Reaktionen auf belastende Lebensereignisse, die nicht die Schwere einer depressiven Episode erreichen. Anpassungsstörungen werden nach den im Vordergrund stehenden Symptomen genauer klassifiziert. Die **posttraumatische Belastungsstörung** ist gekennzeichnet durch das Erleben eines Ereignisses, das bei fast jedem Menschen eine tiefe Verstörung hervorrufen würde und psychische Symptome wie wiederholte Erinnerungen an das Trauma (z. B. „flash backs"), Vermeidung von Situationen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen können, emotionalen oder sozialen Rückzug und vegetative Übererregbarkeit.

Von der depressiven Episode müssen die **Anpassungsstörungen** differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Anpassungsstörungen sind psychische Reaktionen auf belastende Lebensereignisse, die in ihrer Qualität und Schwere über das nach allgemeiner Lebenserfahrung zu erwartende Maß hinausgehen – jedoch nicht die Schwere einer depressiven Episode erreichen. Anpassungsstörungen sind durch vielfältige psychische Symptome gekennzeichnet; sie werden nach den im Vordergrund stehenden Symptomen genauer klassifiziert; z. B. Anpassungsstörung mit kurzer depressiver Reaktion, mit längerer depressiver Reaktion, mit vorwiegender Störung des Sozialverhaltens oder mit Angst und Depression, gemischt. **Akute Belastungsreaktionen** treten im Gegensatz zu den Anpassungsstörungen innerhalb von wenigen Minuten nach einem traumatisierenden Ereignis auf und klingen in der Regel innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen ab. Die **posttraumatische Belastungsstörung** ist gekennzeichnet durch das Erleben eines Ereignisses, das bei fast jedem Menschen eine tiefe Verstörung hervorrufen würde. Psychische Symptome sind z. B. wiederholte Erinnerungen an das Trauma (z. B. „flash backs"), emotionaler oder sozialer Rückzug, Vermeidung von Situationen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen können und vegetative Übererregbarkeit.

Therapie: Physische wie auch emotionale Stressoren sind zu reduzieren.

Therapie: Der Patient muss sich hinsichtlich Diagnose, Behandlungsoptionen und Prognose ausreichend **aufgeklärt** fühlen. Sofern erforderlich, muss eine **adäquate medizinische Behandlung** erfolgen, um physische und emotionale Stressoren zu reduzieren. Die Widerstandskraft des Patienten kann in vielen Fällen durch **Einbeziehung der Familie bzw. des Freundeskreises** gestärkt werden.

▶ Merke.

▶ Merke. Bei der psychosomatischen Behandlung des körperlich kranken Patienten ist es von großer Bedeutung, den Patienten nicht als „psychisch krank" zu behandeln, sondern als eine normale Person, die unter ungewöhnlichen Belastungen leidet.

Die subjektiven Erklärungs- und Behandlungsmodelle des Patienten müssen berücksichtigt werden, um eine tragfähige Arzt-Patient-Beziehung zu schaffen. Das Gesundheitsverhalten ist zu fördern (**Selbstmanagement** der körperlichen Erkrankung). Bei schweren depressiven Episoden ist fast immer eine **antidepressive Pharmakotherapie** indiziert.

Die subjektiven Erklärungs- und Behandlungsmodelle des Patienten müssen in die Behandlung einbezogen werden, um eine tragfähige Arzt-Patient-Beziehung aufzubauen. Ein wesentliches Therapieziel ist es, das Gesundheitsverhalten so zu fördern, dass der Patient langfristig zum **Selbstmanagement** seiner körperlichen Erkrankung in der Lage ist. In vielen Fällen muss der Patient zu körperlicher Aktivität und regelmäßigen Medikamenteneinnahme motiviert werden. Eine **psychotherapeutische Behandlung** oder alternativ eine **antidepressive Pharmakotherapie** ist bei mittelschweren depressiven Episoden indiziert. Bei schweren depressiven Episoden ist fast immer eine Kombinationstherapie indiziert.

▶ Merke.

▶ Merke. Die Wirksamkeit von Psychotherapie bzw. antidepressiver Pharmakotherapie ist belegt. Bei einer **schweren depressiven Störung** ist eine **Kombinationstherapie** von Psychotherapie und psychopharmakologischer Medikation angezeigt. Bei einer **mittelschweren depressiven Störung** sind Psychotherapie oder alternativ Pharmakotherapie indiziert.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2 Angststörungen in der Inneren Medizin

*Th. Müller-Tasch, N. Loßnitzer**

► Definition. Angststörungen sind gekennzeichnet durch intensive und anhaltende Ängste, die klinisch bedeutsames Leiden und Beeinträchtigungen für den Betroffenen mit sich bringen und über eine längere Zeitspanne bestehen.

Epidemiologie: Die Lebenszeit-Prävalenz für Angststörungen beträgt zwischen 9 und 25 %, die 12-Monatsprävalenz wird etwa auf 14,5 % geschätzt. Bei internistischen Patienten sind diese Zahlen nochmals deutlich höher. Angst gehört zu den häufigsten psychischen Symptomen überhaupt und spielt gerade im internistischen Kontext angesichts invasiver Diagnostik- und Therapieverfahren sowie belastenden Beschwerden und Diagnosen eine bedeutende Rolle.

Einteilung: (nach ICD-10)
- **Phobische Störungen (F40):** Hierzu gehören die Agoraphobie (Angst vor öffentlichen Plätzen, Menschenmengen, öffentlichen Verkehrsmitteln etc.), die soziale Phobie (Angst vor sozialen Situationen) und spezifische Phobien (Angst vor bestimmten Objekten oder Situationen, z. B. vor Tieren, Fahrstühlen oder Injektionen). Allen Phobien ist die Vermeidung der Angst auslösenden Situation bzw. des Angst auslösenden Objektes gemeinsam.
- **Andere Angststörungen (F41):** Hierzu gehören die Panikstörung (sich wiederholende Panikattacken, die nicht auf bestimmte Situationen oder bestimmte Objekte bezogen sind) und die generalisierte Angststörung (anhaltende Besorgnis und Anspannung bezüglich alltäglicher Ereignisse und Gegebenheiten).

Klinik: Bei allen Angststörungen finden sich neben oben genannten Kriterien auch **allgemeine Angstsymptome**, die unspezifisch sind und von Person zu Person stark variieren können. Dazu gehören z. B. körperliche Symptome wie Palpitationen, Tremor oder Mundtrockenheit, Dyspnoe, Thoraxschmerzen oder abdominelle Missempfindungen sowie psychische Symptome wie Angst vor Kontrollverlust oder Angst zu sterben.
Für das **Fortbestehen von Angststörungen** werden unterschiedliche biologische und psychologische Ansätze diskutiert: Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Angst vor der Angst (**Erwartungsangst**). Allein die Antizipation einer möglichen Panikattacke erhöht beispielsweise die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens im Sinne eines sich selbst verstärkenden Kreislaufs aus Wahrnehmung körperlicher Erregung, Verunsicherung und gesteigerter Selbstaufmerksamkeit. Aus der Erwartungsangst resultiert auch häufig ein ausgeprägtes **Vermeidungsverhalten** (z. B. Vermeidung von großen Menschenansammlungen, um das Auftreten einer Panikattacke zu verhindern).

Diagnostik: Im klinischen Kontext sollten Ängste und Verunsicherungen der Patienten immer ernst genommen werden. Wenn Patienten nicht von sich aus ihre Ängste ansprechen, helfen oft wenige **diagnostische Fragen**, um erste Hinweise auf eine bestehende Angstproblematik zu erhalten, z. B.:
- Hatten Sie in der letzten Zeit plötzlich eine Angstattacke (das Gefühl von Furcht oder Panik)?
- Fühlen Sie sich in letzter Zeit übermäßig ängstlich, nervös, besorgt oder angespannt?

Werden diese Fragen positiv beantwortet, sollte auf jeden Fall weitere Exploration erfolgen und ggf. eine Behandlung eingeleitet werden.

Therapie: Behandlungsmethode der Wahl ist die **Psychotherapie.** Diese verfolgt je nach theoretischer Ausrichtung und Art der Angststörung verschiedene Ansätze. Als besonders effektiv zur Behandlung der Agoraphobie hat sich beispielsweise die Exposition in vivo erwiesen. Der Patient lernt hier durch angeleitete Konfrontation mit der Angst auslösenden Situation seine Ängste zu bewältigen.
Zur **kurzzeitigen** Entlastung, z. B. vor geplanten medizinischen Eingriffen oder bei starker Symptomausprägung, können **Benzodiazepine** eingesetzt werden (aufgrund des Abhängigkeitspotenzials nicht als Dauermedikation). **Längerfristig** (über mehrere Wochen oder Monate) können Antidepressiva, bevorzugt **SSRI**, ergänzend zu einer psychotherapeutischen Behandlung verordnet werden.

2.2 Angststörungen in der Inneren Medizin

► Definition.

Epidemiologie: Die Lebenszeit-Prävalenz für Angststörungen beträgt zwischen 9 und 25 %.

Einteilung:
- **Phobische Störungen (F40):** Hierzu gehören die Agoraphobie, soziale Phobien und spezifische Phobien
- **Andere Angststörungen (F41):** Hierzu gehören die Panikstörung und die generalisierte Angststörung.

Klinik: Bei allen Angststörungen finden sich neben o. g. Kriterien auch unspezifische **allgemeine Angstsymptome,** in Form körperlicher (z. B. Tremor, Dyspnoe) oder psychischer Symptome (z. B. Angst vor Kontrollverlust).

Für das **Fortbestehen von Angststörungen** werden unterschiedliche biologische und psychologische Ansätze diskutiert. Ein zentraler aufrechterhaltender Faktor ist die Angst vor der Angst (**Erwartungsangst**) sowie das daraus häufig resultierende **Vermeidungsverhalten**.

Diagnostik: Oft helfen wenige diagnostische Fragen, um erste Hinweise auf eine bestehende Angstproblematik zu erhalten, z. B.:
- Hatten Sie in der letzten Zeit das Gefühl von Furcht oder Panik?
- Fühlen Sie sich in letzter Zeit übermäßig ängstlich oder nervös?

Werden diese Fragen positiv beantwortet, sollte auf jeden Fall weitere Exploration erfolgen.
Therapie: Behandlungsmethode der Wahl ist die **Psychotherapie.** Ergänzend können kurzzeitig **Benzodiazepine**, längerfristig Antidepressiva eingesetzt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.3 Funktionelle und somatoforme Störungen

N. Sauer

▶ Definition.

▶ Definition.

Funktionelle Störungen sind Krankheitsbilder, die aus Störungen von Körperfunktionen resultieren, ohne dass eine organpathologische Veränderung nachweisbar wäre. Seelische Faktoren lösen diese Symptomatik aus und tragen zur Aufrechterhaltung bei.

Somatoforme Störungen sind gekennzeichnet durch:

- wiederholte Darbietung körperlicher Symptome
- hartnäckige Forderung nach medizinischen Untersuchungen trotz wiederholter negativer Ergebnisse und Versicherung der Ärzte, dass die Symptome nicht körperlich begründbar sind
- Der Patient widersetzt sich, die Möglichkeit einer psychischen Ursache zu diskutieren.
- Das zu erreichende Verständnis für die Verursachung der Symptome ist häufig für Patienten und Arzt enttäuschend.

▶ Merke.

▶ Merke. In der Psychosomatik wird der Begriff „somatoform" als Folgezustand eines psychischen Distresses verstanden. Im primär somatisch orientierten Kontext der Inneren Medizin hingegen dominiert der Terminus der „funktionellen Beschwerden" in Abgrenzung zu „strukturellen oder histologisch nachweisbaren Läsionen".

Epidemiologie: Somatoforme bzw. funktionelle Störungen treten in der deutschen Bevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 10 % auf.

Epidemiologie: Somatoforme bzw. funktionelle Syndrome treten in der deutschen Bevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 10 % auf. In Allgemeinarztpraxen werden 20–30 % der Konsultationen durch diese Beschwerden verursacht. Die Somatisierungsstörung kommt bei Frauen wesentlich häufiger vor als bei Männern. Der typische Beginn der Störung liegt zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr.

Klassifikation: Tab. **O-2.2**.

Klassifikation: Häufig finden sich Störungsbilder, die die Kriterien der Somatisierungsstörung nur teilweise erfüllen, obwohl eine multiple Symptomatik vorliegt. Laut ICD-10 werden diese Beschwerden unter der **undifferenzierten somatoformen Störung** eingeordnet. Sind die körperlichen Beschwerden auf Organe beschränkt, die vollständig vegetativ innerviert und kontrolliert werden, so sind diese als **somatoforme autonome Funktionsstörungen** zu diagnostizieren (Magenschmerzen, Herzschmerzen, Colon irritabile, Hyperventilation, Miktionsbeschwerden). Sind die vorherrschenden Beschwerden Schmerzen, die nicht ausreichend auf eine physiologische oder körperliche Störung zurückzuführen sind, wird von einer **anhaltenden somatoformen Schmerzstörung** gesprochen (Tab. **O-2.2**).

Ätiologie: Nach dem multifaktoriellen Krankheitsverständnis müssen spezifische und unspezifische Faktoren auf der individuellen, interaktionellen und soziokulturellen Ebene differenziert werden (Tab. **O-2.3**).

Ätiologie: Nach dem multifaktoriellen Krankheitsverständnis müssen spezifische und unspezifische Faktoren auf der individuellen, interaktionellen und soziokulturellen Ebene differenziert werden (Tab. **O-2.3**). Die genannten unspezifischen und spezifischen Faktoren stellen eine Verbindung zwischen äußeren Ereignissen, innerer Verarbeitung und körperlichen Prozessen her und bieten eine heuristische Erklärung, warum jemand mit bestimmten psychischen Spuren frühkindlicher und anderer biografischer Erfahrungen in bestimmten Situationen mit Symptomen, z. B. somatoformer bzw. funktioneller Art, erkrankt.

Zur **Krankheitsauslösung** kommt es, wenn bei bestehender Disposition die inneren und äußeren Ressourcen nicht mehr ausreichen und es zur Dekompensation der bisher bestehenden Bewältigungs- und Abwehrformation kommt.

Zur **Krankheitsauslösung** kommt es, wenn bei bestehender Disposition die inneren und äußeren Ressourcen nicht mehr ausreichen und es zur Dekompensation der bisher bestehenden Bewältigungs- und Abwehrformation kommt. Hierfür können von außen betrachtet geringfügige Anlässe ausreichen. Bei den ursprünglichen, auslösenden Symptomen selbst handelt es sich um mehr oder weniger ungewöhnliche, minimale Missempfindungen, die bewusst wahrgenommen und fokussiert werden. Entscheidende Bedeutung bei der Symptomgenese kommt der übermäßigen Aufmerksamkeitszuwendung und der Interpretationen der Körpersignale als bedrohliche Krankheitszeichen zu.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

O-2.2 Somatoforme und verwandte Störungen

Störungsbild	ICD-10	Kurzcharakterisierung
somatoforme Störungen F45		
Somatisierungsstörung	F45.0	seltene Extremform: multiple Körperbeschwerden, deutliche Beeinträchtigung, Dauer: weniger als 2 Jahre, auslösender psychischer Konflikt nicht unbedingt erkennbar, Prävalenz < 1 %
undifferenzierte Somatisierungsstörung	F45.1	viel häufiger als F45.0, geringere Beschwerdezahl, kürzere Krankheitsdauer, Prävalenz < 10 %
hypochondrische Störung	F45.2	organische Ursachenvorstellung dominiert, nicht Beschwerden selbst
somatoforme autonome Funktionsstörung	F45.3	Unterteilungen nach organbezogenen Beschwerden, zusätzlich autonome Dysregulation und organische Ursachenvorstellung
anhaltende somatoforme Schmerzstörung	F45.4	andauernder, im Zentrum der Aufmerksamkeit des Patienten stehender Schmerz dominiert
sonstige somatoforme Störungen	F45.8	u. a. psychogener Pruritus, psychogene Dysmenorrhö, Zähneknirschen
verwandte Störungen		
dissoziative Störungen der Bewegung und Empfindung bzw. Konversionsstörung	F44.4–7	pseudoneurologische Störungen, auslösender Konflikt muss erkennbar sein
Neurasthenie	F48.0	gesteigerte Ermüdbarkeit plus weitere Körperbeschwerden
umweltbezogene Körperbeschwerden	F45.8	unspezifische Körperbeschwerden trotz fehlender objektiver Exposition (Amalgam, Chemikalien)

Erläuterung wichtiger Begriffe:
Konversion – Körpersymptom stellt psychischen Konflikt symbolisch dar (Wunsch, Stimulus, etc.), primärer Krankheitsgewinn hoch, psychischer Konflikt wird verdrängt, Verdrängung = Konfliktentlastung, Umwandlung seelischer Energie in somatische Innervation
Somatisierung – Verdrängter Impuls verbindet sich mit Vorstellung eines körperlichen Organs
Dissoziation – Isolierung von körperlichem Vorgang und zugehöriger Vorstellung, teilweise oder ganze Desintegration psychischer Funktionen (Erinnern, Wahrnehmen)

nach ICD-10 mit freundlicher Genehmigung Hans Huber Verlag, Bern

O-2.3 Spezifische und unspezifische ätiologische Faktoren für die Entstehung von somatoformen Störungen

Ebene	spezifische Faktoren	unspezifische Faktoren
individuell	▪ genetische Faktoren ▪ Belastungsfaktoren in der Kindheit: Armut, Vernachlässigung, Verlust eines Elternteils, Missbrauch etc. ▪ primärer Krankheitsgewinn: subjektive Entlastung vom inneren Konfliktdruck oder Minderung der innerseelischen Angst durch die Symptombildung	▪ frühe Störung in der Beziehung zum eigenen Körper ▪ veränderte physiologische Stressverarbeitung ▪ frühe Beziehungsstörungen hinterlassen eine Disposition für spätere Beschwerden ▪ Modelllernen: somatoforme Beschwerden in der Familie und der eigenen Kindheit
interaktionell	▪ sekundärer Krankheitsgewinn: objektive Vorteile durch Krankenrolle, Genesungsschutz durch soziale Entlastung, z. B. Krankschreibung, Versorgung, Trost, Rente etc.	▪ iatrogene Faktoren
soziokulturell		▪ Medien: Ausbreitung von Erklärungsmodellen für unspezifische Körperbeschwerden

Klinik: Eine Somatisierungsstörung ist durch das Vorliegen **zahlreicher körperlicher Beschwerden** gekennzeichnet, die alle Organsysteme betreffen können (internistische, orthopädische, gynäkologische, neurologische, urologische Symptome, Zahnbeschwerden). Aufgrund der Multiplizität der Beschwerden und der organischen Ursachenüberzeugung der Betroffenen insistieren die Patienten auf immer neuen somatischen Abklärungen und durchlaufen zahlreiche Behandlungseinrichtungen. Oft findet ein Wechsel zwischen den verschiedenen Symptomen aus den möglichen somatoformen Beschwerden statt ebenso mit Symptomen aus dem Bereich der dissoziativen Störungen.

Klinik: Kennzeichend ist das Vorliegen **zahlreicher körperlicher Beschwerden,** die alle Organsysteme betreffen können.

Diagnostik: Körperliche Beschwerden, die **über ein halbes Jahr** persistieren, werden diagnostisch bedeutsam. Nach sechs Monaten muss von einer Chronizität ausgegangen werden.

Diagnostik: Bei körperlichen Beschwerden, die > sechs Monate persistieren, muss von einer Chronizität ausgegangen werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

► Merke.

► Merke. Die organische Abklärung sollte gründlich, gezielt und einmalig erfolgen, Wiederholungsuntersuchungen sind unbedingt zu vermeiden. Die Diagnostik (S. 1419) sollte nicht als Ausschlussdiagnostik, sondern als Simultandiagnostik geführt werden.

Nicht nur die Patienten widersetzen sich den Versuchen, mögliche psychische Ursachen in Betracht zu ziehen, sondern auch behandelnde Ärzte unterliegen dieser Gefahr. Die Unsicherheit, ob ggf. doch eine somatische Ursache für die Beschwerden gefunden werden könnte, und das Drängen der Patienten verleiten Ärzte zu immer neuen Untersuchungen. Dieser Umgang führt zur **iatrogenen Fixierung** und zu einem Kreislauf von Überweisungen. Die Patienten werden einer Vielzahl diagnostischer, apparativer und kostenintensiver Eingriffe unterworfen, die nichts Positives bewirken, sondern die Beschwerden verstärken können.

Differenzialdiagnose:
- **Abgrenzung zu körperlichen Krankheiten**

Differenzialdiagnose:
- **Abgrenzung zu körperlichen Krankheiten:** Das Problem der Abgrenzung von körperlich begründbaren organischen Symptomen und somatoformen bzw. funktionellen Symptomen ist genuin mit der Diagnosegruppe verbunden.

► Merke.

► Merke. Ein Patient mit einer Somatisierungsstörung kann weitere körperliche Krankheiten entwickeln, sodass neu auftretende organische Beschwerden nicht automatisch dem Krankheitsbild der somatoformen bzw. funktionellen Störung zugeordnet werden dürfen.

- **Abgrenzung zu anderen psychischen Störungen:** schwierigste Differenzialdiagnose ist hier die **Depression.**

- **Abgrenzung zu anderen psychischen Störungen:** Bei zahlreichen psychosomatischen und psychiatrischen Störungen treten somatoforme Beschwerden auf, die jedoch keine eigene Diagnose rechtfertigen.
  - Die **schwierigste Differenzialdiagnose** ist die **Depression**. Typische somatische Beschwerden sind Magen-Darm-Beschwerden, Appetitverlust, Schlaf- und Libidostörungen. Wenn diese Symptome ausschließlich während depressiver Phasen auftreten, sind sie nur unter der Depression zu klassifizieren.
  - Die **Panikstörung** geht mit vermehrten körperlichen Beschwerden einher, die auf einzelne Attacken beschränkt sind. Bei somatoformen funktionellen Störungen sind die Symptome relativ konstant und persistieren.
  - Bei der **Schizophrenie** können somatoforme Symptome bestehen, die jedoch bizarr und mit wahnhaften Vorstellungen oder Körperhalluzinationen ausgestaltet sind.

Therapeutischer Umgang: Die **Arzt-Patient-Beziehung** kann sich schwierig gestalten, da der Arzt nach fehlender organischer Erklärung eine psychogene Ursache vermutet, der Patient aber weiterhin von einer organischen Ursache ausgeht.

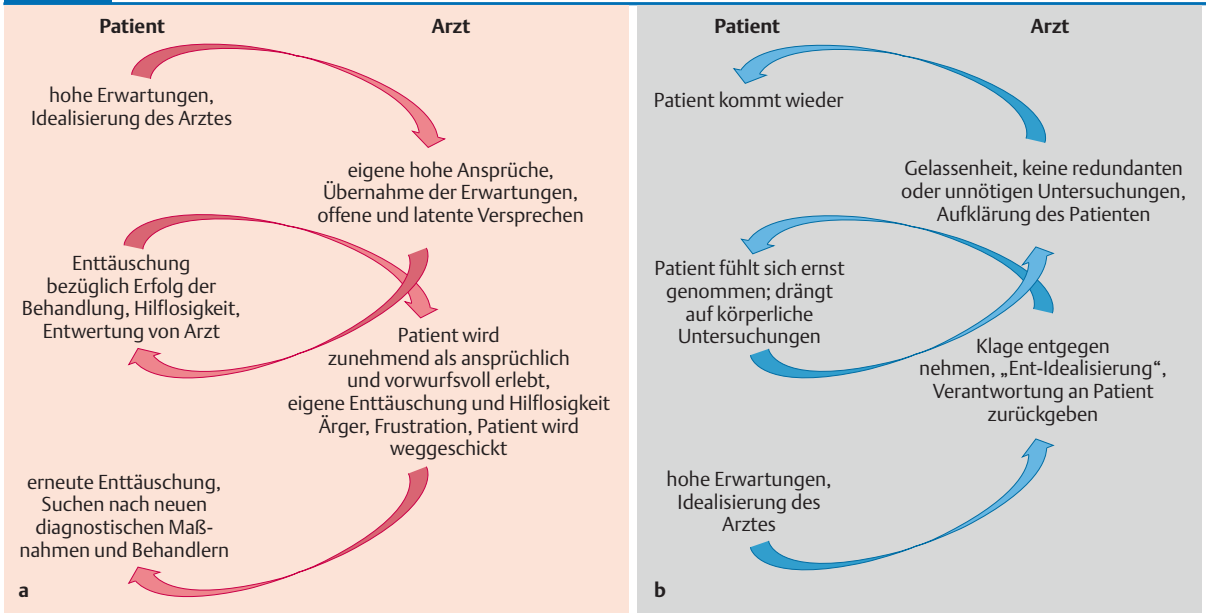
Abb. **O-2.1a** stellt einen **schwierigen Verlauf der Arzt-Patient-Beziehung** dar. In die **Positiv-Spirale der Arzt-Patient-Beziehung** kommt man, indem man die Klagen des Patienten ernst nimmt, sich aber durch seine hohen Erwartungen nicht unter Druck setzen lässt (Abb. **O-2.1b**).

Therapeutischer Umgang: Das Problem der belasteten **Interaktion** zwischen **Arzt und Patient** ist die Diskrepanz zwischen den jeweiligen Ursachenüberzeugungen: der Arzt vermutet nach fehlender organischer Erklärungen eine psychogene Ursache oder Simulation, der Patient nimmt weiter organische Ursachen an, weil nur diese eine Legitimierung seiner Beschwerden bedeuten. Es kommt zu Abbrüchen der Beziehung und Arztwechseln („doctor-shopping“).
Abb. **O-2.1a** stellt einen **schwierigen Verlauf der Arzt-Patient-Beziehung** dar. Die Sequenz zeigt eine **interaktionelle Falle**, der man im ärztlichen Umgang mit diesen Patienten typischerweise begegnet. Zum einen trägt der Patient dem Therapeuten idealisierende Erwartungen an und ist zugleich enttäuschungs- und entwertungsbereit. Dem Therapeuten wird unbewusst nahe gelegt, die Idealisierung anzunehmen und dann an diesen Ansprüchen zu scheitern. Dieses Handeln ist dem Patienten allerdings nicht bewusst. In die **Positiv-Spirale der Arzt-Patient-Beziehung** kommt man, indem man die Klagen des Patienten ernst nimmt, sich aber durch seine hohen Erwartungen nicht unter Druck setzen lässt. Es empfiehlt sich, sich von Anfang an möglichst wenig idealisieren zu lassen und Verantwortung immer wieder an den Patienten zurückzugeben (Abb. **O-2.1b**). Dies gelingt am ehesten aus einer Haltung der **Gelassenheit** heraus. Hilfreich sind zudem feste Termine in bestimmten Zeitintervallen zu vereinbaren.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

O-2.1 Beziehung zwischen Arzt und Patient



a Schwierige Arzt-Patient-Beziehung.
b Ideale Arzt-Patient-Beziehung.

(nach: Sauer N., Eich W.: Deutsches Ärzteblatt 2007, 104 (1–2): A 45–53)

Therapie: Der **Hausarzt** ist in der Regel die erste Anlaufstelle für die Patienten und hat einige große Vorteile bei der Behandlung, da er seinen Patienten und dessen familiäre, biografische und gesundheitliche Situation kennt. Es besteht eine tragfähige und vertrauensvolle Beziehung. Der Hausarzt hat kein „Psycholabel“ und kann so behutsam den Weg von einem organischen zu einem erweiterten, biopsychosozialen Krankheitsmodell einschlagen. In folgenden Fällen sollte ein **Konsil** eingeholt oder eine **Überweisung zum Psychotherapeuten** in Erwägung gezogen werden:

- die diagnostische Einschätzung erweist sich als schwierig
- der Patient weist eine Komorbidität einer anderen psychischen Erkrankung auf, die momentan im Vordergrund steht
- die Interaktion mit dem Patienten gestaltet sich problematisch.

Psychotherapeutische Behandlungsziele lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Erarbeitung eines erweiterten psychosomatischen Krankheitsverständnisses mit Psychoedukation
- Hilfe bei der Symptombewältigung, Fokus auf die körperliche Ebene (Schmerzklage Raum geben, Körperbeschwerden besonders ernst nehmen)
- Bearbeitung der auslösenden und aufrechterhaltenden Konflikte, Persönlichkeitseigenheiten, psychosozialen Probleme etc.
- Integration der Psychotherapie in einen medizinischen Gesamtbehandlungsplan.

Sowohl die **kognitive Verhaltenstherapie** als auch die **psychodynamisch orientierte Psychotherapie** und **körperbezogene Therapieformen** kommen infrage.

Bei **somatoformen autonomen Funktionsstörungen** (F45.3) kann eine symptomorientierte medikamentöse Behandlung in Phasen mit einer erheblichen Beeinträchtigung durch die Beschwerden, z. B. in der Einleitungsphase einer Psychotherapie, hilfreich sein. Sie sollte aber nicht dauerhaft eingesetzt werden.

Bei der **anhaltenden somatoformen Schmerzstörung** können Antidepressiva eine analgetische Wirkung entfalten. Insbesondere trizyklische Antidepressiva, auch in geringer Dosierung, sind wirksam.

► Merke. Eine Pharmakotherapie sollte nur bei spezifischer Indikation (z. B. somatoforme autonome Funktionsstörungen oder anhaltende somatoforme Schmerzstörung) zum Einsatz kommen. Die Erwartungen an die Medikation sollten generell relativiert werden. Es muss mit gehäuft auftretenden, meist intensiv erlebten Nebenwirkungen gerechnet werden. Obsolet sind das Verschreiben neuer Medikamente bei jedem neu hinzugetretenen Symptom und die Verordnung von Psychopharmaka ohne adäquate psychotherapeutische Behandlung.

Therapie: Die primäre Behandlung erfolgt oft durch den **Hausarzt**, der den Patienten und dessen Gesamtsituation kennt. Ein **Konsil** bzw. eine **Überweisung zum Psychotherapeuten** sollte erfolgen, wenn sich die diagnostische Einschätzung als schwierig erweist, der Patient zusätzlich eine andere psychische Erkrankung hat oder die Arzt-Patient-Beziehung problematisch ist.

Infrage kommen: **kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamisch orientierte Psychotherapie, körperbezogene Therapieformen.**

► Merke.

Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Von alleine heilen nur etwa 10 % der Krankheitsbilder in einem Zeitraum von 10 Jahren wieder ab.

► Klinischer Fall.

► Klinischer Fall. Ein 44-jähriger Patient wird von der anästhesiologischen Schmerzambulanz in die psychosomatische Klinik überwiesen. Er klagt über Beschwerden im LWS-Bereich, für die es keinen ausreichenden somatischen Befund gibt. Die medikamentöse Behandlung ist unbefriedigend und der Patient drängt auf eine neurochirurgische Intervention, obwohl seitens der Neurochirurgie eine konservative Behandlung empfohlen wurde. Er arbeitet seit 12 Monaten nicht mehr und strebt eine Pensionierung auf Zeit an.
Der Patient war der älteste von zwei Geschwistern. Die Eltern trennten sich im 15. Lebensjahr nach schweren Auseinandersetzungen. Danach ließ der Vater die Familie völlig im Stich. Stolz berichtet der Patient, aus eigener Kraft heraus eine solide Beamtenlaufbahn absolviert zu haben. Einer Partnerschaft sei er negativ gegenüber eingestellt gewesen. Beruflich sei es vor ca. 2 Jahren zu Mehrarbeit und Personalveränderungen gekommen, u. a. habe er neue Kollegen und einen neuen Chef, der ihn wenig beachte. Erst nach Krankmeldung sei registriert worden, dass er für zwei gearbeitet habe.
Der Patient versteht sich heute als jemand, der von Anfang an enttäuscht und benachteiligt wurde und damit einen Anspruch auf Wiedergutmachung und Erleichterung habe. Durch die enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Psychosomatik konnte der Patient nach 3-monatiger gemeinsamer Betreuung und Arbeit an einem biopsychosozialen Krankheitsmodell zu einer analytisch orientierten psychotherapeutischen Behandlung motiviert werden. Eine neurochirurgische Behandlung konnte verhindert werden.

2.4 Essstörungen

2.4 Essstörungen

B. Löwe

Psychische Störungen mit gestörtem Essverhalten: **Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, „Binge-Eating"-Störung.**

Zu den psychischen Störungen mit gestörtem Essverhalten zählen die **Anorexia nervosa** (S. 1436), die **Bulimia nervosa** (S. 1437) und die **Binge-Eating-Störung** (S. 1438).

► Merke.

► Merke. Gerade milde Formen der Essstörungen verlangen eine erhöhte diagnostische Aufmerksamkeit, da die Patienten die Essstörung nur selten als Problem thematisieren und sich zudem oft sehr spät im Krankheitsverlauf in der Klinik oder Arztpraxis vorstellen. Je früher die Behandlung eingeleitet wird, desto besser ist die Prognose der Patienten. Übergangsformen zwischen den Essstörungen sind nicht selten, und häufig wechselt im Langzeitverlauf die diagnostische Zuordnung mehrfach.

2.4.1 Anorexia nervosa

2.4.1 Anorexia nervosa

Epidemiologie: 90 % der Betroffenen sind weiblich und bei Erkrankungsbeginn im Mittel 14–18 Jahre alt. Für das Vollbild der Anorexia nervosa liegt die Lebenszeitprävalenz bei 0,5–1 %, für die Bulimia nervosa bei 1–3 %.
Klinik: Symptomatik und Diagnostik: **Untergewicht** Body-Mass-Index (BMI) unterhalb von **17,5 kg/m²**. Der Gewichtsverlust wird von den Patienten durch massive Einschränkung der Nahrungszufuhr, durch Erbrechen, exzessive körperliche Aktivität oder die Einnahme von Abführmitteln bzw. Diuretika selbst herbeigeführt. Die Patienten leiden an einer **Körperbildstörung,** unter **Gewichtsphobien** und **endokrinen Störungen**, fühlen sich oft jedoch weder körperlich noch seelisch krank.

Epidemiologie: Bei der Anorexia und Bulimia nervosa sind über 90 % der Betroffenen weiblichen Geschlechts, das mittlere Alter des Erkrankungsbeginns liegt bei 14–18 Jahren. Für das Vollbild der Anorexia nervosa liegt die Lebenszeitprävalenz bei Frauen zwischen 0,5 % und 1 %, für das Vollbild der Bulimia nervosa bei etwa 1–3 %.

Klinik: Der augenscheinlichste Aspekt der Anorexia nervosa ist das drastische **Untergewicht** der Patienten, das durch einen Body-Mass-Index (BMI) **unterhalb von 17,5 kg/m²** definiert ist. Der Gewichtsverlust wird von den Patienten durch massive Einschränkung der Nahrungszufuhr, durch Erbrechen, exzessive körperliche Aktivität oder die Einnahme von Abführmitteln bzw. Diuretika selbst herbeigeführt. Trotz des Untergewichts fühlen sich die Patientinnen oft leistungsfähig und weder seelisch noch körperlich krank. Dabei wird der Gewichtsverlust von den Patienten oft verleugnet und die Bedrohlichkeit des Zustandes nicht akzeptiert. Sogar im Zustand der Kachexie wird der Körper von den Patienten noch als zu dick angesehen, was dem wichtigen diagnostischen Kriterium der **Körperbildstörung** entspricht. Erhebliche Angst entwickeln die Patienten vor einer Gewichtszunahme **(Gewichtsphobie)**. Aufgrund der Mangelernährung entsteht eine **endokrine Störung**, die sich bei Frauen u. a. als primäre bzw. sekundäre **Amenorrhö** äußert.

Diagnostik: Tab. **O-2.4** zeigt die wichtigsten diagnostischen Kriterien nach ICD-10. Bei der **körperlichen Untersuchung** zeigen sich häufig eine Hypothermie, Hypotension, Bradykardie, periphere Ödeme, trockene Haut, Lanugobehaarung, Akrozyanose, Herzrhythmusstörungen und eine Hypotension. Daneben

Diagnostik: Tab. **O-2.4** zeigt die wichtigsten diagnostischen Kriterien nach ICD-10. Daneben finden sich bei der **körperlichen Untersuchung** der Patienten in vielen Fällen eine Hypothermie, arterielle Hypotonie, Bradykardie, periphere Ödeme, trockene Haut, Lanugobehaarung und Akrozyanose. Ernsthafte medizinische Probleme können durch Herzrhythmusstörungen oder Hypotension besonders in Verbindung mit einer **Elektrolytentgleisung** entstehen. Dies betont die Bedeutung der Elektrolytkontrolle – insbesond

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

borkontrolle (Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte, Albumin). Nicht selten kommt es bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr und Diuretikaabusus auf lange Sicht zu einer **Niereninsuffizienz**. Für die Entstehung der **Osteoporose**, die häufig zu pathologischen Frakturen im Erwachsenenalter führt, prädisponieren die unzureichende Nährstoffaufnahme, u. a. von Kalzium und Vitamin D und der Östrogenmangel.

finden sich häufig **Elektrolytentgleisungen, Niereninsuffizienz** und eine **Osteoporose.**

O-2.4 Diagnostische Leitlinien der Anorexia nervosa nach ICD-10

1. Tatsächliches Körpergewicht mindestens 15 % unter dem erwarteten (entweder durch Gewichtsverlust oder nie erreichtes Gewicht) oder Quetelet-Index* (= Body-Mass-Index) von 17,5 oder weniger. Bei Patienten in der Vorpubertät kann die erwartete Gewichtszunahme während der Wachstumsperiode ausbleiben.
2. Der Gewichtsverlust ist selbst herbeigeführt durch:
   - a Vermeidung hochkalorischer Speisen sowie eine oder mehrere der folgenden Verhaltensweisen:
   - b selbstinduziertes Erbrechen
   - c selbstinduziertes Abführen
   - d übertriebene körperliche Aktivitäten
   - e Gebrauch von Appetitzüglern und/oder Diuretika.
3. Körperschema-Störung in Form einer spezifischen psychischen Störung: die Angst, zu dick zu werden, besteht als eine tief verwurzelte, überwertige Idee; die Betroffenen legen eine sehr niedrige Gewichtsschwelle für sich selbst fest.
4. Eine endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Sie manifestiert sich bei Frauen als Amenorrhö und bei Männern als Libido- oder Potenzverlust. (Eine Ausnahme ist das Persistieren vaginaler Blutungen bei anorektischen Frauen mit einer Hormonsubstitutionsbehandlung zur Kontrazeption.) Erhöhte Wachstumshormon- und Kortisolspiegel, Änderungen des peripheren Metabolismus von Schilddrüsenhormonen und Störungen der Insulinsekretion können gleichfalls vorliegen.
5. Bei Beginn der Erkrankung vor der Pubertät ist die Abfolge der pubertären Entwicklungsschritte verzögert oder gehemmt (Wachstumsstopp; fehlende Brustentwicklung und primäre Amenorrhö beim Mädchen; bei Knaben bleiben die Genitalien kindlich). Nach Remission wird die Pubertätsentwicklung häufig normal abgeschlossen, die Menarche tritt aber verspätet ein.

* Quetelet-Index: Körpergewicht (kg) / [Körpergröße (m)]^2

nach ICD-10 mit freundlicher Genehmigung Hans Huber Verlag, Bern

Therapie: Eine störungsspezifische **Psychotherapie** ist sowohl für die ambulante als auch stationäre Behandlung die **Methode der Wahl**. Aufgrund der teilweise sehr begrenzten Krankheitseinsicht und des fehlenden Leidensdrucks sind die Patientinnen oft nur schwer zur Psychotherapie zu motivieren. Die Motivation zur Psychotherapie ist eine wichtige ärztliche Aufgabe. Diese fokussiert sich in der Frühphase auf eine symptomatische Besserung von Gewicht und Essverhalten; nach erfolgter körperlicher Stabilisierung werden die krankmachenden Faktoren psychotherapeutisch bearbeitet. Bei adoleszenten Patienten muss die Familie in die Behandlung mit einbezogen werden.

Eine **psychopharmakologische Behandlung** allein scheint dagegen **keinen wesentlichen Einfluss** auf den Krankheitsverlauf bei der Anorexia nervosa zu haben. Sie kann jedoch bei komorbiden psychischen Störungen sinnvoll sein.

Die Mortalität bei der Anorexia nervosa ist im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne Anorexia nervosa um den Faktor 10 erhöht.

Therapie: Methode der Wahl ist die **Psychotherapie**, die in der Frühphase auf eine symptomatische Besserung von Gewicht und Essverhalten fokussiert, krankmachende Faktoren psychotherapeutisch bearbeitet. Die Familie muss bei adoleszenten Patienten eingebunden werden. Die Patientinnen sind oft nur schwer zur Psychotherapie zu motivieren.

2.4.2 Bulimia nervosa

Epidemiologie: s. Anorexia nervosa (S. 1436).

Klinik: Hauptkennzeichen dieser Störung sind die **wiederholt auftretenden Essattacken,** während denen es typischerweise zu einem **Kontrollverlust** kommt. Das sehr hastige Herunterschlingen von großen Mengen Nahrung kann von den Patienten nicht mehr unterbrochen werden. Zur **Kompensation** der Essattacken, denen meist heftige Schuldgefühle folgen, werden verschiedene Techniken eingesetzt; die häufigste ist die des Erbrechens kurz nach dem Essen. Andere Kompensationsmethoden sind der Missbrauch von Laxanzien, Abführmitteln, Einläufen, Fasten sowie exzessiver Sport.

Bedingt durch das häufige **Erbrechen** treten bei Bulimie-Patienten sichtbare Schwellungen der Parotiden, Schäden des Zahnfleisches sowie durch Magensäure bedingte Entzündungen des oberen Gastrointestinaltrakts auf. Zeichen von **Selbstverletzungen** sind nicht selten und sollten deshalb bei der körperlichen Untersuchung mit beachtet und ggf. thematisiert werden. Sie können Ausdruck einer gestörten Impulskontrolle sein und auf eine ggf. bestehend Suizidalität des Patienten hinweisen.

2.4.2 Bulimia nervosa

Epidemiologie: s. Anorexia nervosa (S. 1436).
Klinik: Hauptkennzeichen sind **wiederholt auftretende Essattacken, Kontrollverlust**, Kompensationsmethoden (z. B. Erbrechen kurz nach dem Essen) und eine übertriebene Sorge um die eigenen Körperproportionen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Die diagnostischen Kriterien für die Bulimia nervosa nach ICD-10 zeigt Tab. **O-2.5**.

Diagnostik: Die diagnostischen Kriterien für die Bulimia nervosa nach ICD-10 sind in Tab. **O-2.5** dargestellt. Es empfiehlt sich die Bestimmung von **Routinelaborwerten** im Blut. Bei häufigem Erbrechen findet sich eine Erhöhung der Amylase im Serum, die vor allem auf die Speicheldrüsenamylase zurückzuführen ist. Neben Zeichen der Exsikkose zeigen sich oft eine metabolische Alkalose, eine Hyponatriämie, eine Hyperchloridämie und eine Hypokaliämie (Hypokalämie: Gefahr von Herzrhythmusstörungen, zerebralen Krampfanfällen, Nierenfunktionsstörungen – nicht selten hypokaliämischen Darmlähmung).

O-2.5

O-2.5 Diagnostische Leitlinien der Bulimia nervosa nach ICD-10

1.	Eine andauernde Beschäftigung mit Essen, eine unwiderstehliche Gier nach Nahrungsmitteln; die Patientin erliegt Essattacken, bei denen große Mengen Nahrung in sehr kurzer Zeit konsumiert werden.
2.	Die Patientin versucht, dem dick machenden Effekt der Nahrung durch verschiedene Verhaltensweisen entgegenzusteuern: selbst induziertes Erbrechen, Missbrauch von Abführmitteln, zeitweilige Hungerperioden, Gebrauch von Appetitzüglern, Schilddrüsenpräparaten oder Diuretika. Wenn die Bulimie bei Diabetikerinnen auftritt, kann es zu einer Vernachlässigung der Insulinbehandlung kommen.
3.	Eine der wesentlichen psychopathologischen Auffälligkeiten besteht in der krankhaften Furcht davor, dick zu werden; die Patientin setzt sich eine scharf definierte Gewichtsgrenze, deutlich unter dem prämorbiden, vom Arzt als optimal oder „gesund“ betrachteten Gewicht. Häufig lässt sich in der Vorgeschichte mit einem Intervall von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren eine Episode einer Anorexia nervosa nachweisen. Diese frühere Episode kann voll ausgeprägt sein oder war eine verdeckte Form mit mäßigem Gewichtsverlust oder einer vorübergehenden Amenorrhöe.

nach ICD-10 mit freundlicher Genehmigung Hans Huber Verlag, Bern

Differenzialdiagnose: Patienten mit Anorexia nervosa sind stark untergewichtig (BMI ≤ 17,5 kg/m^2), Patienten mit Bulimia nervosa normalgewichtig (BMI > 17,5 kg/m^2).

Differenzialdiagnose: Der wesentliche Unterschied zwischen Anorexia nervosa und Bulimia nervosa ist das Gewicht: Patienten mit Anorexia nervosa sind stark untergewichtig (BMI ≤ 17,5 kg/m^2), Patienten mit Bulimia nervosa sind meist normalgewichtig, leicht unter- oder leicht übergewichtig (BMI > 17,5 kg/m^2).

Therapie: Durchführung einer störungsspezifischen **Psychotherapie**.

Therapie: Der am meisten Erfolg versprechende Ansatz zur Behandlung der Bulimia nervosa ist die Durchführung einer störungsspezifischen **Psychotherapie** durch erfahrene Zentren bzw. Therapeuten. Dies kann meist in einem ambulanten Setting erfolgen.
Antidepressiva können die Häufigkeit von Essanfällen reduzieren, führen jedoch insgesamt zu keinen verbesserten Heilungschancen.

2.4.3 Binge-Eating-Störung

2.4.3 Binge-Eating-Störung

Epidemiologie. Betroffen sind ca. 2–5 % der Allgemeinbevölkerung.

Epidemiologie: Erste epidemiologische Daten zur Verbreitung der Binge-Eating-Störung ergeben eine Prävalenz von ca. 2–5 % in der Allgemeinbevölkerung.

Klinik: Wiederholte Episoden von **Essanfällen** verbunden mit einem **Verlust der Kontrolle.** Die Patienten sind **deutlich bis stark übergewichtig.**

Klinik: Hauptkennzeichen der Binge-Eating-Störung sind ähnlich der Bulimie wiederholte Episoden von **Essanfällen**, bei denen ungewöhnlich große Mengen an Nahrungsmitteln in einer umschriebenen Zeit gegessen werden, einhergehend mit einem **Verlust der Kontrolle**. Typisch ist ein das Essen begleitendes Gefühl, nicht aufhören zu können oder nicht kontrollieren zu können, was oder wie viel gegessen wird. Typischerweise wird schnell und heimlich gegessen. Da die Essanfälle – im Unterschied zur Bulimia nervosa – nicht von nachfolgenden kompensatorischen Verhaltensweisen (z. B. selbst herbeigeführtem Erbrechen, Fasten, exzessiver sportlicher Betätigung) begleitet werden, sind die Patienten in der Regel **deutlich bis stark übergewichtig**.

Diagnostik: s. diagnostische Leitlinien der Binge-Eating-Störung (Tab. **O-2.6**).

Diagnostik: Die diagnostischen Kriterien der Binge-Eating-Störung sind in den Forschungskriterien des DSM-5 beschrieben (Tab. **O-2.6**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

O-2.6 Diagnostische Kriterien der Binge-Eating-Störung (nach DSM-5)

- Wiederholte Episoden von Essanfällen. Ein Essanfall ist durch die folgenden beiden Merkmale gekennzeichnet:
  - Verzehr einer Nahrungsmenge in einem bestimmten Zeitraum (z. B. innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden), wobei diese Nahrungsmenge erheblich größer ist als die Menge, die die meisten Menschen in einem vergleichbaren Zeitraum unter vergleichbaren Bedingungen essen würden.
  - Das Gefühl, während der Episode die Kontrolle über das Essverhalten zu verlieren (z. B. das Gefühl, nicht mit dem Essen aufhören zu können oder keine Kontrolle über Art und Menge der Nahrung zu haben).
- Die Essanfälle treten gemeinsam mit mindestens drei der folgenden Symptome auf:
  - wesentlich schneller essen als normal
  - essen bis zu einem unangenehmen Völlegefühl
  - essen großer Nahrungsmengen, wenn man sich körperlich nicht hungrig fühlt
  - alleine essen, aus Scham über die Menge, die man isst
  - Ekelgefühle gegenüber sich selbst, Deprimiertheit oder große Schuldgefühle nach dem übermäßigen Essen.
- Es besteht deutlicher Leidensdruck wegen der Essanfälle.
- Die Essanfälle treten im Durchschnitt mindestens einmal pro Woche über einen Zeitraum von 3 Monaten auf.
- Die Essanfälle treten nicht gemeinsam mit wiederholten und unangemessenen kompensatorischen Maßnahmen wie bei der Bulimia nervosa und nicht ausschließlich im Verlauf einer Bulimia nervosa oder Anorexia nervosa auf.

Bestimme ob:
- **Teilremittiert**: Nachdem zuvor alle Kriterien einer Binge-Eating-Störung erfüllt waren, treten die Essanfälle seit einem längeren Zeitraum durchschnittlich seltener als einmal pro Woche auf.
- **Vollremittiert**: Nachdem zuvor alle Kriterien einer Binge-Eating-Störung erfüllt waren, tritt keines der Kriterien seit einem längeren Zeitraum auf.

Abdruck erfolgt mit Genehmigung vom Hogrefe Verlag Göttingen aus dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, © 2013 American Psychiatric Association, dt.Version © 2015 Hogrefe Verlag.

2.5 Chronische Schmerzstörungen

Ch. Bieber, W. Eich

► Definition. Von chronischem Schmerz geht man aus, wenn der Schmerz länger als drei Monate besteht. Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist. Schmerz weist neben einer sensorischen immer auch eine kognitiv-emotionale und verhaltensverändernde Qualität auf. Beim **chronischen Schmerz** ist eine eindeutige somatische Ursache oft nicht mehr zu finden. Hier hat der Schmerz seine ursprüngliche Funktion als akutes Warnsignal verloren und wird selbst zur Erkrankung.

► Definition.

Epidemiologie: In Deutschland wird die Zahl chronisch Schmerzkranker auf über 3 Millionen geschätzt. Neben dem persönlichen Leidensdruck für den einzelnen hat eine chronische Schmerzerkrankung auch Auswirkungen auf die Gesellschaft. Die herabgesetzte psychische und körperliche Leistungsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeitszeiten, diagnostische und therapeutische Maßnahmen sowie Frühberentungen stellen eine erhebliche ökonomische Belastung für das Gesundheits- und Sozialsystem dar.
Eine herausragende Stellung nehmen dabei die Schmerzerkrankungen des Bewegungsapparats ein. In der Gesamtbevölkerung liegt die Prävalenzrate chronischer Rückenschmerzen bei 10–25 %, ein Fibromyalgiesyndrom findet sich bei 2–4 % aller Bürger (direkte medizinische Kosten bei chronischem Rückenschmerz betragen 3,7 Milliarden Euro pro Jahr in Deutschland).

Epidemiologie: Mehr als 3 Millionen chronisch Schmerzkranke leben in Deutschland. Chronische Schmerzerkrankungen stellen eine erhebliche ökonomische Belastung für das Gesundheits- und Sozialsystem dar.

Die Prävalenz chronischer Rückenschmerzen liegt bei 10–25 %, ein Fibromyalgiesyndrom findet sich bei 2–4 % aller Bürger.

Ätiopathogenese: Die **Gate-Control-Theorie** postuliert eine spinale Verarbeitung nozizeptiver Informationen durch einen „Tormechanismus“ im Hinterhorn des Rückenmarks, der aus der Peripherie kommende Nervenimpulse auf ihrem Weg ins Gehirn moduliert und auch durch absteigende Nervenimpulse (z. B. deszendierende Hemmung) vom Gehirn beeinflusst werden kann. Das **biopsychosoziale Modell** gilt also auch bei der Entstehung und Verarbeitung chronischer Schmerzen.
Am Anfang einer chronischen Schmerzerkrankung steht oft eine akute Schmerzproblematik, wie z. B. eine Verletzung oder Entzündung. Zur **Chronifizierung** des Schmerzes kann es kommen, wenn die ursprüngliche Erkrankung nicht oder nur sehr verzögert abheilt und Gewebeveränderungen bestehen bleiben, wenn durch neuroplastische Veränderungen das Nervensystem dauerhaft überaktiv bleibt oder wenn maladaptive Verhaltensmuster wie Schonhaltungen, muskuläre Verspannungen, Ängste, Depressionen, Vermeidungsverhalten oder Überkompensation auftret

Ätiopathogenese: Gate-Control-Theorie: spinale Verarbeitung nozizeptiver Informationen durch einen „Tormechanismus“ im Hinterhorn des Rückenmarks. **Biopsychosoziales Modell** gilt auch bei chronischen Schmerzen.

Zur **Chronifizierung** des Schmerzes kann es kommen durch verzögerte Abheilung, neuroplastische Veränderungen, maladaptive Verhaltensmuster.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Das **Schmerzgedächtnis** ist durch neuroplastische Veränderungen erklärbar.

Neuroplastische Veränderungen des Nervensystems sind eng mit dem Begriff des **Schmerzgedächtnisses** verknüpft. Anhaltende Schmerzreize führen zu einer Hypersensitivität der schmerzleitenden Nerven, die fortan bei geringsten Reizen mit stärkster Aktivität reagieren. Bei manchen Schmerzpatienten kommt es zu einer Ausweitung von Gehirnarealen, die mit der Verarbeitung von Schmerzimpulsen beschäftigt sind. Der Schmerz hat dann Gedächtnisspuren im Nervensystem hinterlassen, die oft nicht oder nur mit großer Mühe auszulöschen sind.

Ein **Circulus vitiosus** bei chronischen Schmerzen ergibt sich durch schmerzbezogene Affekte, Schmerzverhalten und Krankheitsverarbeitung (Abb. **O-2.2**).

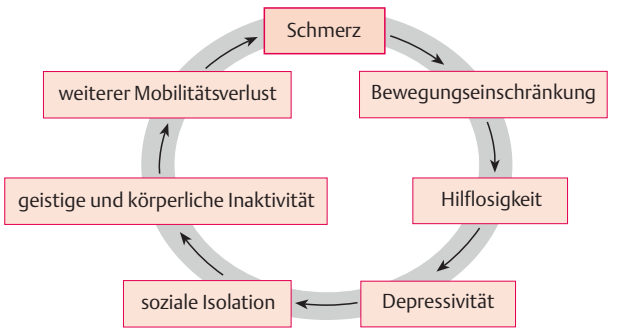
Eine **Schmerzchronifizierung** wird gefördert durch katastrophisierende Gedanken, sozialen Rückzug, Selbstüberforderung.

Schmerzbezogene Affekte, Schmerzverhalten und Krankheitsverarbeitung sind bedeutsam, da **chronische Schmerzen** oft als bedrohlich erlebt werden. Die Angst kann in einem **Circulus vitiosus** (Abb. **O-2.2**) zu vermehrter Muskelanspannung, weiterer Schmerzzunahme, Hilflosigkeit, Angst und Depressivität führen.

Durch das Schmerzgeschehen sind die Betroffenen in ihren Alltagstätigkeiten eingeschränkt, geben Hobbys auf und ziehen sich aus sozialen Kontakten zurück. Die Freude am Leben, Antrieb und Energie gehen verloren. Dies fördert negative Selbstbewertungen („Ich bin zu nichts mehr nütze."). Auch der Umgang mit dem Schmerz selbst spielt eine große Rolle bei der **Chronifizierung**. Menschen, die auf Schmerzen mit Hilflosigkeit und katastrophisierenden Gedanken reagieren, körperliche und soziale Aktivitäten unverhältnismäßig einschränken und den Schmerz zum Lebensmittelpunkt werden lassen, haben ein höheres Chronifizierungsrisiko. Andererseits kann auch eine Neigung zur Selbstüberforderung chronifizierend wirksam werden.

O-2.2

O-2.2 Circulus vitiosus bei Schmerzen



Einteilung: Chronischer Schmerz liegt als **Dauerschmerz** oder als **ständig wiederkehrender Schmerz** vor. Man unterscheidet nach dem Entstehungsort **somatische, viszerale, neuropathische Schmerzen** sowie **Kopf- und Gesichtsschmerzen. Spezifischen Schmerzen** liegt eine organische Grunderkrankung zu Grunde, **unspezifischen Schmerzen** nicht.

Einteilung: Chronischer Schmerz kann entweder als **Dauerschmerz** (z. B. Tumor-, Rückenschmerz) oder als **ständig wiederkehrender Schmerz** (z. B. Migräne) auftreten. Nach dem Entstehungsort lassen sich **somatische** Schmerzen (Haut, Muskeln, Gelenke), **viszerale** Schmerzen (Eingeweide), **neuropathische** Schmerzen (bei Nervenschäden, z. B. Polyneuropathien) sowie **Kopf- und Gesichtsschmerzen** unterscheiden. Des Weiteren kann eine Einteilung vorgenommen werden in **spezifische Schmerzen** bei organischer Grunderkrankung (z. B. bei einem Tumorleiden oder rheumatoider Arthritis) und **unspezifische Schmerzen**, denen keine klar definierte somatische Ursache mehr zu Grunde liegt, z. B. Fibromyalgie-Syndrom (S. 1442).

Diagnostik und Differenzialdiagnose:

Diagnostik und Differenzialdiagnose:

▶ Merke.

▶ Merke. Bei der Abklärung eines chronischen Schmerzgeschehens sollte zunächst immer nach **spezifischen organischen Ursachen** gefahndet werden.

Die Abklärung beinhaltet die **somatische Anamnese**, körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und Bildgebung.

Die Abklärung beinhaltet daher eine **umfassende somatische Anamnese**, eine genaue körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und ggf. bildgebende Verfahren sowie weitere technische Untersuchungen. Hiermit lassen sich spezifische Schmerzursachen erkennen und einer spezifischen Behandlung zuführen.

Die **Differenzialdiagnose** chronischer Schmerzen umfasst **psychosomatische und psychiatrische Komorbiditäten.** Eine erweiterte psychosoziale Anamnese ist bei allen Schmerzpatienten sinnvoll. Sie erfasst Auswirkungen auf Alltagsbewältigung, soziales Umfeld, psychisches Erleben.

Sofern sich mit diesem Vorgehen keine greifbare organische Ursache für die Beschwerden findet, muss **differenzialdiagnostisch** an psychosomatische und psychiatrische Komorbiditäten gedacht werden. In diesen Fällen ist eine **erweiterte psychosoziale Anamnese** unverzichtbar, wünschenswert ist sie bei allen chronischen Schmerzpatienten. Dabei wird nach **psychischen Komorbiditäten** gesucht, außerdem werden die Auswirkungen der Schmerzerkrankung auf die Bewältigung des Alltags, die Erwerbstätigkeit, das soziale Umfeld und das psychische Erleben des Patienten erhoben.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Das Führen eines **Schmerztagebuchs** als systematische Form der Selbstbeobachtung stellt eine Möglichkeit dar, dem Patienten zu helfen, schmerzmodulierende Faktoren zu erkennen und darauf zu reagieren.

Das Führen eines **Schmerztagebuchs** hilft dem Patienten schmerzmodulierende Faktoren zu erkennen.

Therapie: Die Behandlung **spezifischer chronischer Schmerzen** muss immer auch auf eine Kontrolle der Grunderkrankung abzielen.

Therapie: Kontrolle der Grunderkrankung bei **spezifischen chronischen Schmerzen.**

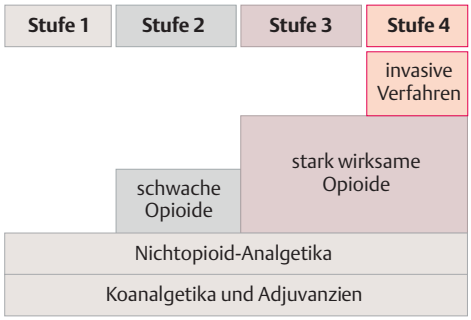
Beim **chronisch unspezifischen Schmerz** ist in der Regel ein **multidimensionaler Behandlungsansatz** notwendig, da ein rein somatischer Therapieansatz bei einem großen Anteil von chronisch Schmerzkranken keine ausreichende Wirkung zeigt. Daher kommt eine **Kombination** aus medikamentöser Therapie, nicht medikamentöser Therapie (z. B. Akupunktur, TENS), physikalischer Therapie (Krankengymnastik) und Schmerzpsychotherapie zur Anwendung.

Bei **chronisch unspezifischen Schmerzen** ist ein multidimensionaler Behandlungsansatz notwendig: **Kombination** aus medikamentöser, nicht medikamentöser und physikalischer Therapie und Schmerzpsychotherapie.

Die **medikamentöse Schmerzbehandlung** sollte sich am **WHO-Stufenschema** zur Behandlung für chronischen (Tumor-) Schmerz orientieren (Abb. **O-2.3**). Kernpunkte nach WHO-Empfehlung sind neben einer Auswahl der Medikamente nach dem oben genannten Stufenplan eine möglichst orale Applikation und die regelmäßige, nach einem zeitlichen Schema festgelegte Einnahme der Analgetika („to the clock"), um einen konstanten Blutspiegel zur Schmerzprophylaxe zu erzielen.

Die **medikamentöse Schmerzbehandlung** orientiert sich am **WHO-Stufenschema** (Abb. **O-2.3**). Die Analgetikaeinnahme sollte möglichst oral und „to the clock" erfolgen.

O-2.3 Modifiziertes WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie



Stufe 1: Nichtopioid-Analgetika, z. B. Metamizol, NSAR, Paracetamol, Coxibe.
Stufe 2: schwache, niedrigpotente Opioide, z. B. Tramadol, Codein, Tilidin (+ Naloxon).
Stufe 3: stark wirksame Opioide, z. B. Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Methadon oder Hydromorphon.
Stufe 4: weiterführende Behandlung, z. B. im Rahmen einer invasiven Schmerztherapie (z. B. neurodestruktive Verfahren).

(nach: Schulte am Esch J. et al.: Duale Reihe Anästhesie, Thieme; 2011)

O-2.3

Je nach Bedarf werden **adjuvante Medikamente** eingesetzt, die die Wirkung der Analgetika verstärken, alleine aber meist nicht oder nur wenig analgetisch wirksam sind (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, Neuroleptika oder Kortikosteroide).

Adjuvante Medikamente (z. B. trizyklische Antidepressiva) verstärken die Wirksamkeit von Analgetika.

Eine **schmerzpsychotherapeutische Mitbehandlung** kann sinnvoll sein bei persönlichen oder zwischenmenschlichen Konflikten, die mit der Schmerzsymptomatik einhergehen, bei Depressionen und Ängsten, bei ungünstiger Schmerzverarbeitung (z. B. ausgeprägtes Schonverhalten, Durchhaltestrategien, Gefühl der Hilf- und Hoffnungslosigkeit) und bei Medikamentenmissbrauch oder -abhängigkeit. **Ziel** einer schmerzpsychotherapeutischen Behandlung ist in erster Linie nicht die Schmerzfreiheit, sondern eine verbesserte Schmerzbewältigung, Minderung der schmerzbedingten Beeinträchtigungen und die Steigerung der Lebensqualität trotz eventuell weiter bestehender Schmerzen.

Eine **schmerzpsychotherapeutische Mitbehandlung** ist sinnvoll bei Konflikten, Depressionen und Ängsten, ungünstiger Schmerzverarbeitung und bei Medikamentenmissbrauch. **Ziel** ist eine verbesserte Schmerzbewältigung und Steigerung der Lebensqualität.

Alle **schmerzpsychotherapeutischen Behandlungsmethoden** bedürfen der aktiven Mitarbeit des Patienten. Mit Erfolg werden folgende Verfahren eingesetzt (Tab. **O-2.7**).

Schmerzpsychotherapeutische Behandlungsmethoden bedürfen der aktiven Mitarbeit des Patienten (Tab. **O-2.7**).

O-2.7 Schmerzpsychotherapeutische Behandlungsverfahren

kognitive Verhaltenstherapie	die Schmerzpatienten lernen, schmerzfördernde Gedanken abzubauen (positiver denken, kognitive Umstrukturierung), ihr Wohlbefinden zu steigern (Genusstraining), Alltagsbelastungen besser zu meistern (Stressbewältigung) und ihr Schmerzempfinden in den Hintergrund treten zu lassen (meditative und Vorstellungsübungen)
Hypnotherapie	die Hypnotherapie bedient sich der Hypnose als einer der ältesten schmerzpsychotherapeutischen Verfahren mit breiter Anwendungsmöglichkeit. In Trance können sowohl die Schmerzwahrnehmung und die damit verbundenen Gedanken und Gefühle verändert, als auch schmerzmitbedingende innere Konflikte bearbeitet werden
Entspannungsverfahren	die wichtigsten sind das autogene Training, die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson und das Biofeedback (S. 1426)
tiefenpsychologisch orientierte Therapie	diese Therapie strebt das Verstehen, die emotionale Verarbeitung und die Auflösung innerer bzw. zwischenmenschlicher Konflikte an, die mit dem Schmerzerleben verknüpft sind
systemische Paar- und Familientherapie	diese versucht, dysfunktionale Interaktionen zwischen den beteiligten Personen zu ändern

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.5.1 Fibromyalgie-Syndrom

▶ Definition.

▶ Definition. Als prägnantestes Beispiel chronischer Schmerzsyndrome kann das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) gesehen werden. Dabei handelt es sich um eine den gesamten Bewegungsapparat betreffende, schwer zu beeinflussende chronische Schmerzerkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft (ca. 95 %) und meist um die Menopause herum auftritt.

Ätiopathogenese: Das FMS hat eine multifaktorielle **biopsychosoziale Genese.** Diskutiert werden eine zentrale Schmerzverarbeitungsstörung, eine genetische Prädisposition, eine autonome Dysbalance, eine neuroendokrine Störung und eine **depressive Somatisierung**.

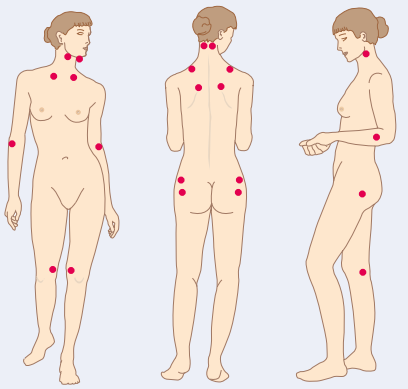
Ätiopathogenese: Das FMS entwickelt sich meist schleichend mit einer allmählichen Schmerzausbreitung über viele Jahre, gelegentlich tritt es jedoch auch rasch nach Unfällen oder Verletzungen auf (posttraumatisch). Eine **multifaktorielle biopsychosoziale Genese** der Erkrankung gilt mittlerweile als wahrscheinlich, es herrschen allerdings noch große Unklarheiten in Bezug auf die Ätiopathogenese. Auf somatischer Seite werden eine zentrale Schmerzverarbeitungsstörung („generalisierte Allodynie"), eine genetische Prädisposition, eine autonome Dysbalance und neuroendokrine Störungen diskutiert. Ein eher psychotherapeutischer Ansatz sieht die Erkrankung in engem Zusammenhang mit dem Prozess der **depressiven Somatisierung**. Dabei führt ein biografisch früher depressiver Konflikt beim Fehlen eines positiv wohlwollenden Gegenübers zu unerfüllbaren Wiedergutmachungswünschen. Die daraus zwingend resultierende Enttäuschung wird oft in einem Circulus vitiosus mit einer immer höheren Leistungsbereitschaft und einer altruistischen Grundhaltung kompensiert, was auf Dauer zu noch größerer Enttäuschung, Erschöpfung und Burn-out führen kann. Geringfügige Auslösesituationen reichen dann oft zum Symptomausbruch.

Klinik: Die Patienten klagen über Schmerzen, die sich an Sehnen-Muskel-Übergängen in Form besonders druckschmerzempfindlicher Stellen bemerkbar machen. Typisch sind mindestens 11 von 18 sog. **„Tenderpoints"** (Tab. **O-2.8**).

Klinik: Die Patienten klagen über Schmerzen am gesamten Bewegungsapparat und weisen eine generalisierte Hyperalgesie auf, die sich an Sehnen-Muskel-Übergängen in Form von besonders druckschmerzempfindlichen Stellen, den sog. **„Tenderpoints"**, bemerkbar macht. Sehr oft klagen die Patienten zusätzlich über multiple funktionelle Beschwerden (Tab. **O-2.8**).

O-2.8 Lokalisation der „Tenderpoints" und häufige Begleitsymptome beim FMS (Auswahl)

Symptom	Häufigkeit
Schlafstörungen	90 %
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verminderte Leistungsfähigkeit	90 %
depressive Stimmung, Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit	50 %
Kopfschmerzen, Migräne	40 %
Kälteempfindlichkeit	40 %
Magen-Darm-Probleme, Übelkeit	30 %
funktionelle Herzbeschwerden, Schmerzen der Brustwand	häufig
Schwellungsgefühl an Händen und Füßen	häufig
Parästhesien an Händen und Füßen	gelegentlich
Globusgefühl	gelegentlich
Reizblase, Pollakisurie	gelegentlich
Schwindel	selten
Tinnitus	selten



Die Lebenszeitprävalenz für **psychische Komorbiditäten** ist beim FMS erhöht. Dies bedingt eine schlechtere Krankheitsbewältigung und ein hohes Inanspruchnahmeverhalten.

Psychische Komorbiditäten lassen sich beim FMS vermehrt nachweisen: So liegt die Lebenszeitprävalenz für eine depressive Störung bei 64 %, für eine Angst- und Panikstörung bei 33 % und für eine Somatisierungstörung bei 21 %. Dies ist von besonderer Bedeutung, weil FMS-Patienten mit psychischen Komorbiditäten eine schlechtere Krankheitsbewältigung und eine erhöhte Inanspruchnahme des medizinischen Systems zeigen sowie von Ärzten in der Interaktion eher als schwierig erlebt werden.

Diagnostik: Die Diagnosestellung erfolgt nach den **Klassifikationskriterien** des American College of Rheumatology.

Diagnostik: Die Diagnosestellung erfolgt anhand von typischer Anamnese und Klinik und ist seit 1990 durch die **Klassifikationskriterien** des American College of Rheumatology vereinheitlicht. Dazu zählen:

- Spontanschmerzen seit ≥ 3 Monaten
- Achsenskelett betroffen
- rechte und linke Körperhälfte ober- und unterhalb der Taille betroffen
- mindestens 11 von 18 Tenderpoints positiv (Abb. in Tab. **O-2.8**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Im Jahr 2010 wurde vom American College of Rheumatology eine revidierte Fassung an weiter gefassten **Diagnosekriterien** für das Fibromyalgiesyndrom herausgegeben. Diese setzt nach wie vor ausgedehnte Schmerzen in mehreren Körperquadranten voraus („widespread pain index, wpi"), bezieht zusätzlich aber auch die Symptomschwere (symptom severity score, sss) mit ein und ermöglicht die Diagnosestellung nun auch ohne Untersuchung der Tenderpoints.

Therapie: Da es bislang keine Heilung für die Erkrankung gibt, zielt die Behandlung auf eine **Linderung der Symptome** ab, die oft jedoch nur in begrenztem Umfang möglich ist. Zum Einsatz kommt eine **multimodale symptomorientierte**, individuell auf den Patienten zurechtgeschnittene **Therapie**. Details hierzu sind in der 2008 veröffentlichten evidenzbasierten S 3-Leitlinie zum FMS nachzulesen. Als Basistherapie werden folgende Therapieoptionen einzeln oder auch in Kombination empfohlen:

- Patientenschulung, kognitive-verhaltenstherapeutische Therapie und operante Schmerztherapie
- an individuelles Leistungsvermögen angepasstes aerobes Ausdauertraining (z. B. Schwimmen, Radfahren, Walken)
- medikamentöse antidepressive Therapie: Amitriptylin 25–50 mg/d
- Diagnostik und Behandlung komorbider körperlicher Erkrankungen und seelischer Störungen.

Bestehen nach 6-monatiger Basistherapie weiter relevante Beeinträchtigungen von Alltagsfunktionen, sollte immer eine multimodale Therapie erfolgen, bei der eine medizinische Trainingstherapie obligat mit psychotherapeutischen Verfahren kombiniert wird. In der Langzeitbetreuung sind nach den Prinzipien der psychosomatischen Grundversorgung, Selbstverantwortung und Eigenaktivität der betroffenen Patienten zu stärken. Die Patienten sollten bei der Planung eines individualisierten Behandlungsprogramms im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung einbezogen werden.
Wie bei allen chronischen Schmerzsyndromen liegt auch beim FMS das primäre Ziel in der Verbesserung von Krankheitsbewältigung, Funktionalität, Selbstwirksamkeit und Aktivierung von Ressourcen.

Therapie: Eine Heilung des FMS ist nicht möglich, eine **Symptomlinderung** wird angestrebt. Ziel ist eine Verbesserung von Krankheitsbewältigung, Funktionalität, Selbstwirksamkeit und eine Ressourcenaktivierung.

Verlauf: Der Verlauf des FMS ist chronisch und therapeutisch nur schwer beeinflussbar. Häufig sind die Symptome jedoch über viele Jahre sehr stabil. FMS-Patienten weisen gegenüber Patienten mit entzündlichen Rheumaerkrankungen eine signifikant herabgesetzte Lebensqualität sowie eine stärkere Ausprägung der affektiven Schmerzkomponente auf und fühlen sich durch ihre Erkrankung in der Alltagsbewältigung oft stark beeinträchtigt.

Verlauf: Das FMS ist therapeutisch nur schwer beeinflussbar. FMS-Patientinnen weisen eine herabgesetzte Lebensqualität und eine starke affektive Schmerzkomponente auf.

► Klinischer Fall. Als die 52-jährige, verheiratete Frau S. sich erstmals in der Rheumaambulanz vorstellte, berichtete sie über Schmerzen am gesamten Körper, die vor 10 Jahren im Bereich von Rücken und Schultern begonnen und sich allmählich generalisiert hätten. Zusätzlich war sie durch Schlafstörungen und Abgeschlagenheit beeinträchtigt. Im Lauf der Jahre hatte sie wegen der einzelnen Beschwerden viele Fachärzte aufgesucht, ohne dass eine richtungweisende Diagnose gestellt werden konnte. Die Beschwerden führten zu einem zunehmenden Rückzug aus ihrem Sozialleben. Eine erweiterte biografische und psychosoziale Anamnese ergab, dass die Patientin als Älteste von sieben Kindern schon früh bei der Haushaltsführung und der Versorgung der jüngeren Geschwister mithelfen musste. Zeiten der Muße gab es wenig und auch Krankheit führte kaum zu Schonung. Später versuchte sie, als Hausfrau und Mutter perfekt zu sein, nahm die eigene Verausgabung aber zunächst nicht wahr.
In unserer Ambulanz ließ sich eine entzündlich rheumatische Erkrankung mittels Labor, Röntgen und Skelettszintigrafie ausschließen, auch für andere organische Ursachen ergab sich kein Anhalt. Hingegen waren bei der Untersuchung 15 von 18 Tenderpoints massiv schmerzempfindlich, was in Zusammenschau mit der typischen Anamnese zur Diagnose eines Fibromyalgie-Syndroms führte.
An Behandlungsmaßnahmen wurde mit der Patientin neben der Einnahme von Amitriptylin und regelmäßigem Schwimmen die Teilnahme an einer integrierten Gruppentherapie für Fibromyalgiepatienten besprochen. Während der Gruppentherapie erkannte die Patientin, dass sie aus einem biografisch erlernten Muster heraus bemüht war, es immer allen recht zu machen und sie dabei die eigenen Grenzen missachtete. Sie begann, auf einen rücksichtsvolleren Umgang mit sich selbst zu achten und konnte von ihrer Familie Hilfe bei der Hausarbeit einfordern. Zwar blieben die Schmerzen bestehen, insgesamt fand die Patientin jedoch zu einem besseren Umgang mit der Erkrankung und lernte, mit den Schmerzen zu leben.

► Klinischer Fall.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.6 Der suizidale Patient

Ch. Nikendei, W. Herzog

► Definition.

► Definition. **Suizidalität** ist die Summe aller Denk- und Verhaltensweisen von Menschen oder Gruppen von Menschen, die in Gedanken, durch aktives Handeln, Handelnlassen oder passives Unterlassen den eigenen Tod anstreben bzw. als mögliches Ergebnis einer Handlung in Kauf nehmen. Während der **Suizid** die absichtliche Selbstschädigung mit letalem Ausgang aus einem Vorsatz heraus beschreibt, ist ein **Suizidversuch** eine absichtliche Selbstschädigung mit dem (häufig subjektiven) Ziel und der Möglichkeit des tödlichen Ausgangs, auch wenn das Arrangement der Suizidhandlung von außen betrachtet nicht zum Tod führen kann.

Epidemiologie: Suizide gehören in europäischen Ländern und in den USA zu den 10 häufigsten Todesursachen.

Epidemiologie: Suizide gehören in europäischen Ländern und in den USA zu den 10 häufigsten Todesursachen. In der BRD finden ca. 11 000 Suizide pro Jahr statt. Das Verhältnis Suizid zu Suizidversuch beträgt dabei 1 : 10–20. Suizidgedanken finden sich bei 14–20 % der Allgemeinbevölkerung. Suizide sind bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen, während Frauen 2- bis 3-mal so häufig Suizidversuche begehen.

Suizidmethoden: Die am häufigsten verwandten Suizidmethoden sind **Erhängen, Erdrosseln** und **Schlafmittelvergiftung.**

Suizidmethoden: Die am häufigsten verwandten Suizidmethoden sind **Erhängen, Erdrosseln** und **Schlafmittelvergiftung**. Männer bevorzugen dabei eher **„harte" Suizidmethoden** (z. B. Erhängen, Erschießen, Sturz von großer Höhe und Eisenbahnsuizide), während Frauen sogenannte **„weiche" Methoden** (z. B. Überdosierung von Medikamenten) favorisieren.

► Merke.

► Merke. Die Wahl einer weniger harten Suizidmethode und eine im Vorfeld mögliche – mehr oder weniger offensichtliche – Ankündigung des Suizids (appellative Komponente) erhöhen die Möglichkeit einer lebensrettenden Behandlung, dürfen jedoch keinesfalls über die Ernsthaftigkeit der Suizidabsichten hinwegtäuschen.

Risikofaktoren: 90 % der Suizidenten leiden unter **psychischen Störungen.** Ein Drittel der Personen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte begehen einen erneuten Suizidversuch, 10 % suizidieren sich erfolgreich innerhalb der folgenden 10 Jahre.

Risikofaktoren: 90 % der Suizidenten leiden unter **psychischen Störungen** (Depression 40–60 %, Schizophrenien 10 %, Alkoholabhängigkeit 20 %). Ein Drittel der Personen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte begehen einen erneuten Suizidversuch, 10 % suizidieren sich erfolgreich innerhalb der folgenden 10 Jahre.
Besonders suizidgefährdet sind darüber hinaus **isolierte, alte und einsame Menschen**, Personen mit **chronischen oder unheilbaren Erkrankungen, Personen** mit **familiären Spannungen, Lebens- und Ehekrisen**, insbesondere bei Partnerschaftsproblemen und Partnerverlust und **Jugendliche in Pubertätskrisen**. Eine protektive Wirkung scheint die (akzeptierte) Sorge für andere zu haben; so sind z. B. Menschen, die für ein Kind zu sorgen haben, weniger gefährdet.

Psychopathologie: Psychodynamisch gesehen stehen lebensgeschichtlich zu verstehende Verschmelzungswünsche, eine Abwehr übergroßer Nähewünsche, der Verlust wichtiger Objekte oder Kränkungen mit einer Labilisierung des Selbstwertgefühls im Vordergrund.

Diagnostik: Suizidanamnese. Themen sind die aktuelle Suizidalität, eigene frühere Suizidgedanken oder Suizidversuche und deren Bewältigung sowie die Suizidalität in der Familie des Betroffenen. Der depressive Patient ist zumeist dankbar und erleichtert, wenn man ihn auf seine Suizidgedanken anspricht (Tab. **O-2.9**).

Psychopathologie: Psychodynamisch gesehen stehen lebensgeschichtlich zu verstehende Verschmelzungswünsche, eine Abwehr übergroßer Nähewünsche, der Verlust wichtiger Objekte oder Kränkungen mit einer Labilisierung des Selbstwertgefühls im Vordergrund. Die **Motive** für einen Suizid sind vielfältig, vom Hilferuf und dem Wunsch nach Veränderung im Leben über den Wunsch nach Ruhe, Ablösung und Trennung, bis hin zur Manipulation anderer und wütenden Rache.

Diagnostik: Themen der **Suizidanamnese** sind die aktuelle Suizidalität, eigene frühere Suizidgedanken, (passive) Wünsche „nicht mehr da zu sein" oder Suizidversuche und deren Bewältigung sowie die Suizidalität in der Familie des Betroffenen. Der depressive Patient ist zumeist dankbar und erleichtert, wenn man ihn auf seine Suizidgedanken anspricht. Wichtige Fragen zur Abschätzung der Suizidalität sind in Tab. **O-2.9** zusammengefasst. Neben der Anamnese sollten eine körperliche Untersuchung, die Erfassung der Herz-Kreislauf-Parameter und des Bewusstseinszustandes erfolgen und eine Labordiagnostik inklusive Drogenscreening im Urin und Serum durchgeführt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

O-2.9 Fragen zur Abschätzung der Suizidalität (nach Pöldinger)

- Drängten sich die Suizidgedanken und Selbstvernichtungsphantasien auf und war es schwer an etwas anderes zu denken?
- Wurden bereits Vorbereitungen getroffen, spezielle Pläne gemacht?
- Wurde bereits im Vorfeld einmal ein Suizidversuch begangen (geplant oder impulsiv, allein oder in Anwesenheit anderer Personen, mit sichergestellter oder zufälliger rechtzeitiger Entdeckung)?
- Gibt es im Bekannten- oder Familienkreis Personen, die versucht haben, sich zu suizidieren?
- Gibt es eine aktuelle Krisensituation? Wird die persönliche Situation für hoffnungs- und aussichtslos und belastend gehalten?
- Gibt es Gegenvorstellungen (positive Alternativen), Hobbys, Interessensgebiete, tragfähige soziale Kontakte?
- Sind soziale Sicherungen vorhanden oder gibt es momentan deutlich weniger mitmenschliche Kontakte als früher?
- Gibt es religiöse Bindungen oder eine Verwurzelung in einer weltanschaulichen Gemeinschaft?
- Besteht ein Einfluss von Alkohol oder Drogen?

O-2.9

Therapie und Prophylaxe: Generelle **Therapieprinzipien** bei der Behandlung der Suizidalität sind:

- Behandlung der Grunderkrankung: Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand, Entgiftung bei Intoxikationen (Miteinbezug der Giftnotrufzentrale!), Psychopharmaka bei Psychosen, Suchtbehandlung usw.
- KrisenInterventionsstrategien.

Psychopharmaka haben in der **Akutsituation** zwei Indikationen: zur Behandlung der Grundkrankheit und zur Bekämpfung der fortbestehenden Suizidgefahr. Zum Einsatz kommen dämpfende Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), die ggf. mit Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam) kombiniert werden.

Therapie und Prophylaxe: Generelle **Therapieprinzipien** sind:
- Behandlung der Grunderkrankung: z. B. Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand, Entgiftung bei Intoxikationen
- KrisenInterventionsstrategien.

Psychopharmaka haben in der **Akutsituation** zwei Indikationen: zur Behandlung der Grundkrankheit und zur Bekämpfung der fortbestehender Suizidgefahr.

▶ **Merke.** Menschen mit akuter Suizidalität müssen – evtl. auch gegen den eigenen Willen (Zwangseinweisung) – auf der Grundlage des öffentlich-rechtlichen Unterbringungsgesetzes auf einer beschützenden (geschlossenen) Station untergebracht werden (Tab. **O-2.10**).

▶ Merke.

O-2.10 Sofortige Klinikeinweisung bei Suizidalität bei

- eingeschränkter Steuerungsfähigkeit
- verminderter Absprachefähigkeit
- unzureichender emotionaler Mitteilungsfähigkeit
- Fehlen von Schutzpersonen
- Unfähigkeit, Schutzpersonen um Hilfe zu bitten
- Drogenkonsum (Enthemmung)

O-2.10

Ein **rascher Beginn** der Krisenintervention ist von besonderer Bedeutung, da Suizidpatienten häufig nur unmittelbar um den akuten Konflikt herum für eine solche offen sind. Der Arzt sollte im Rahmen der Krisenintervention empathisches Verständnis für die empfundene Ausweglosigkeit zeigen bei gleichzeitiger Entschlossenheit, eine Selbsttötung nicht zuzulassen.

Zudem sollte im Rahmen der Krisenintervention die Indikation für weitere Therapieschritte in Form von Gesprächs- und Kontaktangeboten sowie der Einbeziehung wichtiger Bezugspersonen überprüft werden.

Die weiterführende Behandlung ist von der Grunderkrankung abhängig (z. B. stationäre oder ambulante Psychotherapie, Psychopharmakologische Therapie, Familientherapie). Zentrales **Ziel** ist der Versuch, **Kontakte und Sinngebung** zu vermitteln. Bei internistisch erkrankten Patienten mit Suizidabsichten ist in Absprache mit einem Psychiater die Priorität internistischer und psychiatrischer Behandlungsschritte kooperativ abzusprechen.

Suizidpatienten sind häufig nur unmittelbar um den akuten Konflikt herum für eine Krisenintervention offen. Daher ist ein **rascher Beginn** der Krisenintervention von besonderer Bedeutung.

Zentrales **Ziel** ist der Versuch, **Kontakte und Sinngebung** zu vermitteln.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

► Merke. Suizidgefährdete sprechen viel häufiger, als man vermuten möchte, vor der Tat über ihre Absicht, allerdings häufig in verschlüsselter Form und ohne Nachdruck: 50 % der Suizidenten suchen innerhalb des letzten Monats vor der Suizidhandlung einen Arzt auf, 25 % innerhalb der letzten Woche, s. auch Tab. **O-2.11**.

O-2.11 Verhaltensregeln und häufige therapeutische Fehler im Umgang mit suizidgefährdeten Patienten

worauf ein Arzt achten sollte	häufige therapeutische Fehler
▪ Suizidgedanken müssen immer hinterfragt und ernst genommen werden. ▪ Auch demonstrative Suizidversuche sind unbedingt ernst zu nehmen (subjektive Tötungsabsicht). ▪ Unbedingt auf verschlüsselte Andeutungen von Seiten des Patienten achten. ▪ Wenn möglich, sollten Familienmitglieder des Betroffenen als Verbündete für den Patienten gewonnen werden. ▪ Vorsicht ist geboten, wenn ein Suizidgefährdeter keinen neuen Termin vereinbaren möchte. ▪ Misstrauen ist bei allen Unfällen geboten, hinter denen sich ein Suizidversuch verbergen könnte. ▪ Rückmeldungen vom Pflegepersonal bzw. therapeutischen Team einholen.	▪ Erhebung einer mangelhaften Suizidanamnese. ▪ Ein anfänglich abweisendes Verhalten des Patienten wird persönlich genommen. ▪ Bagatellisierungstendenzen des Patienten werden vom Therapeuten mitgemacht (Abwehr). ▪ Therapeut und Patient begeben sich zu schnell auf die Suche nach positiven Veränderungsmöglichkeiten (Abwehr in Form von Entfernung des auslösenden Konflikts). ▪ Der Arzt übersieht Trennungsängste des Patienten, z. B. bei Stationswechsel und Entlassung. ▪ Dem Suizidgefährdeten werden Medikamente in größeren Dosen verschrieben. ▪ Dem Patienten werden keine weiterführenden Hilfsmöglichkeiten vermittelt oder mitgeteilt wie Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen, Angebote des Arbeitsamts, Schuldnerberatung etc.

Eine qualitativ hochwertige **Prophylaxe** ergibt sich aus der richtigen Beurteilung der Suizidalität, wobei vorausgegangene Suizidversuche und die Häufung von Suiziden in der eigenen Familie ein ernster Hinweis auf eine **erhöhte Suizidgefährdung** sind.

2.7 Der Patient in der Onkologie

M. Keller

► Definition. **Psychoonkologie** befasst sich mit den psychischen und sozialen Auswirkungen von Krebserkrankungen auf betroffene Patienten, deren Familie und nahe Bezugspersonen sowie auf Professionelle, d. h. Ärzte und Pflegekräfte. Sie hat zum Ziel, die psychosozialen Folgen der Tumorerkrankung und Behandlung bestmöglich zu verringern und die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen zu erhalten.

Ätiologische Konzepte: Es gibt keine „Krebspersönlichkeit". Vorstellungen über Schuld und Bestrafung spielen ungeachtet der wissenschaftlichen Evidenz in den subjektiven Krankheitstheorien vieler Patienten eine Rolle.

Ätiologische Konzepte: Krebspatienten unterscheiden sich in ihrer psychischen Konstitution a priori nicht von Gesunden. Psychosoziale Belastungen und Störungen sind reaktiv als Folge von Tumorerkrankung und -behandlung anzusehen. Es gibt **keine „Krebspersönlichkeit"**. Vorstellungen über Schuld und Bestrafung spielen ungeachtet der wissenschaftlichen Evidenz in den subjektiven Krankheitstheorien vieler Patienten eine Rolle. Sie sind als subjektive Wirklichkeit der Patienten zu respektieren. Ihre Kenntnis eröffnet dem Arzt den Zugang zum psychischen Krankheitserleben, die für die therapeutische Bearbeitung genutzt werden kann.

Psychisches Erleben einer Tumorerkrankung:
- existenzielle Bedrohung und Verunsicherung
- ausgeprägte Belastung als Folge der Tumorbehandlung
- anhaltende Ungewissheit.

Psychisches Erleben einer Tumorerkrankung: Folgende spezifische **Merkmale** von Tumorerkrankungen sind für das **subjektive Erleben** der Patienten bedeutsam:
- existenzielle Bedrohung und Verunsicherung durch eine potenziell lebensbedrohliche Krankheit
- ausgeprägte Belastung als Folge der Tumorbehandlung mit passageren oder irreversiblen Beschwerden, funktioneller Beeinträchtigung und Auswirkungen auf alle Lebensbereiche
- anhaltende Ungewissheit angesichts eines kaum vorhersagbaren Krankheitsverlaufs, auch bei günstiger Prognose.

Phasen des Krankheitserlebens: s. Tab. **O-2.12**.

Das Krankheitserleben ist durch drei **Phasen** gekennzeichnet (Tab. **O-2.12**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

O-2.12 Phasen des Krankheitserlebens

Phase	Verlauf
Diagnoseschock	Initiale Reaktion auf die Tumordiagnose, die zumeist als „Todesurteil" aufgefasst wird. Charakteristisch ist eine Blockade des Denkens und Fühlens, die als Erstarrung oder Betäubung erlebt wird. Vorübergehend können dissoziative Phänomene auftreten. Bei Aufklärungsgesprächen ist die kognitive Einschränkung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit zu berücksichtigen. Diese Phase dauert wenige Stunden bis Tage.
initiale Krankheitsverarbeitung	Phase der emotionalen Labilität. Ausgeprägte Stimmungsschwankungen zwischen Euphorie und abgrundtiefer Verzweiflung sind Epiphänomene der initialen Auseinandersetzung und zumeist adaptiv. Diese Phase dauert wenige Wochen.
schrittweise Integration der Krankheitserfahrung	Schrittweise Integration der Krankheitserfahrung in die eigene Lebensgeschichte, psychische Stabilisierung mit dem Wiedergewinn von Zuversicht, Selbstwert und Zukunftsperspektiven. Diese Phase zeigt eine ausgeprägte zeitliche Variabilität von Wochen bis Jahren.

Krankheits- und behandlungsbedingte Belastungen: Zu den spezifischen Belastungen im Kontext der Tumorbehandlung zählen **Angst** bzw. **Panikattacken** während diagnostischer (CT, MRT) und therapeutischer Maßnahmen (Strahlentherapie, besonders mit Kopfmaske) sowie übersteigerte **Übelkeit** und **Erbrechen** nach oder vor der Chemotherapie (antizipatorisch). Diese situativen psychischen Störungen sprechen gut auf Tranquilizer an. Auch Verfahren wie PMR (S. 1426), autogenes Training (S. 1426) und Hypnotherapie (s. Tab. **O-2.7**) sind wirksam. **Medikamentös induzierte psychische Störungen** können als Nebenwirkung einiger antitumoral wirksamer Medikamente auftreten (z. B. Depressionen, Angst, Panikattacken als Folge von Kortikosteroiden, neueren Antikörpern und Tyrosinkinaseinhibitoren, Interferon-α). Häufig ist eine antidepressive Medikation indiziert und wirksam.

Krankheits- und behandlungsbedingte Belastungen: Hierzu zählen beispielsweise **Angst bzw. Panikattacken** während diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, übersteigerte **Übelkeit** und **Erbrechen** nach oder vor Chemotherapie. Diese Störungen sprechen gut auf Tranquilizer an.

Während belastender Therapiephasen (z. B. Chemotherapie) wird das seelische Erleben vorrangig vom körperlichen Befinden geprägt; eine depressive Stimmungslage kann sich schlagartig parallel zu körperlichem Befinden und Leistungskraft verbessern. Diagnostisch ist ausschlaggebend, solche behandlungsassoziierten vorübergehenden Phasen depressiver Verstimmtheit oder verstärkter Ängstlichkeit von einer krankheitswertigen Anpassungsstörung zu unterscheiden. Ausschlaggebend ist hierbei der zeitliche Verlauf und die subjektive Bewertung durch den Patienten.

Während belastender Therapiephasen (z. B. Chemotherapie) wird das seelische Erleben vorrangig vom körperlichen Befinden geprägt.

► Merke. Anders als Patienten mit psychischen Störungen wirken Tumorpatienten nach außen hin zumeist gefasst und ruhig, ungeachtet heftiger seelischer Irritationen. „Stumme Krisen" sind häufig und bleiben oft unerkannt und unbehandelt. Ein aktiv explorierendes Vorgehen ist unerlässlich, um das seelische Befinden von Tumorpatienten zu eruieren.

► Merke.

Krankheitswertige psychische Störungen: In mehr als der Hälfte der Fälle werden **depressive Störungen**, vor allem leichter und mittelgradiger Ausprägung, nicht zutreffend diagnostiziert, verursachen jedoch vermeidbares Leiden. Da Symptome der Depression durch die Tumorerkrankung maskiert werden können, sollten weniger somatisch-vegetative Symptome, sondern Verlust von Interesse und Selbstwert, Schuldgefühle, innere Unruhe, Ängste und sozialer Rückzug diagnostisch bewertet werden. Je nach Schwere der Symptomatik und Veränderung im zeitlichen Verlauf ist eine **supportive, psychodynamische oder kognitive Psychotherapie** mit einer **antidepressiven Medikation**zu kombinieren (S. 1429).

Krankheitswertige psychische Störungen: In > 50 % der Fälle werden **depressive Störungen**, vor allem leichter und mittelgradiger Ausprägung nicht zutreffend diagnostiziert, verursachen jedoch vermeidbares Leiden. Je nach Schwere der Symptomatik ist eine **supportive, psychodynamische oder kognitive Psychotherapie** mit einer **antidepressiven Medikation** zu kombinieren.

Jede psychische Störung, insbesondere **neu aufgetretene Angstzustände bzw. Panikattacken,** sollten immer an einen **ZNS-Befall** (Primärtumor, ZNS-Metastasen) denken lassen. Auch **Hyperkalzämien**, häufig bei ausgedehnter ossärer Metastasierung, und weitere Elektrolyt- und metabolische Störungen können eine psychische Störung verursachen; sie sind differenzialdiagnostisch abzuklären und angemessen zu behandeln. **Prämorbide psychische Erkrankungen** (z. B. Depression, Panikattacken bzw. generalisierte Angststörung) können infolge der Tumorerkrankung exazerbieren, aber auch zu einer deutlichen Besserung kommen.

Prämorbide psychische Erkrankungen (z. B. Depression) können infolge der Tumorerkrankung exazerbieren.

Therapeutische Interventionen: Unverzichtbare Basis aller psychosozialen Maßnahmen ist eine **angemessene Begleitung** durch die behandelnden Ärzte. Besondere Bedeutung hat die kontinuierliche Aufklärung – orientiert am aktuellen Bedürfnis des Patienten – innerhalb einer tragfähigen Arzt-Patient-Beziehung, die nicht durch Interventionen von Psychologen oder Psychosomatikern zu ersetzen ist. **Krisenintervention, supportive** und **symptomorientierte Therapie** sind in vielen Fällen von vorübergehenden Belastungsreaktionen wirksam und ausreichend. Je nach Ausprä-

Therapeutische Interventionen: Psychosoziale Maßnahmen, **Krisenintervention und supportive Therapie** sind in vielen Fällen von vorübergehenden Belastungsreaktionen wirksam und ausreichend.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

gung und Dauer der psychischen Symptomatik ist ergänzend eine medikamentöse Behandlung (meist mit Antidepressiva) indiziert.

Der **Zugang zum psychischen Krankheitserleben** von Tumorpatienten eröffnet sich am besten anhand subjektiver Theorien zu Krankheitsentstehung und Verlauf. Damit lässt sich diagnostisch auch das jeweilige Ausmaß an **Verleugnung** (die sich zumeist nicht auf die Erkrankung an sich, sondern auf die subjektive Bedeutung oder die Prognose bezieht) eruieren. Prinzipiell gilt, dass das jeweilige Maß an Verleugnung, das ein Patient zum Ausdruck bringt, registriert und respektiert und nicht infrage gestellt werden sollte. Seltene Ausnahmen stellen selbstschädigendes Verhalten und Compliance-Probleme dar.

Der **Zugang zum psychischen Krankheitserleben** von Tumorpatienten eröffnet sich am besten anhand subjektiver Theorien zu Krankheitsentstehung und Verlauf. Damit lässt sich diagnostisch auch das jeweilige Ausmaß an **Verleugnung** eruieren.

Eine längerfristige **psychotherapeutische Behandlung** ist bei prämorbiden psychischen Störungen, in progredienten Stadien der Tumorerkrankung und in den Fällen erforderlich, bei denen belastende Lebensereignisse oder Konflikte durch die Tumorerkrankung aktualisiert werden.

Längerfristige **psychotherapeutische Behandlung:** bei belastenden Lebensereignissen oder Konflikten, die durch die Tumorerkrankung aktualisiert werden.

Psychotherapeutische Verfahren sind effektiv bei hoch belasteten Patienten mit psychischen bzw. Anpassungsstörungen. Während zeitlich limitierte Interventionen (Umfang 4–12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten bei günstigem Krankheitsverlauf wirksam und ausreichend sind, ist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien häufig eine kontinuierliche supportive Begleitung der Patienten erforderlich, um die zunehmenden Belastungen und Verschlechterung des gesundheitlichen Befindens abzufedern. Gleichzeitig ist nicht zu übersehen, dass auch angesichts begrenzter Lebensperspektiven Patienten zu tief greifenden Veränderungen und Entwicklungen in der Lage sind.

Psychotherapeutische Verfahren sind effektiv bei hoch belasteten Patienten mit psychischen bzw. Anpassungsstörungen.

Da nahe **Angehörige** von Krebspatienten häufig in vergleichbarem Ausmaß wie die Patienten selbst belastet sind und häufig unter vegetativen und psychischen Beschwerden leiden, **werden** sie **zunehmend in die Betreuung und Therapie miteinbezogen.** Dies gilt auch für Kinder aller Altersstufen. Entscheidend für die Akzeptanz ist ein ressourcenorientierter Ansatz, der die Fähigkeiten und Leistung des Familiensystems betont und ihre Bedürfnisse berücksichtigt. Ein konfliktorientiertes Vorgehen ist nur selten indiziert. Familiengespräche erleichtern die offene Kommunikation über „schwierige" Themen und Emotionen und führen zu spürbarer Entlastung.

Da nahe **Angehörige** von Krebspatienten häufig im selben Ausmaß belastet sind wie Patienten selber und eine hohe Ausprägung vegetativer und psychischer Beschwerden äußern, werden sie zunehmend **in die Betreuung und Therapie miteinbezogen.** Auch Kinder sind Angehörige!

Teamorientierte Interventionen wie etwa kasuistische Besprechungen, Training kommunikativer Kompetenz und fallorientierte Einzelberatung **von pflegenden und ärztlichen Mitarbeitern** in onkologischen Bereichen sind zur Belastungsreduktion und Förderung der psychosozialen Kompetenz **unerlässlich** und sollten Bestandteil aller klinischen Bereiche sein, in denen Tumorpatienten behandelt werden.

Teamorientierte Interventionen sind zur **Belastungsreduktion** von **pflegenden und ärztlichen Mitarbeitern** in onkologischen Bereichen **unerlässlich**.

2.8 Der Patient in der Kardiologie

Th. Müller-Tasch

Depressive Störungen sind am besten in ihrem Einfluss auf Herzerkrankungen untersucht. Etwa ein Drittel aller Patienten zeigt in den ersten Wochen **nach einem Myokardinfarkt** eine klinisch relevante **depressive Symptomatik**. Mittel- und langfristig leiden ca. 20 % der Patienten mit einer KHK oder chronischen Herzinsuffizienz unter einer depressiven Erkrankung, was das Risiko für weitere kardiale Ereignisse und Mortalität deutlich erhöht. Das Risiko für die Entwicklung einer **KHK** oder **Herzinsuffizienz** steigt bei Vorliegen depressiver Syndrome.

Etwa ein Drittel aller Patienten zeigt in den ersten Wochen **nach Myokardinfarkt** eine klinisch relevante **depressive Symptomatik.** Umgekehrt ist das Risiko für die Entwicklung einer **KHK** oder **Herzinsuffizienz** bei Vorliegen depressiver Syndrome deutlich erhöht.

► Merke. Depressive Störungen begünstigen die Entwicklung von Herzerkrankungen und sind bei Patienten mit manifesten kardialen Erkrankungen häufiger als in der gesunden Allgemeinbevölkerung.

► Merke.

Ursachen für diese Zusammenhänge finden sich zum einen auf der **Verhaltensebene** (die Patienten zeigen symptombedingt ein gering ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein, das sich z. B. in verminderter körperlicher Aktivität, erhöhtem Nikotinkonsum und geringer medikamentöser Therapietreue manifestiert), zum anderen sind auch auf der **physiologischen Ebene** bei depressiven Störungen verschiedene Veränderungen beschrieben wie z. B. Hyperkortisolismus, eine überschießende Sympathikusaktivierung und erhöhte Entzündungsparameter.

Bei ca. 20 % der Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz finden sich **Angst- und Paniksymptome**. Ein etwa gleich großer Anteil von Patienten mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) leidet ebenfalls unter diesen Symptomen, insbesondere nach häufigen

Bei ca. 20 % der Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz finden sich **Angst- und Paniksymptome**, insbesondere bei Patienten mit implantierbarem Cardioverter-Defibrillator.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Ein erhöhtes kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko besteht weiterhin bei gering ausgeprägter sozialer Einbindung und Unterstützung **(psychosozialer Belastungsfaktor)** und vermehrtem **Stress** wie z. B. bei einem Missverhältnis aus hohen Anforderungen und geringem Entscheidungs- und Gestaltungsspielraum im **Beruf**.
Auch **Persönlichkeitsmuster** scheinen eine Rolle zu spielen, so wird Personen mit negativer Affektivität (d. h. negativ-ängstliche Selbst- und Fremdwahrnehmung) und sozialer Gehemmtheit eine schlechtere Prognose zugeschrieben.

Erhöhtes kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko auch bei: **psychosozialen Belastungsfaktoren**, vermehrtem **Stress** (z. B. **beruflichem** Missverhältnis aus hohen Anforderungen und geringem Entscheidungsspielraum), bestimmten **Persönlichkeitsmustern**.

Therapeutische Interventionen: Der Schwerpunkt sollte in einer **supportiven Begleitung**, der Krankheitsbewältigung, dem **Stressmanagement** und in **Entspannungsverfahren** liegen. Eine aufdeckende und vergangenheitsbezogene psychotherapeutische Arbeit kann bei unabhängig von der kardialen Erkrankung vorliegenden Konflikten oder langfristiger depressiver bzw. ängstlicher Entwicklung indiziert sein. Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist bei Patienten mit KHK relativ gut belegt, bei Patienten mit Herzinsuffizienz jedoch nicht. Beim Einsatz von **Psychopharmaka** sind zudem die Bedürfnisse bzw. Bedenken der Patienten sowie Nebenwirkungen und Interaktionen mit der kardialen Medikation zu beachten.

Therapeutische Interventionen: Der Schwerpunkt sollte in einer **supportiven Begleitung**, der Krankheitsbewältigung, dem **Stressmanagement** und in **Entspannungsverfahren** liegen. Ggf. Einsatz von **Psychopharmaka**.

2.9 Der transplantierte Patient

2.9 Der transplantierte Patient

B. Schlehofer, S. Zipfel

In Deutschland werden folgende Organe transplantiert: Herz, Leber, Lunge, Nieren, Pankreas und Dünndarm. Die meisten durch postmortale Organspenden. Die Zahl der Organtransplantationen in Deutschland verringert sich seit 2010 stetig mit dem bisher niedrigsten Wert von ca. 3 000 Transplantationen im Jahr 2015, bei einem gleichzeitigen Rückgang von über 1300 Organspenden in diesem Zeitraum. Etwa 10 000 Patienten befinden sich derzeit auf der Warteliste. Je nach Organ und Grunderkrankung beträgt die **Wartezeit** auf eine Transplantation einige Monate bis Jahre. Statistisch gesehen versterben ca. 3 Personen pro Tag auf der Warteliste. Das Wissen hiervon stellt für Patienten und ihre Angehörigen eine schwere Belastung dar. Es ist eine Zeit zwischen Hoffen und Bangen. Für einige Organe, wie Niere und Leber, besteht neben der postmortalen Organspende auch die Möglichkeit einer Lebendspende.

Je nach Organ und Grunderkrankung beträgt die **Wartezeit** auf eine Transplantation Monate bis Jahre, was für Patienten und ihre Angehörigen eine schwere Belastung darstellt.

► Merke. Das Krankheitserleben und die psychische Belastung der Transplantationskandidaten ändern sich im Verlauf der verschiedenen **Phasen des Transplantationsprozesses:** 1. Progredienz der Grunderkrankung und Indikationsstellung zur Transplantation (Entscheidungsphase), 2. Voruntersuchungen und Aufnahme auf die Warteliste, 3. Wartezeit, 4. Transplantation, 5. postoperative Zeit.

► Merke.

Präoperative Zeit: Nach meist längerer schwerer Krankheit löst die Indikationsstellung für eine Transplantation bei vielen Patienten große **Ängste** aus. Um sich für dieses Therapieangebot zu entscheiden, wird vom Patienten die Fähigkeit zur Krankheitsakzeptanz, zur Ressourcenaktivierung und zur Krankheitsbewältigung (Coping) gefordert. Die Unklarheit über die Dauer der Wartezeit und somit der Überlebenschance, fordert viel von den Patienten. Zentraler Aspekt ist hierbei die gleichzeitige Auseinandersetzung mit der Möglichkeit eines baldigen Sterbens, wie auch des Weiterlebens mit einem fremden Organ unter Verlust des eigenen. Hinzu kommen die Sorgen um Familie und Arbeitsplatz. Zusätzliche besondere Belastungssituationen für Spender und Empfänger entstehen bei Lebendspenden. In dieser Zeit sind die Patienten oft stimmungslabil, schwankend zwischen Hoffnung und tiefer Verzweiflung. Eine weitere Bedeutung bei der Krankheitsbewältigung hat die Akzeptanz des **Zielorgans**, die Bereitschaft „Fremdes" in sich aufzunehmen, zum „Eigenen" zu machen und es zu pflegen. Hierbei spielt auch die Phantasie, die der Patient zu diesem Organ entwickelt, eine Rolle; so hat das Herz z. B. für viele Menschen eine mystische Bedeutung, sodass es schwerfällt es abzugeben oder ein fremdes anzunehmen.
Viele Patienten entwickeln **Anpassungsstörungen** mit ängstlich-depressiver Symptomatik, einige reagieren mit **Depressionen, Angststörungen** oder **Panikattacken**. Innerer Rückzug und soziale Isolation können die Folge sein. Patienten mit **Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen** bezüglich Alkohol (oder Nikotin) können Unterstützung und Therapieempfehlung erhalten, um die notwendige, auch über die Transplantation hinaus reichende Abstinenz einhalten zu können. Ohne nachgewiesene Alkoholabstinenz kann ein Patient mit alkoholinduzierter Leberzirrhose einer Transplantation nicht zugewiesen werden.

Präoperative Zeit: Die Indikationsstellung für eine Transplantation löst bei vielen Patienten **Ängste** aus. Sie werden stimmungslabil, schwankend zwischen Hoffnung und tiefer Verzweiflung. Viele entwickeln eine **Anpassungsstörung** mit ängstlich-depressiver Symptomatik, einige reagieren mit **Depressionen, Angststörungen** oder **Panikattacken**. **Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen**, insbesondere Alkoholabhängigkeit, können diagnostiziert und therapiert werden.

E-Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Viele Transplantationszentren führen eine **psychosoziale Evaluation** des Patienten **vor Listung** zur Organtransplantation zur Abklärung psychischer Komorbiditäten und der Compliancefähigkeit durch.

Die **Wartezeit** vor der Transplantation kann vom Patienten und seiner Familie genutzt werden, um sich mit der **neuen Lebenssituation auseinanderzusetzen** und die Rollen in der Familie zu überdenken und neu zu verteilen.
Viele Transplantationszentren führen **vor Listung** zur Organtransplantation neben der Abklärung von somatischer Komorbidität auch eine **psychosoziale Evaluation** des Patienten durch, um die psychische Verfassung des Patienten, seine familiäre und soziale Situation und vor allem seine Fähigkeit zur Compliance beurteilen zu können. Eine psychosoziale Betreuung der Patienten wird insbesondere dann eingeleitet, wenn anamnestisch Hinweise auf psychische oder psychiatrische Erkrankungen, wie z. B. Suchterkrankungen oder eine deutliche psychische Belastung des Patienten, vorliegen.

Postoperative Zeit: In den ersten postoperativen Tagen treten bei einigen Patienten das sog. **Durchgangssyndrom** (postoperative Funktionspsychose) oder **Panikattacken** auf. Bei komplikationslosem Verlauf steht die **Freude über das „wiedergewonnene Leben“** (Honey-Moon-Effekt) im Vordergrund. **Ängstliche Patienten** haben hingegen oft Schwierigkeiten sich wieder an ein normales Leben zu gewöhnen.

Postoperative Zeit: In den ersten Tagen nach der Transplantation zeigen sich einige Patienten psychisch auffällig. Sie entwickeln ein sogenanntes „**Durchgangssyndrom**“ (akutes postoperatives Psychosyndrom) oder **Panikattacken**. Die Behandlung sollte, nach differenzialdiagnostischer Abklärung, symptombezogen erfolgen und auch unterstützende Gespräche mit einschließen.
Die psychische Grundkonstellation der Patienten spielt jetzt für die Krankheitsbewältigung eine wichtige Rolle. Bei komplikationslosem Verlauf steht die **Freude über das „wiedergewonnene Leben“** im Vordergrund (Honey-Moon-Effekt). Vorübergehende oder kleinere körperliche Beeinträchtigungen, Tabletteneinnahme und ärztliche Kontrolluntersuchungen werden meist gut akzeptiert. **Ängstliche Patienten** haben hingegen oft Schwierigkeiten sich wieder in ein normales Leben einzufinden. Sie fühlen sich durch die reduzierte Immunabwehr bedroht. Das Vertrauen in ihr Körpergefühl ist gestört.

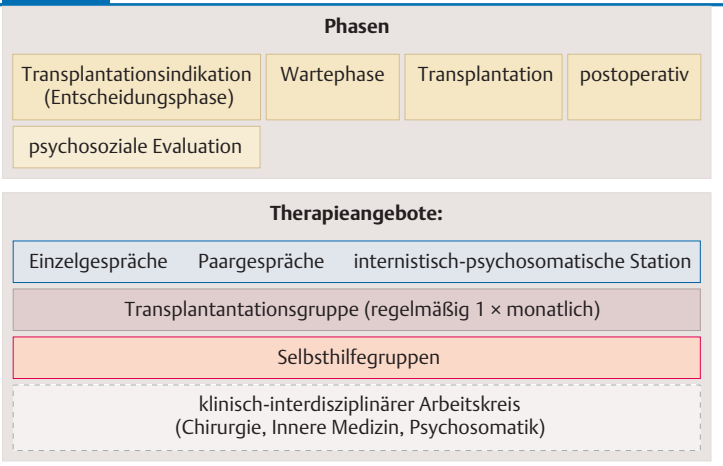
Die **Auseinandersetzung mit dem Organspender** findet meist erst später statt. Als geglückt kann sie angesehen werden, wenn dem Spender gegenüber nicht Schuldgefühle, sondern **Dankbarkeit** empfunden werden kann.
In Einzel- und Familiengesprächen sollten stabilisierende, supportive **psychotherapeutische Maßnahmen** angeboten werden, die auch Kriseninterventionen und körperorientierte Verfahren wie Entspannungstechniken einschließen (Abb. **O-2.4**). Bei schweren psychischen Erkrankungen und bekannter Sucht- und Abhängigkeitsproblematik werden weitergehende therapeutische Maßnahmen empfohlen.

Die **Auseinandersetzung mit dem Organspender** findet meist erst später statt. Als geglückt kann sie angesehen werden, wenn dem Spender gegenüber nicht Schuldgefühle, sondern **Dankbarkeit** empfunden werden kann.
In Einzel- und Familiengesprächen sollten stabilisierende, supportive **psychotherapeutische Maßnahmen** angeboten werden, die auch Kriseninterventionen und körperorientierte Verfahren wie Entspannungstechniken einschließen (Abb. **O-2.4**). Bei schweren psychischen Erkrankungen und bekannter Sucht- und Abhängigkeitsproblematik werden weitergehende therapeutische Maßnahmen empfohlen.

Im Rahmen von Einzel- und Familiengesprächen sowie regelmäßig stattfindenden Gruppengesprächen sollten stabilisierende, supportive **psychotherapeutische Maßnahmen** angeboten werden, die auch Kriseninterventionen und körperorientierte Verfahren wie Entspannungstechniken einschließen. Bei schweren psychischen Erkrankungen und bekannter Sucht- bzw. Abhängigkeitsproblematik werden weitergehende therapeutische Maßnahmen empfohlen.
Abb. **O-2.4** zeigt anhand des „Integrierten Heidelberger Modells“ Möglichkeiten der psychosozialen Unterstützung für Patienten während des gesamten Transplantationsprozesses.
Bei Nieren- und Lebertransplantationen kann unter Umständen auch eine **Lebendspende** infrage kommen. Sie stellt **besondere psychische Belastungen** für Patienten und Angehörige dar. Hierbei ist immer eine psychosoziale Evaluation durchzuführen. Eine psychotherapeutische Beratung und Unterstützung sollte für Empfänger wie Spender angeboten werden. Eine gutachterliche Stellungnahme ist zwingend vorgeschrieben.

O-2.4

O-2.4 Integriertes Heidelberger Modell



(Klinik für Psychosomatische und Allgemeine Klinische Medizin; Universität Heidelberg)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Geriatrie

J.-M. Hahn

P



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1 Grundlagen

1.1 Demografische Entwicklung 1453
1.2 Grundbegriffe 1454
1.3 Physiologische Altersveränderungen 1454
1.4 Grundlagen der geriatrischen Diagnostik und Therapie 1456
1.5 Geriatrische Rehabilitation 1459
1.6 Ethische und rechtliche Aspekte in der Behandlung geriatrischer Patienten 1460



© Frank Kleinbach / Thieme Verlagsgruppe

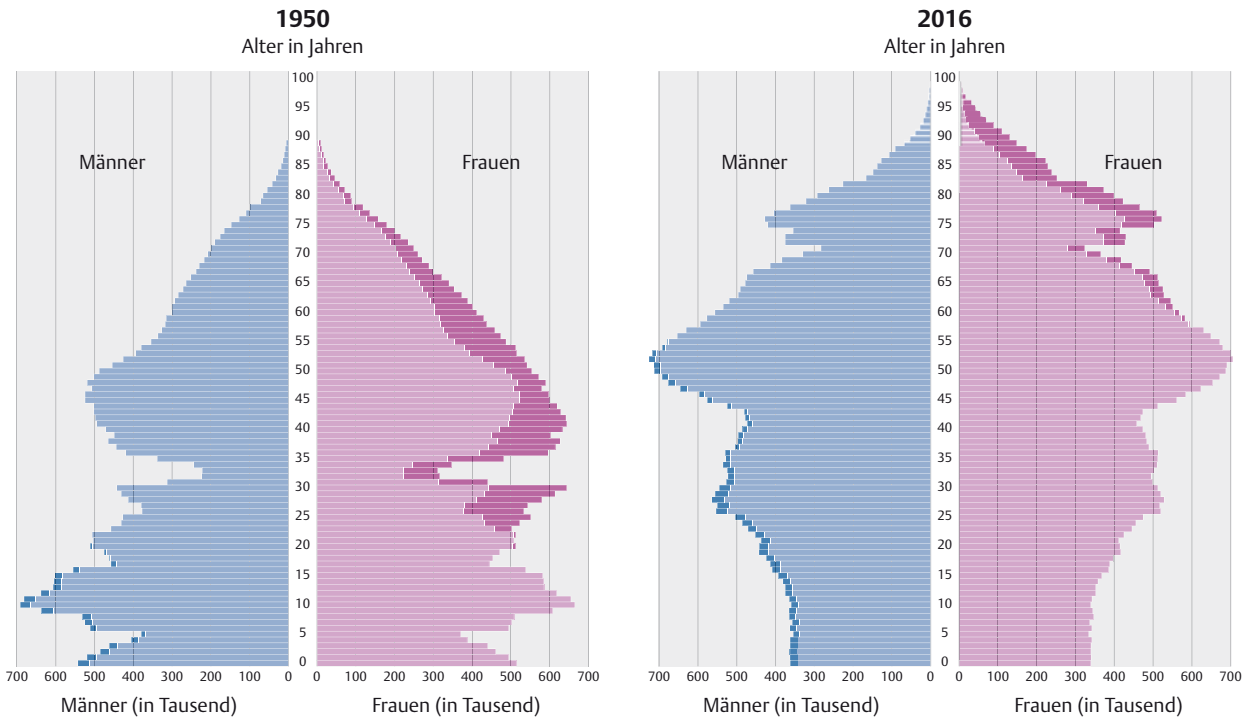
1.1 Demografische Entwicklung

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts besteht in vielen Industrieländern die Tendenz zur demografischen Alterung. Deutschland gehört dabei zu den Spitzenreitern. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wird im Jahr 2050 die Hälfte der Bevölkerung älter als 48 Jahre und ein Drittel 60 Jahre oder älter sein. Hauptursache ist der starke **Rückgang der Geburtenrate** in den letzten Jahrzehnten mit der Folge einer Einschnürung des Sockels der Bevölkerungspyramide. Hinzu kommt eine **Zunahme der Lebenserwartung**, in erster Linie durch den medizinischen Fortschritt, der zu einer Abnahme der Sterbewahrscheinlichkeit im höheren Lebensalter führt. Dies wirkt sich vor allem an der Spitze der Bevölkerungspyramide aus, welche damit immer mehr die Form eines Pilzes annimmt (Abb. **P-1.1**).

1.1 Demografische Entwicklung

Hauptursachen der demografischen Alterung sind der **Rückgang der Geburtenrate** und die **Zunahme der Lebenserwartung**.

P-1.1 Alterspyramiden



Bevölkerung in Deutschland.

(nach: Statistisches Bundesamt Deutschland (destatis), 2015)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.2 Grundbegriffe

1.2.1 Geriatrie – Gerontologie

1.2 Grundbegriffe

1.2.1 Geriatrie – Gerontologie

▶ Definition.

Geriatrie: Die medizinische Disziplin der Zukunft!

▶ Definition. Die **Geriatrie** (Altersheilkunde) ist die Lehre von Krankheiten des alternden und des alten Menschen und deren Behandlung.

Eine Besonderheit der Geriatrie ist, dass sie sich über die eigentlichen medizinischen Fragestellungen hinaus auch mit den Folgen typischer Alterserkrankungen für die Alltagsbewältigung und die Lebensqualität des Patienten beschäftigt. Angesichts der demografischen Entwicklung kommt diesem relativ jungen Fachgebiet eine wachsende Bedeutung als **medizinische Zukunftsdisziplin** zu.

▶ Definition.

▶ Definition. Die **Gerontologie** (Alterswissenschaft) befasst sich als übergeordneter Begriff mit allen Aspekten der Alterungsvorgänge, angefangen von molekularbiologischen Prozessen bis hin zu psychosozialen Aspekten des Alterns. Es handelt sich damit um einen interdisziplinären Wissenschaftszweig.

1.2.2 Der geriatrische Patient

1.2.2 Der geriatrische Patient

Der typisch geriatrische Patient ist älter als 70 Jahre, multimorbide, alltagsrelevant behindert und in der Selbstständigkeit eingeschränkt.

Der typische „geriatrische Patient“ ist meist älter als 70 Jahre und leidet an mehreren akuten oder chronischen Erkrankungen gleichzeitig (= Multimorbidität), die zu alltagsrelevanten Behinderungen, Verlust von Selbstständigkeit und damit zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können.

1.3 Physiologische Altersveränderungen

1.3.1 Allgemeine Kennzeichen des Alterns

1.3 Physiologische Altersveränderungen

1.3.1 Allgemeine Kennzeichen des Alterns

Mit zunehmendem Alter nehmen interindividuelle Unterschiede des Alterungsprozesses zu. Auch intraindividuell zeigen sich Variationen.

Physiologische Alterungsprozesse laufen sehr unterschiedlich ab. Mit zunehmendem Alter nimmt die interindividuelle Variabilität zu, d. h. dass bei Gleichaltrigen immer mehr Unterschiede im biologischen Alter zu beobachten sind. Auch intraindividuell variieren die Alterungsprozesse der Organsysteme. So kann eine hochgradige körperliche Funktionseinschränkung mit einer gut erhaltenen geistigen Leistungsfähigkeit einhergehen und umgekehrt. Daher muss jeder alternde Mensch individuell bezüglich seiner Potenziale und Risiken beurteilt werden.

Altern bedeutet eine Abnahme der Adaptationsfähigkeit gegenüber störenden Einflüssen auf physiologische Funktionen (z. B. Flüssigkeitsdefizit).

Altern bedeutet zudem eine Abnahme der Homöostasestabilität und damit der Adaptationsfähigkeit (Abb. **P-1.2**). Störende Einflüsse auf physiologische Funktionen wie z. B. fieberhafte Infektionskrankheiten, Flüssigkeitsdefizit oder Medikamente werden schlechter und/oder langsamer kompensiert. Dabei kann es rascher als bei Jüngeren zu einer klinisch relevanten Dekompensation der Organfunktion kommen.

1.3.2 Veränderungen der Organsysteme im Alter

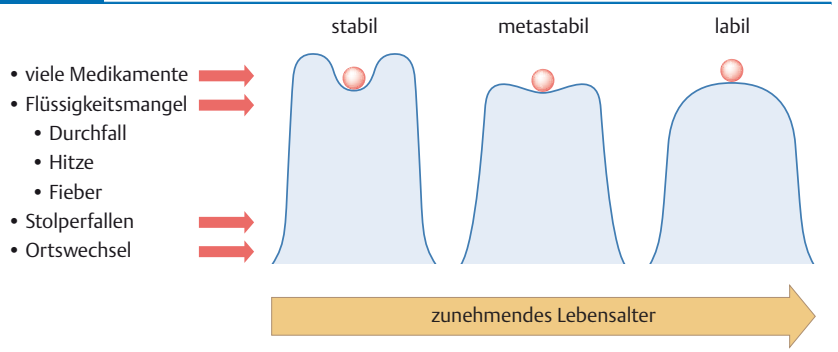
1.3.2 Veränderungen der Organsysteme im Alter

Herz-Kreislauf-System: Im Alter entstehen: **Arteriosklerose**, Mehrbelastung und **reduzierte Leistungsfähigkeit des Herzens.**

Herz-Kreislauf-System: Im Alter entsteht je nach Einfluss typischer Risikofaktoren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit eine **Arteriosklerose**. Die dadurch verminderte Gefäßelastizität führt an den großen Arterien zu einer Abnahme der Windkes-

⊙ P-1.2

⊙ P-1.2 **Abnahme der Homöostasestabilität im Alter.**



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

selfunktion, wodurch die Blutdruckamplitude zunimmt. Daneben erhöhen sich der periphere Gefäßwiderstand und damit die **Belastung des Herzens**. Gleichzeitig kommt es am Herzmuskel zu einer Abnahme funktionsfähiger Myozyten und damit zu einer Verminderung der Kontraktilität. Das reduzierte Ansprechen auf β-adrenerge Reize mit verminderter Herzfrequenzvariabilität **reduziert die Leistungsfähigkeit des Herzens** zusätzlich.

Atmung: Die alternde Lunge zeichnet sich durch einen Elastizitätsverlust von Lungenparenchym und Gefäßwänden aus. Das bronchiale Knorpelskelett verknöchert und die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge wird zusätzlich durch die abnehmende Flexibilität des Thoraxskeletts begrenzt. Die Lungenfunktion zeigt dementsprechend eine **Verminderung der Vitalkapazität** sowie eine **Abnahme der Einsekundenkapazität**.

Verdauungssystem: Im hohen Alter ist die **Speichelsekretion vermindert**, der ph-Wert im Magen nimmt zu, zusätzlich kann eine verminderte intestinale Durchblutung die **Resorption** von Nahrungsmitteln und Medikamenten quantitativ und qualitativ **beeinträchtigen**.

Nierenfunktion: Der renale Alterungsprozess zeichnet sich morphologisch durch eine abnehmende Anzahl von Glomerula und eine Verdickung der Basalmembran aus. Funktionell gesehen sind dadurch die **glomeruläre Filtrationsrate** und die **Konzentrationsfähigkeit des Urins beeinträchtigt**, was insgesamt zu einer Abnahme der Nierenfunktion mit zunehmendem Alter führt und besonders bei der Pharmakotherapie berücksichtigt werden muss.

Nervensystem: Alterstypisch ist eine **Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit** mit Verminderung der Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit, der Tiefensensibilität sowie des Reaktionsvermögens. Im Bereich des ZNS kann es zu einer **Veränderung des Schlafmusters** kommen. Intellektuelle Leistungen sind oft bis ins hohe Alter erhalten.

Sinnesorgane: Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Nachlassen der Sehkraft. Die Hell-Dunkel-Adaptation und das Akkommodationsvermögen der Linse nehmen ab (**Presbyopie**). Auch das Hörvermögen nimmt ab, zunächst insbesondere für hohe, später auch für tiefe Frequenzbereiche (**Presbyakusis**). Auch der **Geruchs- und Geschmackssinn**, vor allem für Süßes, reduziert sich.

Bewegungsapparat: Durch Abnahme der Bandscheibendicke und Höhenverlust der Wirbelkörper nimmt die **Körpergröße** im höheren Alter ab, insbesondere dann, wenn zusätzlich eine Osteoporose besteht. Degenerative Gelenkveränderungen führen zu einer **verminderten Gelenkbeweglichkeit** und zu Fehlstellungen. Die **Skelettmuskulatur** nimmt an Masse ab. Diese Veränderungen führen je nach Ausprägung zu einer Einschränkung der Mobilität und zu einer erhöhten Sturz- und Frakturanfälligkeit.

Haut: Im Alter wird die Haut durch die verminderte Schweiß- und Fettproduktion **trocken**. Der **Turgor** nimmt ab und es besteht eine vermehrte **Faltenbildung**. **Altersflecken** (Lentigo senilis, Abb. **P-1.3** [Pfeile]) entstehen durch Pigmentansammlungen in der Oberhaut bevorzugt an Unterarmen und Handrücken.

Atmung: Die Lungenfunktion der alternden Lunge geht mit einer **Verminderung der Vitalkapazität** und **Abnahme der Einsekundenkapazität** einher.

Verdauungssystem: In hohem Alter kann es zur **beeinträchtigten Resorption** von Nahrungsmitteln und Medikamenten kommen.

Nierenfunktion: Der renale Alterungsprozess zeichnet sich durch eine **Verminderung der glomerulären Filtrationsrate** und der **Konzentrationsfähigkeit des Urins** aus.

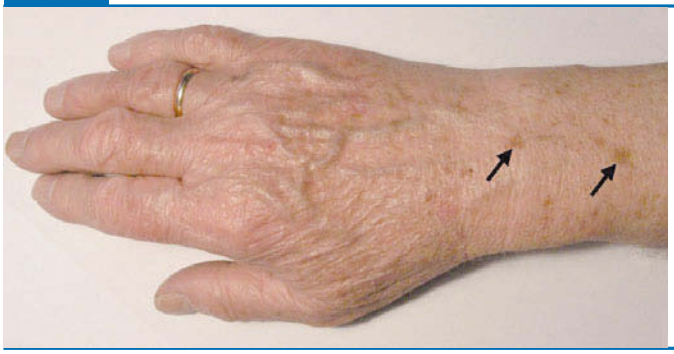
Nervensystem: Eine **Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit** (Berührungsempfindlichkeit, Tiefensensibilität, Reaktionsvermögen vermindert) wie **Veränderungen des Schlafmusters** sind alterstypisch.

Sinnesorgane: Mit zunehmendem Alter kommt es zur: **Presbyopie**, **Presbyakusis** sowie zu einem verminderten **Geruchs- und Geschmackssinn**.

Bewegungsapparat: Eine abnehmende **Körpergröße**, **verminderte Gelenkbeweglichkeit** und **Reduktion der Muskelmasse** zählen zu den Alterserscheinungen am Bewegungsapparat.

Haut: Im Alter findet sich eine vermehrte **Hauttrockenheit** und **Faltenbildung** und ein verminderter **Hautturgor**. Es bilden sich **Altersflecken** (Abb. **P-1.3**).

P-1.3 Altershaut



P-1.3

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.4 Grundlagen der geriatrischen Diagnostik und Therapie

1.4.1 Geriatrische Versorgungsstrukturen

1.4 Grundlagen der geriatrischen Diagnostik und Therapie

1.4.1 Geriatrische Versorgungsstrukturen

Bei der Gesundheitsversorgung älterer Menschen lassen sich die Bereiche **Prävention**, **Akutbehandlung**, **Rehabilitation** und **Pflege** abgrenzen.

Geriatrische Prävention: Sie beginnt schon im früheren Lebensalter. Wesentlich ist die **Vermeidung von Risikofaktoren** für Erkrankungen.

Geriatrische Prävention: Die geriatrische Prävention beginnt bereits im früheren Lebensalter. Im Vordergrund steht dabei die **Vermeidung von Risikofaktoren** für bestimmte Erkrankungen (z. B. Arteriosklerose) sowie die Früherkennung von Krankheiten und Krankheitsfolgen. Im Alter zielen spezielle geriatrische Präventionsansätze darauf ab, die Selbstständigkeit möglichst lange zu erhalten, indem typische geriatrische Syndrome (S. 1462) und Erkrankungen vermieden oder rechtzeitig erkannt werden.

Geriatrische Akutbehandlung: Die Initialbehandlung geriatrischer Erkrankungen erfolgt in **Arztpraxen** und **Krankenhäusern**. In wachsender Zahl gibt es **geriatrische Akutabteilungen**.

Geriatrische Akutbehandlung: In die geriatrische Akutbehandlung sind in erster Linie wohnortnahe Institutionen wie **Hausarztpraxis** oder **Krankenhäuser** der Grundversorgung eingebunden. In zunehmender Zahl gibt es spezielle, entsprechend qualifizierte geriatrische Akutabteilungen, die in der Regel internistisch, neurologisch oder gerontopsychiatrisch ausgerichtet sind.

Geriatrische Rehabilitation: Auf die Akutbehandlung folgt, je nach Situation, die stationäre, teilstationäre oder ambulante Rehabilitation.

Geriatrische Rehabilitation: Die geriatrische Rehabilitationsbehandlung (S. 1459) beginnt möglichst bereits im Akutstadium einer Erkrankung. Nach Abschluss der Akutbehandlung schließt sich je nach Situation eine stationäre (Geriatrische Rehabilitationsklinik), teilstationäre (Tagesklinik) oder ambulante Rehabilitation (Therapiepraxis) an.

Geriatrische Pflege: Ist eine geriatrische Rehabilitation nicht möglich oder besteht trotz durchgeführter Rehabilitationsbehandlung weiterhin ein Hilfebedarf in den ADL, muss eine entsprechende Unterstützung durch **Angehörige**, **ambulante Pflegedienste** oder **Pflegeheime** erfolgen.

Geriatrische Pflege: Ist eine geriatrische Rehabilitation nicht möglich oder besteht trotz durchgeführter Rehabilitationsbehandlung weiterhin ein Hilfebedarf in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, s. u.), muss eine entsprechende Unterstützung organisiert werden. In stationären oder teilstationären geriatrischen Einrichtungen können Patienten und Angehörige durch das Geriatrische Team (s. u.) beraten werden. Bei diesem Entlassmanagement kommt dem Sozialdienst eine Schlüsselrolle zu. Bewährt haben sich zudem speziell ausgebildete Pflegekräfte, die **Angehörige** individuell bezüglich der häuslichen Krankenpflege beraten oder komplexe Pflegemaßnahmen an **ambulante Pflegedienste** übergeben („Pflegeüberleitung"). Ist eine Entlassung nach Hause nicht möglich, wird in leichteren Fällen die Anmeldung in eine betreute Wohneinrichtung oder bei höherer Pflegebedürftigkeit die Verlegung in ein **Pflegeheim** notwendig.

1.4.2 Geriatrisches Assessment

▶ Definition.

▶ Definition. Hierunter versteht man eine umfassende, multidimensionale Bestandsaufnahme von Daten, die es erlauben, den Zustand des älteren Patienten aus physischer, psychischer und sozialer Hinsicht näher zu beleuchten.

Wesentliche **Bestandteile des Basis-Assessments** zeigt Tab. **P-1.1**.

Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und problemorientierten apparativen Untersuchungen kommen verschiedene **standardisierte Tests** zur Anwendung, mit denen funktionelle Einschränkungen gemessen werden können. Ärzte, Therapeuten, Neuropsychologen und Pflegepersonal sind interdisziplinär als Geriatrisches Team in die Erstellung des Assessments eingebunden. Es bildet die Basis für die Therapieplanung. Wesentliche **Bestandteile des Basis-Assessments** zeigt Tab. **P-1.1**.

▶ Merke.

▶ Merke. Jeder Geriatrische Patient muss individuell bezüglich seiner Risiken und Potenziale beurteilt werden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

P-1.1 Wesentliche Bestandteile des Basis Assessments*

Assessmentform	Erläuterungen
soziales Assessment	▪ Erfassung von wirtschaftlicher Lage, sozialer Einbindung, Wohnsituation, sozialen Aktivitäten, sozialer Unterstützung, sozialen Belastungen etc.
funktionelles Assessment	▪ Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL = Activities of Daily Living, auch Barthel-Index genannt): Selbstständigkeit und Hilfebedarf bei alltagsrelevanten Basisaktivitäten wie Körperpflege, Nahrungsaufnahme, Kontinenz. ▪ Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL): Selbstständigkeit und Hilfebedarf bei Verrichtungen im Haushalt.
Assessment der Mobilität und des Sturzrisikos	▪ Handkraftmessung ▪ Balancetest, Einbeinstand: Überprüfung des Gleichgewichts ▪ Timed-Up-And-Go-Test: Einfacher Test zur orientierenden Beurteilung der Mobilität ▪ Motilitätstest (nach Tinetti): Standardisierte Beurteilung von Gleichgewicht und Gehen
kognitives Assessment	▪ Uhr-Zeichentest: Einfacher orientierender Screeningtest ▪ Mini-Mental-Status (MMS nach Folstein et al.): Kurztest, erlaubt Verdachtsdiagnose beginnende oder wahrscheinliche Demenz
emotionales Assessment	▪ geriatrische Depressionsskala (GDS nach Yesavage et al.): Gibt Auskunft über die Antriebs- und Stimmungslage
nutritives Assessment	▪ Ernährungsanamnese ▪ objektive Parameter wie Body-Mass-Index (S. 729) ▪ Laborwerte
Assessment der Hör- und Sehfähigkeit	▪ Flüstertest ▪ Sehprobentafel, Fingerperimetrie

* ausführlichere Informationen und Testformulare finden sich z. B. unter: www.kcgeriatrie.de/assessment_2.htm

1.4.3 Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie

In die geriatrische Diagnostik und Therapie sind unterschiedlichste Fachdisziplinen mit eingebunden. Dabei werden mithilfe des geriatrischen Assessments Funktionspotenziale und -defizite erfasst und im Rahmen regelmäßiger Teamgespräche auf dem Boden definierter Ziele Behandlungsstrategien festgelegt. Im interdisziplinären geriatrischen Team finden sich im Idealfall folgende Bereiche:

- Ärztlicher Dienst: Geriatrisches Assessment, Behandlungsplanung, Teamleitung
- Krankenpflege: Spezifische geriatrische Pflege möglichst in aktivierender Form
- Krankengymnastik/Physiotherapie: Förderung der Mobilität, Verminderung des Sturzrisikos
- Ergotherapie: Förderung von Alltagskompetenzen, z. B. Anziehtraining, Badezimmertraining
- Logopädie: Diagnostik und Therapie von Sprach-, Sprech- und Schluckstörungen
- Sozialdienst: Patienten- und Angehörigenberatung über Pflegeangebote, ambulante Dienste, Hilfsmittel (z. B. Hausnotruf, Pflegebett), Versicherungsrecht etc.
- Neuropsychologie: Diagnostik und Therapie psychischer und kognitiver Störungen
- Seelsorge: Stützende Gespräche, spirituelle Begleitung (auch von Angehörigen)
- Ernährungsberatung: Erfassung und Therapie von Fehl- und Mangelernährung.

1.4.3 Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie

In die geriatrische Diagnostik und Therapie ist ein interdisziplinäres geriatrisches Team eingebunden.
Funktionsdefizite und Potenziale werden mithilfe des Geriatrischen Assessments erfasst, Behandlungsstrategien im Rahmen von Teamgesprächen festgelegt.

1.4.4 Grundlagen der Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten

Arzneimitteltherapie

Aufgrund der mit dem Alter zunehmenden Multimorbidität und dem daraus resultierenden erhöhten Medikamentenbedarf bei gleichzeitig schlechterer Verträglichkeit treten Nebenwirkungen von Medikamenten im Alter gehäuft auf. **Häufigste Nebenwirkungen** bei geriatrischen Patienten sind unerwünschter Blutdruckabfall, orthostatische Dysregulation, bradykarde Arrhythmien, erhöhte Sturzgefährdung, Verwirrtheitszustände, Verschlechterung der Nierenfunktion und intrazerebrale Blutungen.

1.4.4 Grundlagen der Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten

Arzneimitteltherapie

Wegen zunehmender Multimorbidität und erhöhtem Medikamentenbedarf sind **Nebenwirkungen** im Alter gehäuft. Am häufigsten sind: Blutdruckabfall, Arrhythmien, Stürze, Verwirrtheit, Verschlechterung der Nierenfunktion und intrazerebrale Blutungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ursachen medikamentöser Nebenwirkungen

Ursachen medikamentöser Nebenwirkungen
Pharmakokinetische Veränderungen: geänderte **Arzneimittelverteilung** und verlangsamte **Arzneimittelelimination**.

Pharmakokinetische Veränderungen: Im Alter ist die **Arzneimittelverteilung** im Körper verändert. Die altersabhängige Abnahme des Extrazellulärvolumens, der Muskelmasse und des Serumalbumins führen zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des Medikaments mit Wirkungsverstärkung. Gleichzeitig kommt es zu einer relativen Vermehrung des Fettgewebes, wodurch sich die Wirkdauer lipidlöslicher Arzneimittel verlängert. Mit der altersabhängigen Verminderung der Nieren- und Leberfunktion kommt es zu einer **verlangsamten Arzneimittelelimination**.

Pharmakodynamische Veränderungen: quantitativ und qualitativ veränderte Reaktion auf Medikamente (Tab. **P-1.2**).

Pharmakodynamische Veränderungen: Veränderte physiologische Kompensationsmechanismen führen zu einer erhöhten Empfindlichkeit auf bestimmte Medikamente. So können z. B. Nitrate durch eine häufig verstärkte Blutdrucksenkung die Sturzgefahr erhöhen. Die Reaktion auf Arzneimittel kann auch qualitativ verändert sein. So kann es durch Sedativa zu paradoxen Erregungszuständen kommen (Tab. **P-1.2**).

P-1.2 Häufig verwendete Arzneimittelgruppen und deren Besonderheiten bei geriatrischen Patienten

Arzneimittelgruppe	geriatrische Besonderheit	mögliche Folgen	Maßnahme
Antidiabetika			
Biguanide	Empfindlichkeit ↑	Laktatazidose ↑	(Initial-)Dosis ↓ Kreatininkontrolle
Insulin	bei Sehstörungen oder Demenz Fehldosierung ↑	Hypoglykämie ↑ Hyperglykämie ↑	Injektionen durch Hilfspersonen
Sulfonylharnstoffe	renale Elimination ↑ Kumulation ↑	Hypoglykämie ↑	(Initial-)Dosis ↓, Kreatinin- und initial engmaschigere BZ-Kontrollen
kreislaufwirksame Medikamente			
Antihypertensiva (auch Nitrate)	Empfindlichkeit ↑	Blutdruckabfall ↑ Sturzneigung ↑ Niereninsuffizienz ↑	(Initial-)Dosis ↓ Kreatininkontrollen
Betablocker	Empfindlichkeit ↑ Kumulation ↑	Herzinsuffizienz ↑ Bradyarrhythmien ↑	Dosis ↓
Digitalisglykoside			
Digoxin	Empfindlichkeit ↑ renale Elimination ↓	Nebenwirkungen ↑	Dosis ↓
Digitoxin	Empfindlichkeit ↑	Nebenwirkungen ↑	Dosis ↓
Diuretika	Empfindlichkeit ↑ Harndrang ↑	Dehydratation ↑ Sturzgefahr ↑ Inkontinenz ↑	Dosis ↓ keine abendliche Gabe
nichtsteroidale Antirheumatika / Analgetika			
ASS, Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen	Akut: keine Dauermedikation: Kumulation ↑	Toxizität ↑	Akut: übliche Dosis; Dauermedikation vermeiden
zentral wirksame Medikamente			
Antidepressiva	Kumulation ↑	Nebenwirkungen ↑ Sturzneigung ↑	Dosis ↓
	in der Geriatrie werden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wegen geringerer anticholinerger Nebenwirkungen oft bevorzugt; Cave: häufig Hyponatriämien, besonders in Kombination mit Diuretika		
Barbiturate	Reaktion verändert Kumulation ↑	paradoxe Wirkung Sturzneigung ↑	Anwendung vermeiden
Hypnotika; vgl. geriatrische Patienten (S. 1454)	Reaktion verändert Kumulation ↑	paradoxe Wirkung Verwirrtheit ↑ Sturzneigung ↑	Präparate mit kurzer HWZ wählen und möglichst nur kurzfristige Anwendung
Neuroleptika	Empfindlichkeit ↑ extrapyramidale Nebenwirkungen ↑	Sturzneigung ↑	(Initial-)Dosis ↓
Nootropika	Kritische Bewertung von Kosten/Nebenwirkungen/Nutzen		
Opioide	Empfindlichkeit ↑ Elimination ↓ gut als palliative Therapie, terminal bei Atemnot und Angst	Sedierung ↑ Demenz ↑ Verwirrtheit ↑ Sturzneigung ↑ Obstipation ↑ Atemdepression ↑	Dosis ↓

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Falsche Medikamenteneinnahme: Durch die oft mangelnde Compliance oder komplizierte Verordnungsschemata mit mehreren Medikamenten zu unterschiedlichen Tageszeiten, Verordnung von Tabletten in Teilmengen oder Verordnung in Tropfenform kann es v. a. bei sehbehinderten oder demenzkranken Patienten zu Fehleinnahmen oder -dosierungen kommen. Kindersichere Verpackungen sind von feinmotorisch behinderten Patienten oft nicht zu öffnen.

Falsche Medikamenteneinnahme: Ursachen sind mangelnde Compliance, komplizierte Verordnungsschemata, Sehbehinderung, Demenzkrankheit, kindersichere Verpackungen.

Polymedikation: Neben den verschiedenen Neben- und Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente gilt die Polymedikation (= Polypharmazie oder Multimedikation) als eigener Risikofaktor für geriatrische Syndrome wie die Sturzneigung. Als kritische Grenze gilt die regelmäßige tägliche Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten. Ab dieser Anzahl wird es für den Arzt kaum noch vorhersehbar, wie die verschiedenen Substanzen interagieren. Zudem wird davon ausgegangen, dass die Einnahme-Compliance der meisten Patienten signifikant abnimmt.

Polymedikation: Sie gilt als eigener Risikofaktor für geriatrische Syndrome wie die Sturzneigung. Kritische Grenze ist die tägliche Einnahme von 5 oder mehr Medikamenten. Ab dieser Anzahl kann der Arzt kaum noch die Interaktion der Substanzen vorhersehen.

Konsequenzen für die Arzneimitteltherapie

Konsequenzen für die Arzneimitteltherapie

▶ Merke. Die Indikation zu einer geplanten Langzeitmedikation sollte im hohen Alter streng gestellt werden.

▶ Merke.

Kausale Behandlungen sind gegenüber symptomatischen möglichst zu bevorzugen. Da meist mehrere Medikamente gleichzeitig eingenommen werden, muss auf mögliche **Wechselwirkungen** besonders geachtet werden. Bei der Dosisfindung sollte zunächst mit kleineren Dosen (z. B. 50 % der normalen Erwachsenendosis) begonnen und dann stufenweise gesteigert werden. **Kombinations- und Retardpräparate** erhöhen die Compliance, da sich die Zahl der Medikamente und der Einnahmezeitpunkte verringert. Zur Vereinfachung der Einnahme sollte **keine** Verordnung von Tabletten in **Teilmengen** (z. B. ½ Tbl.) erfolgen und auf kindersichere Flaschen z. B. mit „Drück-und-Dreh-Verschluss“ oder Döschen mit Sicherheitslasche am Deckel verzichtet werden. Vorteilhaft sind Wochendosetten, die von Angehörigen bestückt werden können. Von ärztlicher Seite sollte die Indikation zur Fortsetzung der medikamentösen Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Beschwerden oder Änderungen des Krankheitsverlaufs ist differenzialdiagnostisch immer eine iatrogene Ursache mit einzubeziehen.

- kausale Behandlung bevorzugen
- Wechselwirkungen beachten
- mit kleineren Dosen beginnen
- Kombinations- und Retardpräparate bevorzugen
- möglichst keine Teilmengen
- möglichst keine kindersicheren Verpackungen
- Wochendosetten
- Indikation zur Fortsetzung einer medikamentösen Therapie regelmäßig überprüfen.

1.5 Geriatrische Rehabilitation

1.5 Geriatrische Rehabilitation

Akute Erkrankungen oder/und Multimorbidität führen besonders bei Geriatrischen Patienten zu relevanten Funktionsdefiziten. Ziel der geriatrischen Rehabilitationsbehandlung ist die Wiedererlangung eines möglichst hohen Maßes an Selbstständigkeit und Lebensqualität.

▶ Merke. Grundsätzlich gilt: Rehabilitation vor Pflege.

▶ Merke.

Voraussetzungen – Rehabilitationsfähigkeit: Im Rahmen der Indikationsstellung zu einer geriatrischen Rehabilitation sollte durch das Behandlungsteam geklärt werden, ob realistische **Rehabilitationsziele** vorhanden sind (z. B. „selbstständiges Gehen mit Hilfsmittel auf einer Ebene“). In die Beurteilung des **Rehabilitationspotenzials** sollten Patientenwille, Motivierbarkeit, körperliche Belastbarkeit sowie kognitive und emotionale Lernfähigkeit mit einbezogen und mit dem Rehabilitationsziel abgestimmt werden.

Voraussetzungen – Rehabilitationsfähigkeit: Voraussetzungen sind realistische **Rehabilitationsziele** und das Vorhandensein eines ausreichenden **Rehabilitationspotenzials**.

1.5.1 Interdisziplinäre rehabilitative Therapie

1.5.1 Interdisziplinäre rehabilitative Therapie

Je nach Krankheitsbild sind unterschiedliche therapeutische Disziplinen (Krankengymnastik, Physio- und Ergotherapie, Logopädie und aktivierende Pflege) in den Rehabilitationsprozess mit eingebunden. Zur Erlangung eines guten Rehabilitationsergebnisses sollten gemeinsame Behandlungsprinzipien eingehalten werden. Bekannt bei der Rehabilitation hemiplegischer Patienten ist z. B. das Bobath-Prinzip. Hierbei steht die mehr betroffene Seite im Mittelpunkt der interdisziplinären Therapie; eine kompensatorische Überaktivierung der weniger betroffenen Seite führt zu spastischen Bewegungsmustern und wird dabei vermieden.

Je nach Krankheitsbild sind unterschiedliche therapeutische Disziplinen in den Rehabilitationsprozess mit eingebunden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1.6 Ethische und rechtliche Aspekte in der Behandlung geriatrischer Patienten

1.6.1 Pflegeversicherungsrecht

1.6 Ethische und rechtliche Aspekte in der Behandlung geriatrischer Patienten

1.6.1 Pflegeversicherungsrecht

Pflegeversicherungsleistungen werden bei Krankheiten oder Behinderungen, die zu einem langfristigen Hilfebedarf in alltäglichen Verrichtungen führen, gewährt.

Mitglieder einer gesetzlichen Krankenkasse sind zugleich auch Mitglied in der Pflegekasse dieser Krankenversicherung. Meist gilt dies auch für privat Versicherte. Leistungsempfänger der Pflegeversicherung sind Personen, die wegen einer Krankheit oder Behinderung für die Verrichtungen des täglichen Lebens für mindestens 6 Monate in erheblichem Maße auf Hilfe angewiesen sind. Der Antrag auf Pflegeversicherungsleistungen erfolgt über die zuständige Krankenkasse durch den Betroffenen oder seinen Rechtsvertreter.

1.6.2 Beurteilung der Pflegebedürftigkeit und Pflegegrade

Beurteilung der Pflegebedürftigkeit durch den **MDK** unter Berücksichtigung von Lebensgewohnheiten und Lebensraum.

Die Beurteilung der Pflegebedürftigkeit und die Zuordnung in die 5 Pflegegrade erfolgt meist durch Ärzte des **medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK)** unter Berücksichtigung der Lebensgewohnheiten und des Lebensraumes des zu Pflegenden. Beispiele für Leistungen der Pflegeversicherung:

- Bei häuslicher Pflege
  - Pflegegeld für pflegende Angehörige oder
  - Sachleistung in Form ambulanter Pflege durch professionelle Pflegekräfte
- teil- oder vollstationäre Pflege
- Pflegehilfsmittel
- Betreuungsleistungen für Demenzkranke.

1.6.3 Gesetzliche Betreuung

Bestellung durch das **Betreuungsgericht** für volljährige Menschen, die aufgrund von Alter, Krankheit oder Behinderung nicht in der Lage sind, ihre Angelegenheiten allein zu besorgen.

Für volljährige Menschen, die aufgrund von Alter, Krankheit oder Behinderung nicht in der Lage sind, ihre Angelegenheiten allein zu besorgen, kann **vom Betreuungsgericht ein Betreuer bestellt** werden. Betreuer(in) kann prinzipiell jede volljährige Person sein. Geeignet sind meist vertraute Angehörige. Ggf. kann auch ein Berufsbetreuer bestellt werden. Die Einleitung eines Betreuungsverfahrens erfolgt durch Antrag der Betroffenen, der Angehörigen oder durch Anregung Dritter (z. B. Hausarzt, Krankenhausarzt, Pflegedienst) beim Betreuungsgericht. Ist die Einleitung des Betreuungsverfahrens sehr dringlich, wird die Anordnung einer **Eilbetreuung** angeregt.

Aufgabenbereiche

Gesundheitsfürsorge, Rentenangelegenheiten, Wohnungsangelegenheiten, Aufenthaltsbestimmung, Sozialhilfeangelegenheiten, Vermögensangelegenheiten.

Dem Betreuer werden je nach Situation bestimmte Aufgabenbereiche übertragen, z. B. Gesundheitsfürsorge, Rentenangelegenheiten, Wohnungsangelegenheiten, Aufenthaltsbestimmung (wichtig bei anstehender Pflegeheimaufnahme!), Sozialhilfeangelegenheiten und/oder Vermögensangelegenheiten. Bestimmte Angelegenheiten bedürfen unabhängig vom Aufgabenkreis der **Genehmigung durch das Betreuungsgericht:** z. B. lebensgefährliche ärztliche Eingriffe (außer bei akutem Notfall), Sterilisation, freiheitsentziehende Maßnahmen (s. u.).

Internet-Link: www.familienratgeber.de/recht/gesetzliche_betreuung.php

1.6.4 Vorsorgevollmacht

Bei einer Vorsorgevollmacht wird von einer geschäftsfähigen Person eine Person des Vertrauens direkt als Bevollmächtigter eingesetzt.

Mittels einer Vorsorgevollmacht können geschäftsfähige Personen eine Person des Vertrauens direkt als Bevollmächtigten einsetzen. Tritt der Fall einer Geschäfts- und Entscheidungsunfähigkeit ein, kann der Bevollmächtigte ohne Bestellung durch das Betreuungsgericht sofort für den Vollmachtgeber handeln.

1.6.5 Freiheitsentziehende Maßnahmen

Hierzu zählen: Unterbringung in **geschlossenen Abteilungen**, **mechanische Fixierung** und Verabreichung **sedierender Psychopharmaka**.

Zu den freiheitsentziehenden Maßnahmen in der Behandlung und Pflege psychiatrisch Kranker gehört nicht nur die Unterbringung in **geschlossenen Abteilungen** oder die **mechanische Fixierung** (z. B. Bettgitter, Bauchgurte), sondern auch die Verabreichung **sedierender Psychopharmaka** ohne ausreichende Aufklärung und Einverständnis des Patienten.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

▶ Merke. Freiheitsentziehende Maßnahmen bedürfen außer bei kurzfristiger Anwendung der **Genehmigung des Betreuungsgerichts**. Dies gilt auch dann, wenn die Gesundheitsfürsorge auf einen gesetzlichen Betreuer oder einen Bevollmächtigten übertragen wurde.

▶ Merke.

1.6.6 Patientenverfügung

1.6.6 Patientenverfügung

In einer Patientenverfügung werden für den Fall einer unheilbaren Erkrankung und wenn zusätzlich aufgrund einer Demenz oder einer Bewusstseinsstörung Willensäußerungen nicht mehr möglich sind, Wünsche geäußert, die sich auf die Durchführung (z. B. adäquate Schmerztherapie) oder die Begrenzung (z. B. Reanimation, künstliche Beatmung, künstliche Ernährung) medizinischer Maßnahmen beziehen.

Bezieht sich auf die Durchführung oder Begrenzung medizinischer Maßnahmen im Fall einer unheilbaren Erkrankung.

▶ Merke. Patientenverfügungen **sind für das ärztliche Handeln verbindlich**, soweit es keine Hinweise dafür gibt, dass sie der Patient nicht mehr gelten lassen würde. Sie bedürfen keiner speziellen Form, müssen aber schriftlich abgefasst werden.

▶ Merke.

Liegt keine schriftliche Verfügung vor, so ist vor der Durchführung medizinischer Maßnahmen der **mutmaßliche Patientenwille** zu ermitteln. Hierfür ist das Gespräch mit den Angehörigen (z. B. Lebenseinstellung, religiöse Überzeugung des Patienten?) besonders hilfreich. Die Angehörigen können aber nur informieren, die Entscheidung über medizinische Maßnahmen liegt beim Arzt, es sei denn, es handelt sich um Bevollmächtigte, gesetzliche Betreuer oder Erziehungsberechtigte.

Liegt keine schriftliche Verfügung vor, wird der **mutmaßliche Patientenwille** ermittelt.

Internet-Links:

- Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbebegleitung_17 022 011.pdf
- Formulierungsvorschläge und Formulare zu Patientenverfügungen, Vorsorgevollmachten, Betreuungsverfügungen: www.ethikzentrum.de/patientenverfuegung/index.htm

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Jupiterimages

2 Häufige geriatrische Syndrome

2.1 Praktische Bedeutung geriatrischer Syndrome 1462
2.2 Mobilitätseinschränkung – Sturzneigung 1462
2.3 Demenz 1464
2.4 Akuter Verwirrtheitszustand 1466
2.5 Depressionen 1467
2.6 Harninkontinenz 1468
2.7 Stuhlinkontinenz 1469
2.8 Obstipation 1469
2.9 Mangelernährung 1469
2.10 Dekubitus 1471

2.1 Praktische Bedeutung geriatrischer Syndrome

Für die ganzheitlich orientierte geriatrische Behandlung ist die Definition bestimmter Syndrome hilfreich.

Einem geriatrischen Syndrom können mehrere Erkrankungen zugrunde liegen. Umgekehrt können bestimmte Krankheiten zu mehreren geriatrischen Syndromen führen.

Geriatrische Syndrome können sich bezüglich ihrer Auswirkung auf Lebensqualität und Selbstständigkeit potenzieren.

Geriatric Giants (die „5 großen I“):
- **I**mmobility
- **I**nstability
- **I**ntelectual impairment
- **I**ncontinence
- **I**atrogenic illness

Weitere wichtige geriatrische Syndrome:
- Seh- und/oder Hörstörung
- Schluckstörung (S. 1470)
- Mangelernährung (S. 1469)
- Depression (S. 1467)
- chronische Schmerzen (S. 1439)
- Dekubitus (S. 1471) und andere Wundheilungsstörungen.

2.2 Mobilitätseinschränkung – Sturzneigung

Im höheren Lebensalter nimmt die Sturzhäufigkeit deutlich zu.

2.1 Praktische Bedeutung geriatrischer Syndrome

Für die ganzheitlich orientierte geriatrische Behandlung mit dem Ziel der Verbesserung von Lebensqualität und Selbstständigkeit ist die Definition bestimmter Syndrome hilfreich. Es handelt sich dabei um typische Symptomkonstellationen älterer Patienten, deren Ursachen unterschiedlich sein können.
Einem geriatrischen Syndrom können mehrere Erkrankungen zugrunde liegen, z. B. Mobilitätseinschränkung infolge eines Schlaganfalls plus proximale Femurfraktur plus Polyarthrose. Umgekehrt können bestimmte Krankheiten wie Schlaganfall zu mehreren geriatrischen Syndromen führen, z. B. Mobilitätseinschränkung plus Ernährungsstörung plus Sprech-/Sprachstörung.
Geriatrische Syndrome stehen meist miteinander in Beziehung und können sich bezüglich ihrer Auswirkung auf Lebensqualität und Selbstständigkeit potenzieren, z. B. Inkontinenz → Mobilitätseinschränkung (soziale und damit motorische Inaktivität) → Depression.

Geriatric Giants: Bezeichnung aus dem englischsprachigen Raum für die 5 häufigsten und wichtigsten geriatrischen Syndrome, auch die „5 großen I“ genannt:
- **I**mmobility: Mobilitätseinschränkung (S. 1462)
- **I**nstability: Sturzneigung (S. 1462)
- **I**ntelectual impairment: Demenz, akuter Verwirrtheitszustand (Delir) (S. 1466)
- **I**ncontinence: Harninkontinenz (S. 1468), Stuhlinkontinenz (S. 1469)
- **I**atrogenic illness: Medikamentennebenwirkungen und Polymedikation (S. 1459)

Weitere wichtige geriatrische Syndrome:
- Seh- und/oder Hörstörung
- Schluckstörung (S. 1470)
- Mangelernährung (S. 1469)
- Depression (S. 1467)
- chronische Schmerzen (S. 1439)
- Dekubitus (S. 1471) und andere Wundheilungsstörungen.

2.2 Mobilitätseinschränkung – Sturzneigung

Im höheren Lebensalter nimmt die Sturzhäufigkeit deutlich zu. Etwa ⅓ der über 65-jährigen stürzt durchschnittlich mindestens einmal pro Jahr. In stationären Einrichtungen ist die Inzidenz mehr als doppelt so hoch. Etwa 5 % der Stürze führen zu Frakturen, überwiegend zu proximalen Femurfrakturen, die eine der häufigsten Ursachen für einen bleibenden Verlust der Selbsthilfefähigkeit darstellen. Weitere typische Frakturlokalisationen bei älteren Patienten sind Becken, Humerus, distaler Radius oder Wirbelsäule.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ursachen und Risikofaktoren: Stürze älterer Menschen sind in 80–90 % der Fälle multifaktoriell verursacht. Typische Risikofaktoren sind Polymedikation, Psychopharmaka, Mangelernährung, orthostatische Dysregulation, vorausgegangene Frakturen, bestehende Hilfsbedürftigkeit in den ADL, Sehstörungen, Demenzkrankheiten und neurologische Erkrankungen (z. B. Morbus Parkinson, abgelaufener Schlaganfall). Monokausal verursachte Stürze sind in erster Linie Unfälle und Synkopen, selten auch eine Drop attack, also ein plötzlicher Sturz ohne Bewusstlosigkeit infolge eines muskulären Tonusverlusts bei vertebrobasilären Durchblutungsstörungen.

Ursachen und Risikofaktoren: Polymedikation, Psychopharmaka, Mangelernährung, orthostatische Dysregulation, vorausgegangene Frakturen, Sehstörungen, Demenz, neurologische Erkrankungen, Drop attack bei vertebrobasilären Durchblutungsstörungen und eine bestehende Hilfsbedürftigkeit in den ADL.

Diagnostik: Apparative Untersuchungen tragen nur in wenigen Fällen zu einer definitiven Klärung primär unklarer Stürze bei. Daher ist die **Anamnese bzw. die Fremdanamnese** am wichtigsten: Wann, wo und unter welchen Umständen erfolgte der Sturz? Hinweise für Bewusstlosigkeit, Gedächtnislücken? Bestehende Mobilitätsstörungen? Frühere Stürze? Begleitende neurologische Symptome? Medikamente (v. a. Psychopharmaka)? Alkoholkonsum? Chronische Erkrankungen? Pflegebedürftigkeit? Häusliche Gefahren (z. B. Stolperfallen, Beleuchtung, Treppen)?

Diagnostik: Anamnese bzw. Fremdanamnese und körperliche Untersuchung.

Bei der **körperlichen Untersuchung** steht zunächst die Frage nach evtl. Verletzungen im Vordergrund.

Ergänzend erfolgen je nach Verdacht **bildgebende Verfahren** wie konventionelles Röntgen, CT oder Ultraschalldiagnostik. Besteht aufgrund eines bestehenden oder fraglichen Bewusstseinsverlustes der V. a. eine **Synkope**, sollte nach einer kardiovaskulären Grunderkrankung gesucht werden. Echokardiografie, Dopplersonografie der hirnversorgenden Arterien sowie Langzeituntersuchungen von EKG und Blutdruck stehen hier am Anfang der apparativen Diagnostik.

Bei **Synkopen** Echokardiografie, Dopplersonografie der hirnversorgenden Arterien sowie Langzeituntersuchungen von EKG und Blutdruck.

Die Abklärung multifaktoriell verursachter Stürze erfordert eine umfassende **klinische Untersuchung potenziell betroffener Organsysteme** einschließlich der Funktionstests des **geriatrischen Basis-Assessments** (S. 1456):

- Herz-Kreislauf-System: Auskultation (Herz, Halsgefäße), RR, Puls, Schellong-Test, evtl. Langzeituntersuchungen und bildgebende Verfahren (s. o.)
- Bewegungsapparat: wie z. B. Gelenke, Wirbelsäule (Form, Beweglichkeit), Skelettdeformitäten, Beinlängendifferenz? Muskelatrophien?
- Überprüfung der Mobilität und des Sturzrisikos: Handkraftmessung, Balancetest, Einbeinstand, Timed-Up-And-Go-Test, Motilitätstest nach Tinetti
- Überprüfung der Seh- und Hörfähigkeit
- Nervensystem: wie z. B. Motorik, Reflexstatus, Oberflächen- und Tiefensensibilität
- kognitiver und emotionaler Status: z. B. Mini-Mental-Status, Depressionstest, Hinweise für Post-fall-Syndrom? (= Sturzgefahr durch Ängstlichkeit und Unsicherheit nach Sturz).

Zur Abklärung der Sturzursache: Untersuchung **potenziell betroffener Organsysteme** wie Herz-Kreislauf-System. Bewegungsapparat, Sehen, Gehör, Nervensystem sowie Basis-Assessment (S. 1456).

Sturzprophylaxe: Beim Vorliegen einer Synkope auf dem Boden einer nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung steht die kausale Therapie im Vordergrund (z. B. Herzschrittmacher). Finden sich, wie in den meisten Fällen, mehrere Risikofaktoren, so steht deren Beseitigung oder Bewältigung im Vordergrund (z. B. Brille). Zusätzlich sind folgende Maßnahmen in der Sturzprophylaxe effektiv:

- Kraft, Balance- und Gangtraining unter krankengymnastischer Anleitung.
- Geeignete Geh- und Mobilitätshilfsmittel: wie z. B. Rollator, Greifzange zum Vermeiden von Bücken und damit einer orthostatischen Dysregulation beim Aufrichten.
- Wohnsituation anpassen: wie z. B. Beleuchtung optimieren (auch Nachtbeleuchtung), Haltegriffe in Bad und Toilette, Beseitigung von Stolperfallen (z. B. Teppiche).
- Überprüfung der Indikation für sturzbegünstigende Medikamente (v. a. Psychopharmaka).

Sturzprophylaxe: Neben einer kausalen Therapie sind folgende Maßnahmen in der Sturzprophylaxe effektiv:

- Kraft, Balance- und Gangtraining
- Geh- und Mobilitätshilfsmittel
- Wohnsituation anpassen
- sturzbegünstigende Medikamente möglichst absetzen bzw. weglassen.

Traumaprophylaxe: Besteht die Sturzgefahr weiter, so kann das Ausmaß des Traumas durch folgende Maßnahmen wirksam vermindert werden:

- **Hüftprotektoren:** Unterhose mit integrierten Kunststoffschalen oder -polstern über den Hüften (z. B. Safe-hip). Hohe Effektivität, allerdings nur, wenn sie kontinuierlich (auch nachts) getragen werden, was die Akzeptanz bei den Patienten anfangs beeinträchtigt.
- **medikamentöse Frakturprophylaxe bei Osteoporose:** Kalzium (1000 mg/d) + Vitamin D_3 (500–1000 I.E./d), bei schwerer Osteoporose zusätzlich Bisphosphonate (S. 814).
- **Hausnotrufsystem:** Vermeidet bei hilfloser, gestürzter Person Schäden durch längeres Liegen wie Auskühlung, Exsikkose und Dekubitus.

Traumaprophylaxe: Bei weiter bestehender Sturzgefahr sind folgende Maßnahmen günstig:

- Hüftprotektoren
- medikamentöse Frakturprophylaxe bei Osteoporose (mit Kalzium, Vitamin D_3, in schweren Fällen mit Bisphosphonaten)
- Hausnotrufsystem.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.3 Demenz

▶ Definition.

▶ Definition. Demenz ist ein Sammelbegriff für Erkrankungen, die mit einem chronisch progredienten Verlust intellektueller Fähigkeiten einhergehen. Um von einer Demenz sprechen zu können, müssen folgende Merkmale bestehen:

- Beeinträchtigung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten über mindestens 6 Monate
- Eine Bewusstseinstrübung darf nicht vorliegen (Abgrenzung zum akuten Verwirrtheitszustand)
- Störung des Antriebs, der Affektkontrolle oder des Sozialverhaltens
- Beeinträchtigung der persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens.

Epidemiologie: Demenzerkrankungen gehören zu den **Hauptursachen für Pflegebedürftigkeit**. Bei den 80–84-Jährigen sind 10–17 %, bei den über 90-Jährigen ca. 35 % betroffen.

Epidemiologie und Allgemeines: Demenzerkrankungen gehören zu den folgenreichsten psychiatrischen Erkrankungen im höheren Lebensalter und gelten als eine der **Hauptursachen für Pflegebedürftigkeit**. Mehr als bei anderen Krankheitsbildern werden nicht nur Betroffene, sondern auch Angehörige und Pflegende außergewöhnlichen Belastungssituationen ausgesetzt. Im höheren Lebensalter verdoppeln sich die Prävalenzraten etwa alle 5 Jahre. So sind bei den 80–84-jährigen 10–17 % und bei den über 90-jährigen ca. 35 % betroffen.

Einteilung und Ätiologie: Es gibt 3 klinische Prägnanztypen:

- kortikale Demenz (KD)
- subkortikale Demenz (SD).
- frontale Demenz (FD)

Einteilung und Ätiologie: Es werden 3 klinische Prägnanztypen unterschieden:

- **kortikale Demenz (KD):** Insbesondere Störung der Merkfähigkeit und höherer kortikaler Funktionen (z. B. Aphasie), Motorik initial nicht beeinträchtigt.
- **subkortikale Demenz (SD):** Insbesondere Störung von Antrieb, Vigilanz, Konzentration, häufig Kombination mit motorischen Störungen (z. B. Akinese, Tremor, Gangstörung, Dysarthrie).
- **frontale Demenz (FD):** Insbesondere Störung von Persönlichkeit, Affekt, Antrieb und Sozialverhalten.

Zu möglichen Ursachen s. Tab. **P-2.1**.

Je nach Art der Erkrankung kann eine kortikale (KD), subkortikale (SD) oder frontale Demenz (FD) im Vordergrund stehen (Tab. **P-2.1**).

P-2.1 Demenzerkrankungen

Demenzerkrankungen	
▪ **neurodegenerative Erkrankungen**	▪ Demenz vom Alzheimertyp (DAT) = Morbus Alzheimer [KD] ▪ frontotemporale Demenz = Morbus Pick [FD] ▪ Demenz bei Morbus Parkinson [FD] ▪ Lewy-Körperchen-Erkrankung [KD]
▪ **vaskuläre Demenz** [SD]*	z. B. lakunäre Hirninfarkte, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE = Morbus Binswanger) Immunvaskulitiden (z. B. SLE)
▪ **gemischte Demenz**	gleichzeitig neurodegenerative und vaskuläre Schädigung
andere Ursachen eines Demenzsyndroms (Beispiele)	
▪ intrakraniale Raumforderungen	Neoplasien, chronisch subdurales Hämatom
▪ Normaldruckhydrozephalus (NPH) [SD]*	▪ primärer oder idiopathischer Normaldruckhydrozephalus ▪ sekundärer Normaldruckhydrozephalus
▪ Infektionskrankheiten mit Beteiligung des ZNS	Aids, Toxoplasmose, Morbus Whipple, Neurosyphilis, Neuroborreliose, Zytomegalie
▪ nicht infektiöse entzündliche ZNS-Erkrankungen	Encephalomyelitis disseminata
▪ systemische Erkrankungen (Beispiele)	▪ chronische Herz-, Nieren-, Leber- oder respiratorische Insuffizienz ▪ endokrine Erkrankungen: z. B. Hypo-/Hyperthyreose, Hypo-/Hyperparathyreoidismus ▪ Vitamin B_1-, B_6-, B_{12}- und Folsäuremangel ▪ Elektrolytstörungen: Hypo-, Hypernatriämie ▪ toxische Enzephalopathien: z. B. Alkoholkrankheit, Korsakow-Syndrom, Medikamente (z. B. Psychopharmaka, Hypnotika, Anticholinergika, Antihypertonika, Antikonvulsiva, β-Rezeptoren-Blocker, Digitalis), Industriegifte (Schwermetalle, organische Lösungsmittel u. a.) ▪ erbliche Stoffwechselerkrankungen: Leukodystrophien, Morbus Wilson

Klinischer Prägnanztyp: [KD] = kortikale Demenz, [SD] = subkortikale Demenz, [FD] = frontale Demenz
* typische Symptomtrias: Gangstörung, rasch fortschreitende Demenz, Harninkontinenz

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Klinik: Die Symptomatik variiert mit dem klinischen Schweregrad und der bestehenden Grunderkrankung.
- **leichtes Stadium:** Leichtere Einschränkung der Gedächtnisleistung (besonders Kurzzeitgedächtnis) sowie intellektueller Fähigkeiten wie Kritikfähigkeit, abstraktes Denken, Orientierungsfähigkeit, Auffassungsgabe, Rechnen, Lesen und Sprechen. Häufig gut erhaltene „Fassade".
- **mittelschweres Stadium:** Stärkere Einschränkung der Gedächtnisleistung (auch Langzeitgedächtnis) sowie intellektueller Fähigkeiten (s. o.), Einschränkungen in den ADL (s. Tab. **P-1.1**), zunehmende Stimmungslabilität, abnorme Verhaltensweisen (z. B. Wahngedanken, Umherwandern).
- **schweres Stadium:** Vollkommene Abhängigkeit in den ADL, Sprache beschränkt sich auf wenige Worte, Angehörige werden nicht mehr erkannt, schwere Einschränkung von Motorik und Koordination, totaler Persönlichkeitsverlust, Harn- und Stuhlinkontinenz.

Klinik: Symptome entsprechend dem Schweregrad:
- **leichtes Stadium:** besonders Kurzzeitgedächtnis betroffen
- **mittelschweres Stadium:** auch Langzeitgedächtnis betroffen, Einschränkungen in den ADL, Stimmungslabilität, abnorme Verhaltensweisen
- **schweres Stadium:** vollkommene Abhängigkeit in den ADL, totaler Persönlichkeitsverlust, Inkontinenz.

Diagnostik: Aufgrund der weitreichenden Konsequenzen, die aus der Diagnose einer Demenzerkrankung für die Betroffenen und deren Angehörige entstehen, ist bei entsprechendem Verdacht eine sorgfältige Abklärung notwendig, die ggf. durch eine fachärztliche Untersuchung ergänzt wird. In diesem Zusammenhang haben in den letzen Jahren „Gedächtnissprechstunden" bzw. „Memory Clinics" an Bedeutung gewonnen, die meist an gerontopsychiatrische Zentren angegliedert sind.
Zum Basisprogramm gehören:
- Anamnese, Fremdanamnese: z. B. Ausbildung, Aktivitäten, Risikofaktoren für Arteriosklerose, Demenz oder Depression bei Familienangehörigen
- Überprüfung der wichtigsten Bereiche kognitiver Funktionen mittels psychometrischer Tests. Am gebräuchlichsten ist der Mini-Mental-Status (s. Tab. **P-1.1**).
- Körperliche einschließlich neurologischer Untersuchung, Hör- und Sehtest
- Labor: mindestens BSG oder CRP, Blutbild, Blutzucker, Cholesterin, Leberwerte, Kreatinin, Elektrolyte, Urinstatus, TSH-basal, Folsäure, Vitamin B_{12}.
- EKG, Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung
- CT oder MRT.

Diagnostik: Zum Basisprogramm gehören:
- Anamnese, Fremdanamnese
- psychometrische Tests (z. B. Mini-Mental-Status)
- körperliche einschließlich neurologische Untersuchung, Hör- und Sehtest
- Labor: mind. BSG oder CRP, Blutbild, Blutzucker, Cholesterin, Leberwerte, Kreatinin, Elektrolyte, Urinstatus, TSH-basal, Folsäure, Vitamin B_{12}.
- EKG, Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung
- CT oder MRT.

Differenzialdiagnose: Von Demenzerkrankungen abzugrenzen sind:
- **Pseudodemenz**: Klinisches Bild einer Demenz bei Depressiven ohne eigentliche Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei Depressiven im Gegensatz zu Demenzkranken eher relativ plötzlicher Krankheitsbeginn und häufiges Klagen über (nicht objektivierbare) Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen.
- **Organisches amnestisches Syndrom**: Gedächtnisstörung infolge einer Schädigung des Gehirns, z. B. nach Schädel-Hirn-Trauma, bei Korsakow-Syndrom.
- **akuter Verwirrtheitszustand** (S. 1466) (s. auch Tab. **P-2.3**).

Differenzialdiagnose:
- Pseudodemenz bei Depression
- organisches amnestisches Syndrom
- akuter Verwirrtheitszustand (S. 1466).

Therapie: Besonders bei degenerativen und vaskulären Demenzerkrankungen kommt den **allgemeinen nichtmedikamentösen Maßnahmen** die wichtigste Bedeutung zu. Hierzu gehören: Eine ausgewogene, vitaminreiche Ernährung, ausreichend Flüssigkeitszufuhr, Anpassung der häuslichen Situation (z. B. Kalender, gut lesbare Uhren, strukturierter Tagesablauf). Außerdem Bewegungstherapie, Ergotherapie (z. B. Anziehtraining), Hirnleistungstraining (z. B. Gedächtnis- und Orientierungstraining), psychosoziale Maßnahmen (z. B. soziale Einbindung beibehalten, konstante Bezugspersonen, Haustierhaltung), Hilfsmittelversorgung (z. B. Inkontinenzhilfen, Nachtstuhl) und Angehörigenbetreuung (z. B. in Selbsthilfegruppen).
Daneben kommen **krankheitsspezifische Therapiemaßnahmen** zum Einsatz:
- **Demenz vom Alzheimertyp:** Verwendet werden Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin), Memantine und verschiedene Nootropika mit umstrittener Wirksamkeit (z. B. Flunarizin, Nimodipin, Dihydroergotoxin, Ginkgo-biloba, Piracetam, Pyritinol). Entsprechend der Studienlage ist die Beurteilung des Nutzens gemessen an der Verzögerung der Heimunterbringung oder des Verlusts von Alltagsfähigkeiten bei allen Substanzgruppen sehr unterschiedlich.
- **vaskuläre Demenz:** Prävention des Fortschreitens einer Arteriosklerose durch Behandlung von Risikoerkrankungen und -faktoren. Bei zerebralen Ischämien Thrombozytenaggregationshemmung (je nach Indikation ASS mit/ohne Dipyridamol oder Clopidogrel) oder orale Antikoagulation zur Rezidivprophylaxe.
- **Normaldruckhydrozephalus:** Ventrikuloperitonealer Shunt.
- **systemische Erkrankungen, Infektionen und Entzündungen des Gehirns, intrakraniale Raumforderungen:** kausale Therapie.

Therapie: Wesentlich sind Allgemeinmaßnahmen wie: ausgewogene Ernährung, ausreichend Flüssigkeit, Anpassung der häuslichen Situation, Bewegungstherapie, Ergotherapie, psychosoziale Maßnahmen, Hilfsmittelversorgung und Angehörigenbetreuung (z. B. Selbsthilfegruppen).

Zu den **krankheitsspezifischen Therapiemaßnahmen** zählen:
- **Demenz vom Alzheimertyp:** Cholinesterasehemmer, Memantine und verschiedene Nootropika (umstritten) bei Demenz vom Alzheimertyp
- **vaskuläre Demenz:** Prävention des Fortschreitens einer Arteriosklerose
- **Normaldruckhydrozephalus:** Ventrikuloperitonealer Shunt
- **systemische Erkrankungen, Entzündungen des Gehirns und intrakraniale Raumforderungen:** kausale Therapie.

Ewigleben (ISBN 9783131181240), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.4 Akuter Verwirrtheitszustand

▶ Synonym.

▶ Synonym. Delir, akutes hirnorganisches Psychosyndrom, Durchgangssyndrom

Epidemiologie: Die Inzidenz bei im Krankenhaus aufgenommenen älteren Patienten liegt bei 10–20 %.

▶ Merke.

▶ Merke. Der akute Verwirrtheitszustand ist eine geriatrische Notfallsituation, da lebensbedrohliche Ursachen (z. B. Hypoglykämie, Herzrhythmusstörung) vorliegen können und schwerwiegende Folgen (z. B. Stürze) die Selbstständigkeit des Patienten bedrohen. Bei nicht rechtzeitiger Behandlung bestehen eine deutlich erhöhte Mortalität und oft die Notwendigkeit zur Aufnahme in ein Pflegeheim.

Ätiologie: Häufig sind iatrogene Maßnahmen und Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Tab. **P-2.2**).

Ätiologie: Häufige Ursachen sind iatrogene Maßnahmen und Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Tab. **P-2.2**). Oft wirken mehrere Ursachen zusammen. Besonders betroffen sind Patienten mit bestehender Demenzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen.

☰ P-2.2

☰ P-2.2 **Auslösende Ursachen eines akuten Verwirrtheitszustandes**

- Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes, besonders Exsikkose
- Medikamente: Psychopharmaka, Parkinsonmedikamente, Analgetika, Antiarrhythmika, Antiepileptika, Digitalis, Antibiotika, H_2-Blocker, anticholinerg wirksame Medikamente, Kortikosteroide
- Immobilisation, Operationen
- fieberhafte Infekte, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Schmerzen
- Koprostase, Harnverhalt
- Seh- und Hörstörungen (besonders wenn vorhandene Hör- und Sehhilfen unter stationären Bedingungen nicht benutzt werden)
- unruhige Umgebung (z. B. Intensivstation), Ortswechsel

Klinik und Diagnostik: Kennzeichnend sind: abrupter Beginn und fluktuierender Verlauf. Störungen des Bewusstseins und des Schlaf-Wach-Rhythmus sind typisch. **Hypoaktive** (→ Immobilität) werden von **hyperaktiven Formen** (→ Stürze) unterschieden.

Differenzialdiagnose: s. Tab. **P-2.3**.

Klinik und Diagnostik: Kennzeichnend sind ein abrupter Beginn mit fluktuierendem Verlauf. Typischerweise kommt es zu Störungen des Bewusstseins und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Im Rahmen der gestörten Psychomotorik können sowohl **hypoaktive** (Patient ist v. a. durch Folgen der Immobilität bedroht), wie auch **hyperaktive Formen** (häufigste Komplikation Stürze) auftreten; Mischformen sind möglich. Typisch sind auch emotionale Störungen.

Differenzialdiagnose: Die Abgrenzung zur Demenz zeigt Tab. **P-2.3**.

☰ P-2.3 **Differenzialdiagnose Demenz – akuter Verwirrtheitszustand**

	Demenz	akuter Verwirrtheitszustand
Beginn	allmählich	abrupt
Verlauf	oft typische Abfolge der kognitiven Defizite, meist chronisch-progredienter Verlauf über Jahre	oft akute Allgemeinerkrankung oder äußeres Ereignis, Krankheitsdauer selten länger als wenige Wochen. Bei korrekter Behandlung meist vollständige Rückbildung
Bewusstsein	erhalten (außer Spätstadium)	getrübt
Aufmerksamkeit	erst im Spätstadium wesentlich verändert	vermindert
Halluzinationen	meist keine	häufig (optisch und akustisch)
psychomotorische Störungen	meist unauffällig (außer Spätstadium)	hypo- oder hyperaktiv

Therapie: bei bekannter Ursache kausale Therapie. Bei multifaktorieller Genese: Überwachung, je nach Ursache Rehydrierung, Medikation überprüfen, invasive Maßnahmen vermeiden und vorhandene Orientierungshilfen benutzen.

Therapie: Die Prognose ist bei rechtzeitiger Behandlung relativ günstig. Bei bekannter Ursache erfolgt eine kausale Therapie. Bei multifaktorieller oder primär unbekannter Genese stehen folgende **allgemeine Maßnahmen** im Vordergrund:

- Überwachung einschließlich Kontrolle der Vitalparameter
- Rehydrierung bei exsikkierten Patienten. Bei trinkunfähigen Patienten bevorzugt durch subkutane Infusion von NaCl- oder Ringerlösung. Intravenöse Zugänge werden weniger gut toleriert, verstärken die Unruhe und werden daher oft frühzeitig vom Patienten entfernt.
- Absetzen aller nicht unbedingt notwendiger Medikamente
- invasive Maßnahmen wie unnötige Gefäßpunktionen möglichst meiden
- vorhandene Orientierungshilfen wie Hörgerät und Brille benutzen
- Psychopharmaka nur vorübergehend oder bei weiterhin bestehender Unruhe trotz Berücksichtigung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Im Rahmen einer **medikamentösen Therapie** kommen **Neuroleptika** und ggf. **Benzodiazepine** zum Einsatz. **Niederpotente Neuroleptika** (wirken vorwiegend sedierend) sind bei älteren Patienten wegen geringerer extrapyramidal-motorischer Störungen zu bevorzugen und beeinflussen auch die Schlaflosigkeit günstig. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, zerebrale Symptome, kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen. Es sollte die niedrigste noch wirksame Dosis gewählt werden. Zum Beispiel **Melperon** (z. B. Melperon-CT 25/50 mg/Tbl., 25 mg/5 ml Lsg.): Beginn mit 25 mg abends, stufenweise Steigerung nach Erfolg bis 200 mg/d (max. 600 mg/d), höhere Abenddosis meist vorteilhaft oder **Pipamperon** (z. B. Dipiperon 40 mg/Tbl., 20 mg/5 ml Saft): 3 × 40–120 mg/d.

Die **medikamentöse Therapie** erfolgt bei älteren Patienten bevorzugt mit **niederpotenten Neuroleptika** (z. B. Melperon, Pipamperon).

Hochpotente Neuroleptika (wirken vorwiegend antipsychotisch) sind bei ausgeprägter psychotischer Symptomatik indiziert. Gegenüber niederpotenten Neuroleptika zeigen sie stärkere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Zum Einsatz kommt z. B. Quetiapin (z. B. Seroquel) oder Risperidon (z. B. Risperdal).

Hochpotente Neuroleptika sind bei ausgeprägter psychotischer Symptomatik indiziert.

Bei **akuten schweren Erregungszuständen** können z. B. ½–1 Amp. Promethazin (Atosil) i. v. oder bei schwerer Psychose ½–1 Amp. Haloperidol (Haldol) i. v. verabreicht werden (ggf. Wiederholung). Danach folgt eine orale Weiterbehandlung mit stufenweiser Reduktion auf die niedrigste noch wirksame Dosis. Bei ausgeprägter vorherrschender Angst akut 1–2 mg Lorazepam (z. B. Tavor 2 mg/Amp.) oder 2,5–10 mg Diazepam (z. B. Valium 10 mg/Amp.) langsam i. v. Dabei ist auf das Auftreten einer möglichen Atemdepression oder paradoxer Reaktionen zu achten.

Bei **akuten schweren Erregungszuständen** sollten Neuroleptika i. v. verabreicht werden. Bei vorherrschender Angst sind Benzodiazepine, unter Beachtung möglicher paradoxer Reaktionen oder einer Atemdepression, indiziert.

▶ Klinischer Fall. Der 86-jährige geistig und körperlich rüstige Mann lebt bei der Familie seines ältesten Sohnes. Seit Tagen leidet er unter einer zunehmenden Atemnot. Der Hausarzt weist ihn mit der Diagnose einer schweren global dekompensierten Herzinsuffizienz ins nahe gelegene Krankenhaus ein. Bei der Aufnahme bestätigt sich der Befund. Es finden sich Unterschenkelödeme und im Röntgen-Thorax eine Lungenstauung sowie Pleuraergüsse. Als Ursache wird eine koronare Herzkrankheit vermutet, da sich im EKG Hinweise für einen älteren Anteroseptalinfarkt finden. Der Patient wird diuretisch behandelt, worunter sich die Atemnot bessert. 2 Tage nach der Aufnahme wird er von der Nachtschwester unruhig und desorientiert vor dem Bett liegend aufgefunden. Nach Rücksprache mit dem diensthabenden Arzt erhält der Patient zur Beruhigung ein Neuroleptikum. Als die Nachtschwester eine Stunde später wieder nach dem Patienten schaut, ist dieser tachypnoisch, aggressiv und nicht mehr zu beruhigen. Sie ruft daher den diensthabenden Arzt, der bei der Untersuchung einen unauffälligen Lungenbefund, dafür aber ein gespanntes, vorwiegend im Unterbauch druckschmerzhaftes Abdomen findet. Sonografisch findet sich eine maximal gefüllte Harnblase bei vergrößerter Prostata. Nach Katheterisierung der Harnblase entleeren sich fraktioniert insgesamt 1200 ml Urin. Der Patient, der den Rest der Nacht gut schlief, war am nächsten Morgen beschwerdefrei und wieder voll orientiert.
Was war passiert? Unter der diuretischen Behandlung war es zu einer raschen Harnblasenfüllung gekommen. Bei bestehender Prostatavergrößerung, die bisher keine wesentlichen Beschwerden verursacht hatte, entwickelte sich eine Überlaufblase mit schmerzhaftem Harnverhalt. Schmerzen und Aufenthalt in fremder Umgebung begünstigen bei älteren Patienten das **Auftreten von Verwirrtheitszuständen**. Der Patient konnte seine Beschwerden nicht einmal mehr mitteilen. Die vorschnelle Gabe von Psychopharmaka verschlimmerte in diesem Fall sowohl die Verwirrtheit als auch die Harnentleerungsstörung (durch die anticholinerge Nebenwirkung vieler Neuroleptika). Eine einfache kausale Therapiemaßnahme führte schließlich zum Erfolg.

▶ Klinischer Fall.

2.5 Depressionen

2.5 Depressionen

Epidemiologie: Mit einer Prävalenz von 15–25 % sind Depressionen die häufigste psychiatrische Erkrankung im Alter. Häufig werden sie übersehen, da sie oft schleichend beginnen oder im Zusammenhang mit einer vorausgehenden Verlustsituation oder somatischen Erkrankungen als normal interpretiert werden. Die höchste Suizidrate findet sich in der Altersgruppe der über 75-jährigen, wobei Männer ein 3 × höheres Risiko haben als Frauen.

Epidemiologie: Die Prävalenz liegt bei 15–25 % (häufigste psychiatrische Erkrankung im Alter).

Klinik: Es kommt zu einer anhaltenden depressiven Verstimmung und zu einer **Antriebsminderung** mit dem Gefühl einer gesteigerten Müdigkeit und geringen Leistungsfähigkeit. Ältere Depressive **fühlen sich** zudem **wertlos**, neigen vermehrt zu **Schuldgefühlen**, leiden an typischen **Schlafstörungen** wie Früherwachen (häufiger als bei jüngeren Patienten werden statt einer depressiven Verstimmung somatische Beschwerden oder Schlafstörungen geschildert) und sind vermehrt mit Gedanken an den Tod konfrontiert, was bis hin zu konkreten Suizidplanungen führen kann.

Klinik: Klinisch finden sich:
- Antriebsminderung
- Gefühl der Wertlosigkeit
- Neigung zu Schuldgefühlen
- Schlafstörungen (z. B. Früherwachen)
- Konfrontation mit Gedanken an den Tod bis hin zu konkreten Suizidplanungen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Diagnostik: Bei geringstem Verdacht empfiehlt sich ein **Routinescreening** (z. B. geriatrische Depressionsskala) und ggf. eine psychiatrische Untersuchung.

Diagnostik: Aufgrund der hohen Suizidrate im Alter und der Gefahr, dass eine Depression hinter somatischen Erkrankungen und Beschwerden verborgen bleibt, empfiehlt sich bei geringstem Verdacht ein **Routinescreening**. Häufigstes Instrument ist dabei die Geriatrische **Depressionsskala** nach Yesavage et al. (z. B. www.kcgeriatrie.de/assessment_2.htm). Bei Werten über 5 Punkten sollte eine eingehende Befragung erfolgen, die ggf. durch eine psychiatrische Untersuchung ergänzt wird.

Therapie: Wichtig ist es, die Patienten in therapeutische Entscheidungen miteinzubeziehen. Geeignet sind **psychotherapeutische Verfahren**. Gruppentherapien sind v. a. bei Alleinlebenden günstig. Daneben können allgemein stützende Maßnahmen mit Einbeziehung von Angehörigen wertvoll sein.

Unter den **Antidepressiva** werden bei geriatrisch polymorbiden Patienten **Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer** bevorzugt (Tab. **P-2.4**). Ein Therapieerfolg ist oft erst nach mehreren Wochen spürbar.

Therapie: Wie bei anderen Altersgruppen gibt es unterschiedliche therapeutische Methoden. Wichtig ist, den Patienten in therapeutische Entscheidungen mit einzubeziehen und zu vermitteln, dass es sich auch bei der Depression um eine Erkrankung handelt, die behandelbar ist und nichts mit persönlichem Versagen zu tun hat. Grundsätzlich sind **psychotherapeutische Verfahren** auch für ältere Menschen geeignet. Gruppentherapien erweisen sich besonders bei Alleinlebenden als vorteilhaft. Auch allgemein stützende Maßnahmen oder Gespräche, evtl. unter Einbeziehung von Angehörigen können eine wertvolle Ergänzung sein.
Eine begleitende **antidepressive Pharmakotherapie** (s. auch Tab. **P-1.2**) ist gelegentlich bei leichten oder mittelschweren, fast immer bei schweren depressiven Episoden indiziert. Bei geriatrischen, polymorbiden Patienten werden, wegen der gegenüber tri- und tetrazyklischen Antidepressiva geringeren anticholinergen Nebenwirkungen oft **Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer** bevorzugt (Tab. **P-2.4**), deren Einmaldosierung zudem die Compliance erleichtert. Allerdings tritt häufiger eine gefährliche Hyponatriämie auf, insbesondere in Kombination mit Diuretika (s. auch Tab. **P-1.2**). Der Therapieerfolg ist oft erst nach mehreren Wochen spürbar, daher sollten weder zu rasche Dosissteigerungen noch zu frühzeitige Therapieabbrüche erfolgen.

P-2.4 Antidepressiva bei geriatrischen Patienten (Beispiele)

Substanz	Handelsnamen	Initialdosis	Höchstdosis
Citalopram	Cipramil 20|40 mg Tbl.	20 mg	60 mg
Mirtazapin	Remergil 15|30|45 mg/Tbl.	15 mg	45 mg
Sertralin	Gladem, Zoloft 50|100 mg/Tbl.	50 mg	200 mg

2.6 Harninkontinenz

Hierbei handelt es sich um einen **objektivierbaren unwillkürlichen Urinabgang**. Neben den hygienischen Nachteilen ergeben sich oft erhebliche soziale Probleme für die Betroffenen.

Diagnostik: Tab. **P-2.5**.

2.6 Harninkontinenz

Unter Harninkontinenz versteht man einen **objektivierbaren unwillkürlichen Urinabgang**. Neben den entstehenden hygienischen Nachteilen ergeben sich erhebliche soziale Probleme für die Betroffenen, die häufig dazu neigen, soziale Kontakte zu vermeiden, was weiteren geriatrischen Problemen wie Vereinsamung und Depression Vorschub leistet.

Diagnostik: Zum diagnostischen Vorgehen s. Tab. **P-2.5**.

P-2.5 Diagnostisches Vorgehen bei Harninkontinenz

Basisdiagnostik	
Anamnese	▪ zeitliche Entwicklung der Inkontinenz, Vor- und Grunderkrankungen, Begleitsymptome (z. B. Flankenschmerzen, Hämaturie, Algurie, Dysurie), Stuhlunregelmäßigkeiten, bei Frauen Geburten und gynäkologische Beschwerden ▪ Miktionsfrequenz, Nykturie, Vorhandensein von Harndrang, Zeitpunkt- und äußere Einflüsse (z. B. Pressen, Niesen, Husten) auf den Harnverlust, Intensität des Harnstrahls, Nachträufeln? ▪ Medikamente? (v. a. Diuretika, Anticholinergika, Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, α- und β-Agonisten/Antagonisten)
körperliche Untersuchung	▪ einschließlich rektaler Palpation und neurologischem Status, bei Frauen gynäkologische Untersuchung
Miktionsprotokoll	▪ Zeitpunkt, Volumen und äußere Umstände der Miktion bzw. des Harnverlusts im Tagesverlauf
Labor	▪ mindestens Urinstatus und -sediment, BSG, Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte
Sonografie	▪ mit Restharnbestimmung
weiterführende Diagnostik	
▪ je nach Verdacht: z. B. bei V. a. Harnwegsinfekt Urinkulturen, bei Fieber auch Blutkulturen	
▪ urologische Spezialdiagnostik (z. B. Zystoskopie, Zystometrie) bei weiterhin unklarer Ursache	

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Einteilung und Therapie der wichtigsten Formen bei geriatrischen Patienten:

- **Belastungsinkontinenz = Stressinkontinenz:**

Unfreiwilliger Urinabgang bei erschlafftem Beckenboden unter Belastung (z. B. Husten, Pressen, Niesen, Bücken) mit tropfen- bis spritzförmigem Harnabgang unter der Belastungssituation ohne Harndrang und ohne Miktionsbeschwerden. Häufige Inkontinenzform bei Frauen. **Ursachen** sind Descensus uteri, Beckenbodenschwäche und Östrogenmangel. Die Therapie besteht in Beckenbodengymnastik, ggf. Operation, evtl. Östrogensubstitution, Inkontinenzhilfsmittel (Vorlagen, Windeln).

- Dranginkontinenz:

Unfreiwilliger (bemerkter) Urinabgang verbunden mit Harndrang. Die Dranginkontinenz wird eingeteilt in: **Motorische Dranginkontinenz** mit strahlförmigem Harnabgang (größere Mengen als bei Stressinkontinenz), Harndrang und erhaltenem Gefühl für die Blase. **Ursachen** hierfür sind ZNS-Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Schlaganfall. **Sensorische Dranginkontinenz** mit häufigem Wasserlassen von geringen Urinmengen sowie Brennen bei der Miktion. **Ursachen** hierfür sind Harnwegsinfektionen, Steine oder Tumoren der ableitenden Harnwege, idiopathisch. Bei der sensorischen Form ist die **Therapie** kausal, bei der motorischen Form kommen Toilettentraining, Anticholinergika (z. B. Propiverin) und Inkontinenzhilfsmittel zum Einsatz.

- **Überlaufinkontinenz:**

Urinabgang bei passiver Überdehnung der Blasenwand mit Harnträufeln und Restharnbildung bis zum kompletten Harnverhalt. Ursächlich sind Prostatavergrößerung, Urethrastrikturen und eine atone Harnblase (z. B. bei diabetischer Neuropathie). Die Therapie erfolgt kausal (z. B. Operation), medikamentös (Versuch mit Alpha$_1$-Rezeptor-Blockern, z. B. Tamsulosin) oder symptomatisch (z. B. intermittierender Eigenkatheterismus, suprapubischer Harnblasenkatheter).

- **funktionelle Inkontinenz:**

Urinabgang zu unerwünschter Zeit an unerwünschtem Ort bei intakter Anatomie/Physiologie der ableitenden Harnwege. **Therapie:** Toilette(-nstuhl) in erreichbarer Nähe, regelmäßiger Toilettengang, keine übermäßige Flüssigkeitszufuhr zur Nacht.

2.7 Stuhlinkontinenz

Im Vergleich zur Harninkontinenz ist die Stuhlinkontinenz zwar seltener, dafür aber für Betroffene und Angehörige noch belastender. Liegt bereits erhebliche Pflegebedürftigkeit vor, ist das Auftreten einer Stuhlinkontinenz oft der ausschlaggebende Anlass für die Aufnahme in ein Pflegeheim. Näheres hierzu s. Kap. Analinkontinenz (S. 487).

2.8 Obstipation

Häufigste **Ursachen** im Alter sind die chronische habituelle Obstipation funktioneller Genese, die vorübergehende Obstipation im Zusammenhang mit anderen Krankheiten oder äußeren Einflüssen wie Ortswechsel oder Immobilisation, Kolontumoren, Analerkrankungen, mangelnde Flüssigkeitsaufnahme und obstipierende Medikamente. Im Alter über 65 Jahre nimmt die Häufigkeit überproportional zu. Frauen sind dabei doppelt so häufig von einer Obstipation betroffen wie Männer. **Therapeutisch** sind oft bereits **nichtmedikamentöse Maßnahmen** (z. B. ballaststoffreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr) erfolgreich. Ist die Gabe von **Laxanzien** erforderlich, sollten diese möglichst nur kurzfristige Anwendung finden. Bei älteren Patienten empfehlen sich folgende Substanzgruppen:

- Ballast- und Quellstoffe wie Weizenkleie oder Leinsamen
- nicht resorbierbare Zucker wie Laktulose
- Salze wie Natriumpicosulfat oder Kombination mit Macrogol.

Näheres hierzu s. Obstipation (S. 479).

2.9 Mangelernährung

Epidemiologie: Erkrankungen, die mit Ess- und Trinkstörungen assoziiert sind, nehmen im Alter deutlich zu. In den Einrichtungen der Langzeitpflege betragen die Prävalenzraten über 50 %. Mindestens 5 % der zu Hause lebenden alten Menschen sind mangelernährt.

Die Mangelernährung geht mit einer Zunahme des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos einher. Je nach Ausmaß und Schweregrad besteht eine erhöhte

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Einteilung und Therapie:

- **Belastungsinkontinenz = Stressinkontinenz:** unfreiwilliger Urinabgang bei erschlafftem Beckenboden unter Belastung.

Therapie: Beckenbodengymnastik, ggf. Operation, evtl. Östrogensubstitution, Inkontinenzhilfsmittel.

- **Dranginkontinenz:** Hierbei kommt es zu unfreiwilligem Urinabgang verbunden mit Harndrang. Unterschieden werden eine **motorische** und eine **sensorische** Form.

Therapie: bei sensorischer Form kausal, bei motorischer Form Toilettentraining, Versuch mit Anticholinergikum.

- **Überlaufinkontinenz:** Urinabgang bei passiver Überdehnung der Blasenwand mit Harnträufeln.

Therapie: kausal, medikamentöser Versuch mit Alpha$_1$-Rezeptor-Blockern oder symptomatisch (z. B. Harnblasenkatheter).

- **funktionelle Inkontinenz:** Urinabgang zu unerwünschter Zeit an unerwünschtem Ort bei unauffälligem körperlichem Befund.

Therapie: kausal

2.7 Stuhlinkontinenz

Oft der letztendliche Anlass für die Aufnahme in ein Pflegeheim.

2.8 Obstipation

Häufigste **Ursachen** im Alter sind: chronische habituelle Obstipation funktioneller Genese, vorübergehende Obstipation, Kolontumoren, Analerkrankungen, mangelnde Flüssigkeitsaufnahme und obstipierende Medikamente. **Therapeutisch** sind oft bereits **nichtmedikamentöse Maßnahmen** erfolgreich. Bei älteren Patienten werden folgende **Laxanzien** (möglichst nur kurzfristig) bevorzugt: Weizenkleie, Leinsamen, Laktulose oder Natriumpicosulfat und Macrogol. Näheres s. Obstipation (S. 479).

2.9 Mangelernährung

Epidemiologie: Prävalenzraten in Einrichtungen der Langzeitpflege liegen bei > 50 %. Eine Mangelernährung geht mit einer Zunahme des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos einher.

tionskrankheiten, Wundheilungsstörungen, Haut- und Schleimhautdefekte, psychische Erkrankungen und kognitive Beeinträchtigungen.

Risikofaktoren: Meist liegt eine Kombination mehrerer Risikofaktoren vor (Tab. **P-2.6**).

Risikofaktoren: Physiologische Altersveränderung wie das Nachlassen der Speichelsekretion oder die Degeneration von Geschmacks- und Geruchssinneszellen können eine Mangelernährung begünstigen. Meist liegt jedoch die Kombination mit mehreren zusätzlichen Risikofaktoren vor: Tab. **P-2.6**.

P-2.6 Risikofaktoren für eine Mangelernährung im Alter

normale Nahrungsmenge	▪ erhöhter Energiebedarf: Hyperthyreose, Bewegungsdrang bei Demenz, Diabetes mellitus, Infektionskrankheiten, Tumorerkrankungen
	▪ verminderte Resorption oder Verluste von Nährstoffen: Pankreasinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Darmerkrankungen, Laxanzienabusus, Blutungen, Dekubitalulzera
verminderte Nahrungsmenge	▪ Appetit normal: – Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme: schlechter Mund- oder Zahnstatus, Dysphagie, Dyspnoe – Mobilitätsstörung, die Einkaufen oder Kochen erschweren – finanzielle Probleme – in stationären Pflegeeinrichtungen: einseitiges Essensangebot, unflexible Essenszeiten, zu wenig Zeit für die Nahrungsaufnahme, mangelnde Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, ungünstige Umgebungsfaktoren (Einrichtung, Mitbewohner)
	▪ Appetit vermindert: – psychiatrische Erkrankungen wie Demenz oder Depression – somatische Erkrankungen wie Tumoren, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Erkrankungen des Verdauungsapparates – chronische Schmerzen – Medikamente wie Antibiotika oder Psychopharmaka – Alkoholabusus

Diagnostik: Bei V. a. Mangelernährung hat sich die **Anamnese** mittels eines standardisierten Fragebogens bewährt.

Diagnostik: Bei V. a. Mangelernährung sollten bei der **Anamnese** auch wichtige ernährungsspezifische Informationen gewonnen werden. Hierzu gehören: Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Appetit, Ernährungsgewohnheiten, Gewichtsverlauf in den letzten 3 Monaten, Zahnstatus, Mobilität, Stimmung, Wohn- und Lebenssituation, Anzahl der Hauptmahlzeiten, Lebensmittelauswahl, Trinkmenge und Ausmaß der Selbstständigkeit bei der Essensaufnahme. Bewährt hat sich die Verwendung eines standardisierten Fragebogens. Häufig wird das „Mini Nutritional Assessment" verwendet (s. www.mna-elderly.com/forms/MNA_german.pdf).

Anthropometrische Daten (z. B. BMI) lassen das Ausmaß der Unterernährung erkennen.

Das Ausmaß der Unterernährung wird durch die Ermittlung **anthropometrischer Daten** festgestellt. Gemessen werden z. B. Hautfaltendicke, Oberarm- und Wadenumfang oder die Körperzusammensetzung wird anhand einer Bioelektrische-Impendanz-Analyse ermittelt.
Am häufigsten wird der Body-Mass-Index (BMI) (S. 729) verwendet.

Die **körperliche Untersuchung** und **bildgebende Verfahren** können z. B. Schluckstörungen aufdecken. Mittels **Labordiagnostik** können Mangelzustände nachgewiesen werden.

Im Rahmen der **körperlichen Untersuchung** sollte der Mundraum sorgfältig inspiziert werden. Bei V. a. Schluckstörungen kann eine logopädische Untersuchung zur Klärung beitragen, ggf. ergänzt durch **bildgebende Verfahren** wie die Videofluoroskopie oder die endoskopische Beurteilung des Schluckaktes. Bei der **Labordiagnostik** können bestimmte Mangelzustände nachgewiesen werden. Wichtige Parameter sind: Gesamteiweiß, Albumin, Transferrin, Hämoglobin, Lymphozyten, Harnstoff, Cholinesterase, Vitamine (B_6, B_{12} und D), Elektrolyte, Zink.

Therapie: Vielfältig je nach Ursache:
- Grunderkrankung behandeln
- Nahrungsergänzung bei Hypovitaminosen
- Vitamin-, eiweiß- und kalorienangereicherte Supplemente, ggf. trinkfähig
- Zahnsanierung
- Nahrungskonsistenz anpassen
- Fernküche
- bei Behinderungen erleichtern spezielle Hilfsmitteln die Nahrungsaufnahme
- bei Demenzkrankheit strukturierter Tagesablauf mit regelmäßigen Mahlzeiten.

Therapie: Genauso vielfältig wie die Ätiologie sind die therapeutischen Möglichkeiten. Folgende Maßnahmen stehen dabei im Vordergrund:
- Behandlung von Grunderkrankungen
- Bei Fehlernährung Beratung von Patienten und Angehörigen (z. B. Nahrungsergänzung bei Hypovitaminosen, ausreichend Obst, Gemüse, Salat, Milchprodukte. Vitamin-, eiweiß- und kalorienangereicherte Supplemente, wobei je nach Situation die trinkfähige Form die Akzeptanz verbessert)
- Bei Erkrankungen mit erhöhtem Energiebedarf (Tab. **P-2.6**) Anpassung der Nahrungsmenge. Schätzwerte zur Bedarfsermittelung: normaler Bedarf 25–30 kcal/kg KG/d, gesteigerter Bedarf 31–40 kcal/kg KG/d.
- Zahnsanierung bzw. Prothesenanpassung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

- Bei Schluckproblemen Anpassung der Nahrungskonsistenz: Andicken von Flüssigkeiten, zerkleinerte oder passierte Kost. Überprüfung der Indikation zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie bei fehlender Geschäftsfähigkeit unter Berücksichtigung der Patientenverfügung (S. 1461) oder des mutmaßlichen Patientenwillens: s. auch Abb. **E-2.14**.
- Bei Problemen mit der Nahrungszubereitung Lieferung der Mahlzeiten durch Fernküche
- Bei Behinderungen Einsatz von Hilfsmitteln unter ergotherapeutischer Anleitung (z. B. speziell geformte Bestecke, Griffverdickungen, Ein-Hand-Hilfen)
- Bei Demenzkrankheit strukturierter Tagesablauf mit regelmäßigen Mahlzeiten. Erhöhte Kalorienmenge bei Bewegungsdrang.

2.10 Dekubitus

2.10 Dekubitus

▶ Definition. Bei einem Dekubitus handelt es sich um eine durch Druckeinwirkung ischämisch verursachte Schädigung der Haut und tieferer Gewebsstrukturen.

▶ Definition.

Risikofaktoren: Hauptrisikofaktor ist die schwere Immobilität, weshalb ältere Patienten mit Schlaganfall, Oberschenkelhalsfraktur oder fieberhaften Infekten besonders häufig betroffen sind. Die Entstehung wird zudem begünstigt durch Mangelernährung, Dehydratation, Inkontinenz, Durchblutungsstörungen bei AVK oder venöser Stauung, Anämie, Sensibilitätsstörungen (z. B. bei diabetischer Polyneuropathie oder neurologischen Erkrankungen) und Hautläsionen (z. B. Ekzem).

Risikofaktoren: schwere Immobilität (Hauptrisikofaktor!), Mangelernährung, Dehydratation, Inkontinenz, Durchblutungsstörungen, Anämie, Sensibilitätsstörungen und Hautläsionen.

Klinik: Besonders betroffen sind Hautstellen über Knochenvorsprüngen. Die Lokalisation hängt von der Lagerung des Patienten bei der Entstehung ab: In Rückenlage sind v. a. Kreuzbein (Abb. **P-2.1**) und Ferse betroffen, in Seitenlage Trochanter major und Knöchel. Im Sitzen kann es zu Läsionen im Bereich der Sitzbeinhöcker kommen. Zur Schweregradeinteilung s. Tab. **P-2.7**.

Klinik: Besonders betroffen sind Hautstellen über Knochenvorsprüngen, wobei die Lokalisation von der Lagerung des Patienten abhängt (Abb. **P-2.1**). Zur Schweregradeinteilung s. Tab. **P-2.7**.

P-2.1 Dekubitus IV im Steißbeinbereich

P-2.1



P-2.7 Schweregradeinteilung des Dekubitus

P-2.7

Grad	Ausmaß der Schädigung
I	umschriebene, bei Fingerdruck nicht abblassende Hautrötung bei intakter Haut
II	Hautdefekt mit oberflächlicher Abschürfung oder Blasenbildung
III	tiefer Hautdefekt, sichtbare Muskulatur, Sehnen oder Bänder
IV	Haut- und Gewebedefekt mit Knochenbeteiligung (Osteomyelitis)

Therapie: Die lokale Therapie hängt vom Ausmaß und dem Zustand der Hautschädigung ab (Tab. **P-2.8**). Sie ist eine interdisziplinäre Aufgabe, die häufig eine Zusammenarbeit mit Chirurgen erfordert. Die unten beschriebenen prophylaktischen Maßnahmen sollten bei Vorliegen von Hautläsionen konsequent durchgeführt werden.

Therapie: Die lokale Therapie hängt vom Ausmaß und dem Zustand der Hautschädigung ab (Tab. **P-2.8**).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

P-2.8 Lokale Therapie des Dekubitus

Zustand der Haut	Therapieziel	Maßnahmen
Hautrötung	regelrechte Haut	▪ absolute Druckentlastung
Blasenbildung	blasenfrei anliegende Haut	▪ absolute Druckentlastung, Beobachtung ▪ bei Rückgang der Blase keine Abtragung ▪ bei Füllungszunahme und Entzündungszeichen steriles Abtragen der Blase und antiseptische Wundbehandlung
Nekrose	nekrosefreie, saubere Wunde	▪ absolute Druckentlastung ▪ chirurgisches Débridement, Entfernung der Nekrose unter sterilen Bedingungen, ggf. in mehreren Sitzungen (z. B. alle 2 Tage) ▪ enzymatische Wundreinigung in den Intervallen, **kein** Wasserstoffperoxid oder Povidon-Iod
schmierig belegte Wundfläche	saubere Wunde, Anregung der Selbstreinigung	▪ absolute Druckentlastung ▪ Spülung mit NaCl 0,9 % ▪ enzymatische Wundreinigung (s. o.) ▪ bei Lokalinfektion Wundabstrich, danach **systemische** Antibiotikatherapie
granulierende Wunde	gut durchblutetes, ernährtes und feuchtes Granulationsgewebe	▪ absolute Druckentlastung ▪ Spülung mit Ringer-Lösung ▪ feuchte Verbände (z. B. sterile Kompressen mit Ringer-Lösung) auch mehrmals/Tag ▪ Hydrokolloidverbände (z. B. Varihesive, Comfeel)
Bei großen Defekten, freiliegenden Knochen oder Sehnen, plastische Deckung		

Prophylaxe:
- **Druckentlastung** gefährdeter Hautstellen
- **Hautpflege**
- Behandlung von **Risikofaktoren:** ausreichende Ernährung und Flüssigkeitszufuhr. Möglichst Verzicht auf Tranquilizer, Neuroleptika oder Antidepressiva.

Prophylaxe: Wichtig ist es, Risikopatienten zu identifizieren, damit folgende vorbeugende Maßnahmen getroffen werden können:
- **Druckentlastung gefährdeter Hautstellen** (s. o.) durch frühzeitige Krankengymnastik und Mobilisation des Patienten. Bei bettlägerigen Patienten regelmäßige Lagerungen (Lagerungsplan) und Einsatz spezieller Hilfsmittel (z. B. Wechseldruckmatratze)
- **Hautpflege:** Beim Vorliegen einer Harninkontinenz sollte ein Harnblasenkatheter gelegt werden. Bei zu trockener Haut empfiehlt sich die Applikation von Öl-Wasser-Emulsionen.
- Ein besonderes Augenmerk gilt der Behandlung von **Risikofaktoren**. Zu achten ist v. a. auf eine ausreichende Ernährung und Flüssigkeitszufuhr. Auf Tranquilizer, Neuroleptika oder Antidepressiva sollte möglichst verzichtet werden (vermindern die Spontanmobilität).

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Laboratoriumsdiagnostik und Referenzbereiche

H. S. Füeßl

Q



e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

1 Laboratoriumsdiagnostik

1.1 Grundlagen 1475
1.2 Weg zum Laborbefund. 1475



© PhotoDisc

1.1 Grundlagen

1.1.1 Rationale Verwendung und Beurteilung von Labordaten

Die Laboratoriumsdiagnostik ist eine der wesentlichen Säulen der Diagnosestellung, der Prognosefindung und der Therapiekontrolle in der Inneren Medizin. Im Gegensatz zu vielen bild- und signalgebenden Verfahren, die interpretiert werden müssen, liefern die meisten Laborverfahren numerische Resultate. Diese gelten in den Augen vieler Medizinstudenten und Ärzte, aber auch bei Laien als besonders zuverlässig und aussagekräftig. Dabei sind Labordaten nicht notwendigerweise exakter oder „objektiver" als verbale Interpretationen. Viele Ärzte unterliegen im Hinblick auf die Wertigkeit von Labordaten für die Entscheidungsfindung nicht selten einer Selbsttäuschung. Man sollte sich daher stets vor Augen halten, dass

1. nur bei einem kleinen Teil aller Untersuchungen (zwischen 2 und 10 %, abhängig von der Zahl der Tests) überhaupt ein pathologisches Ergebnis gefunden werden kann,
2. nur bei einem Bruchteil der pathologischen Ergebnisse Konsequenzen gezogen werden,
3. sich nur bei einem Teil dieser Konsequenzen ein Nutzen für den Patienten ergibt, wobei noch offen bleibt, ob dieser Nutzen nicht auch zu erreichen gewesen wäre, hätte man einige wenige Labortests gezielt anhand von Anamnese und klinischer Untersuchung angefordert,
4. Abweichungen von der Norm in vielen Fällen zwar häufig nichts zur Diagnosefindung beitragen, jedoch zu an sich abklärungswürdigen Befunden werden und damit eine diagnostische Kaskade in Gang setzen.

Wenn nicht bereits aufgrund des klinischen Bildes eine Verdachtsdiagnose gestellt und durch gezielte Untersuchungen bestätigt oder ausgeschlossen wird, so gelingt es nur ganz selten, dass die Diagnose dem Arzt gleichsam zufällig durch ein möglichst aufwendiges Laborprogramm in den Schoß fällt. Über die rein technischen Aspekte der Qualitätskontrolle des analytischen Prozesses hinaus müssen Laboruntersuchungen kritisch indiziert, wertend gedeutet und in das klinische Gesamtbild eingeordnet werden. Laborbefunde können selten ein diagnostisch wegweisender, manchmal hinweisender, in den meisten Fällen aber lediglich additiver Mosaikstein im Ablauf der gesamten medizinischen Diagnostik sein.

1.2 Weg zum Laborbefund

1.2.1 Allgemeines

Die Erstellung eines klinisch-chemischen Befundes gliedert sich im Wesentlichen in: die präanalytische Phase, die Analytik und analytische Beurteilung und die medizinische Beurteilung.

1.2.2 Präanalytische Phase

Einflussgrößen auf die Probe

Eine Vielzahl von physiologischen Bedingungen und persönlichen Gewohnheiten können das Ergebnis von Laboruntersuchungen beeinflussen.

- **Nahrungsaufnahme/Fasten:** Nach der Nahrungsaufnahme sind Glukose, Triglyzeride, Eisen, Phosphat und Aminosäuren im Blut in erhöhter Konzentration vorhanden.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

1.1 Grundlagen

1.1.1 Rationale Verwendung und Beurteilung von Labordaten

Die Laboratoriumsdiagnostik ist wesentlich für Diagnosestellung, Prognosefindung und Therapiekontrolle in der Inneren Medizin.

Die meisten Laborverfahren liefern numerische Resultate. Diese sind jedoch nicht notwendigerweise aussagekräftiger als verbale Interpretationen einer ausführlichen Anamnese, denn

1. nur 2–10 % der Untersuchungen liefern ein pathologisches Ergebnis,
2. ein Bruchteil davon führt zu Konsequenzen,
3. nur ein Teil dieser ist für den Patienten von Nutzen,
4. unerwartete pathologische Befunde lösen eine diagnostische Kaskade aus.

1.2 Weg zum Laborbefund

1.2.1 Allgemeines

Phasen des klinisch-chemischen Befundes: Präanalytik, Analytik mit analytischer Beurteilung, medizinische Beurteilung.

1.2.2 Präanalytische Phase

Einflussgrößen auf die Probe

- Nahrungsaufnahme beeinflusst die Konzentrationen verschiedener Stoffe im Blut. Für

eine bessere Vergleichbarkeit von Verlaufsuntersuchungen ist auf eine Nüchternperiode von ≥ 12 h zu achten.
- Im Vergleich zur liegenden Position sind beim Stehenden korpuskuläre Elemente und makromolekulare Substanzen um bis zu 10 % erhöht.
- Erhöhter Alkoholkonsum steigert die Aktivität der γ-GT und das MCV.
- Raucher haben höhere CO-Hb- und CEA-Konzentrationen.
- Serum-Kreatinin ist abhängig von der Muskelmasse.
- Einige Hormone unterliegen tagesrhythmischen Schwankungen.
- Hohes Lebensalter (Tab. **Q-1.1**)

Zur besseren Vergleichbarkeit der Werte im Verlauf sollte der Patient generell vor der Blutabnahme eine mindestens 12-stündige Nüchternperiode eingehalten haben.
- Beim **Übergang** von der **liegenden** in die **stehende Position** kommt es bei korpuskulären Elementen und makromolekularen Substanzen wie Erythrozyten, Leukozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamteiweiß, Enzymen und Lipoproteinen zu einem Konzentrationsanstieg bis zu 10 %.
- **Erhöhter Alkoholkonsum** über längere Zeit hinweg führt zu einem Aktivitätsanstieg der γ-GT und einer Erhöhung des MCV.
- **Raucher** haben höhere CO-Hb- und CEA-Konzentrationen.
- Sehr **muskelkräftige** Männer haben erhöhte Konzentrationen des Serum-Kreatinins.
- Bei einigen **Hormonen** bestehen ausgeprägte **tagesrhythmische Schwankungen**. Die meisten Hormone, vor allem Cortisol, Noradrenalin, Aldosteron, Thyroxin und Prolaktin, aber auch Hämoglobin, Bilirubin und Kalzium erreichen ihre maximale Konzentration am Morgen. Kreatinin, Harnstoff, TSH und Phosphat sind am Abend höher als am Morgen.
- **Hohes Lebensalter** wirkt sich auf eine Reihe von klinisch-chemischen Messgrößen aus (Tab. **Q-1.1**).

Q-1.1 Gesicherte altersbedingte Variationen klinisch-chemischer Messgrößen

Abnahme	Zunahme
▪ Alanin	▪ Cholesterin
▪ Albumin	▪ Glukose
▪ Gesamteiweiß	▪ Harnstoff-N
▪ Kalzium	▪ LDH
▪ Phosphat	

Störfaktoren

Störfaktoren, die nach der Entnahme des Untersuchungsgutes die Messergebnisse verfälschen, stammen
- aus dem Organismus: z. B. durch freiwerdende Stoffe bei einer Hämolyse von Erythrozyten in vitro,
- von extern: z. B. Medikamente, Infusionslösungen oder Verunreinigungen der Probengefäße.

Störfaktoren

Störfaktoren führen in vitro nach Entnahme des Untersuchungsgutes aus dem Organismus zu einem Messergebnis, das nicht der Situation in vivo entspricht. Sie können aus dem Organismus selbst stammen, z. B. bei einer **Hämolyse von Erythrozyten in vitro** sind u. U. LDH und/oder Kalium im Serum erhöht, da sich beide Substanzen in den Erythrozyten in erhöhter Konzentration finden. Extrem hohe Konzentrationen von Bilirubin oder Triglyzeriden im Blut können die Analysereaktion stören. Von externen, d. h. nicht aus dem Organismus stammenden Stoffen, die zu Verfälschungen von Laborwerten führen können, spielen **Medikamente** und **Infusionslösungen** die größte Rolle. Auch Verunreinigungen der Probengefäße mit Waschmitteln, Bakterien oder Hefen beeinflussen Laborwerte.

Probenentnahme

- **Blut** sollte, v. a. zur Verlaufsbeurteilung, immer zur gleichen Tageszeit abgenommen werden. Am besten morgens, noch vor einer Einnahme von Medikamenten. Die letzte Nahrungsaufnahme sollte am Vorabend erfolgt sein.
- **Urinproben** werden in der Regel vom Patienten gewonnen und sind fehleranfällig. Patienten brauchen deshalb genaue Handlungsanweisungen.

Probenentnahme

- **Blut** sollte, v. a. zur Verlaufsbeurteilung, immer zur gleichen Tageszeit abgenommen werden (am besten morgens zwischen 7.00 und 8.00 Uhr). Die Morgendosis von Medikamenten sollte noch nicht eingenommen sein, v. a. wenn man Spiegelbestimmungen von Medikamenten durchführen will. Die letzte Nahrungsaufnahme sollte am Vorabend zwischen 18.00 und 19.00 Uhr erfolgt sein.
- **Proben des Spontanurins** und des 24-Stunden-Sammelurins werden in der Regel vom Patienten selbst gewonnen und bieten daher eine Fülle von Fehlerquellen. Um diese zu minimieren, braucht der Patient eine genaue Handlungsanweisung. Vor allem die Mittelstrahluringewinnung bei Frauen zur mikrobiologischen Untersuchung bedarf einer sorgfältigen Technik, sollen nicht falsche Schlüsse aus dem Ergebnis gezogen werden.

Probentransport und -lagerung

- **Blut:** Zwischen Probenentnahme und Zentrifugation sollte nicht mehr als 1 h liegen. Für viele Analysen und Methoden sind bestimmte Zeitrahmen und Lagerungsbedingungen vorgeschrieben, um zuverlässige Werte zu erhalten (s. Haupttext).
- **Urin:** Die Beurteilung von Harnsediment muss innerhalb von 2–3 h erfolgen.

Probentransport und -lagerung

- **Blut:** Zwischen Blutprobennahme und Zentrifugation sollte nicht mehr als 1 Stunde liegen. Für die **Bestimmung der meisten Elektrolyte, Substrate und Enzyme** (ausgenommen Laktat und Ammoniak) sind die Serum- oder Plasmaproben nach Zentrifugation mind. 1 Tag bei Raumtemperatur und 4 Tage bei 4 °C im Kühlschrank stabil. Muss die Probe verschickt werden, sollte statt Vollblut immer Serum oder Plasma verschickt werden. Muss die Probe über längere Zeit verwahrt werden, ist sie bei –20 °C einzufrieren. **Blutbilduntersuchungen** erbringen noch

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

ein verlässliches Ergebnis, wenn das verschlossene EDTA-Röhrchen bei Raumtemperatur bis zu 1 Tag lang, bei Lagerung im Kühlschrank bis zu 7 Tage lang erfolgte. Für die **mechanische Differenzierung** im Teilchenzähler darf die Probe nicht in den Kühlschrank gestellt werden, **Blutausstriche** sind innerhalb von 3 Stunden nach Blutabnahme anzufertigen. **Gerinnungsuntersuchungen** sollten immer so schnell wie möglich erfolgen, eine Aufbewahrung des Plasmas im Kühlschrank ist, um noch zuverlässige Werte zu erhalten, höchstens 4 Stunden möglich. Die Proben für die Blutgasanalyse sind innerhalb von 15 Minuten zu untersuchen, ist dies nicht möglich, kann die Probe bis zu 2 Stunden in Eiswasser aufbewahrt werden.

- **Urin:** Die Beurteilung des **Harnsediments** muss innerhalb von 2–3 Stunden erfolgen, eine Aufbewahrung im Kühlschrank oder Einfrieren sind nicht zulässig.
- **Liquor: Liquorzellen** müssen innerhalb 1 Stunde nach Liquorpunktion gezählt werden.

- **Liquor:** Liquorzellen müssen innerhalb 1 h nach Liquorpunktion gezählt werden.

Makroskopische Beurteilung der Probe

Vor der Untersuchung sollten die Proben makroskopisch beurteilt werden.

- **Blut:** Hier ist vor allem auf eine **rosafarbene bis rote Verfärbung des Serums** zu achten. Dieser Befund spricht für eine Hämolyse. Bereits in leicht hämolytischen Seren ist die Bestimmung von Kalium, Magnesium oder LDH nicht mehr zuverlässig möglich. Ein **dunkelgelbes Serum** lässt auf eine erhöhte Bilirubinkonzentration schließen. Die Bestimmung von Harnsäure, Triglyzeriden und Kreatinin kann dadurch negativ beeinflusst werden. In milchigem Serum ist eine Bestimmung der meisten klinisch-chemischen Parameter nicht zuverlässig möglich.
- **Urin: Normaler Urin** ist klar, Trübungen sprechen z. B. für einen erhöhten Zell- oder Bakteriengehalt. Der wichtigste Faktor bei der Urinfarbe ist das spezifische Gewicht: sehr konzentrierter Urin ist dunkelgelb bis fast braun, stark verdünnter Urin fast wasserklar.
- **Liquor:** Auch **Liquor** ist normalerweise klar, Trübungen sprechen für erhöhten Zellgehalt, eine fleischwasserfarbene oder schwach rötliche Färbung für eine sog. „blutige" Punktion.

Makroskopische Beurteilung der Probe

- **Blut:** Rosafarbene bis rote Verfärbung von Serum spricht für eine Hämolyse. Dunkelgelbes Serum lässt auf eine erhöhte Bilirubinkonzentration schließen. Die Bestimmung verschiedener Laborparameter (s. Haupttext) kann dadurch beeinflusst sein.
- **Urin:** Normaler Urin ist klar. Trübungen sprechen für erhöhten Zell- oder Bakteriengehalt, die Farbe gibt Auskunft über die Konzentration.
- **Liquor** ist normalerweise klar. Trübungen sprechen für einen erhöhten Zellgehalt, fleischfarbene und rote Verfärbungen füre ine sog. „blutige" Punktion.

1.2.3 Analytik und analytische Beurteilung

Die Bestimmung von Analysen in Untersuchungsmaterialien erfolgt in der Laboratoriumsmedizin mit Methoden, die auf biologischen, chemischen und physikalischen Theorien sowie mathematischen Prinzipien beruhen. Neben **quantitativen Analysen** (Bestimmung der Zahl von Molekülen, Ionen, Atomen, Partikeln oder Ereignissen) werden für bestimmte Untersuchungen auch **semiquantitative Methoden** (Ergebnis als +, ++ oder +++, [z. B. Drogen-Screening] mitgeteilt) und **qualitative Verfahren** (positiv/negativ, z. B. Schwangerschaftstest) eingesetzt.

Der Laborleiter hat mittels statistischer Qualitätskontrollen für die zuverlässige Befundermittlung zu sorgen. Dazu werden die erstellten Befunde laufend hinsichtlich **Präzision** und **Richtigkeit** überprüft. **Laborinterne Qualitätskontrollen** erfolgen durch Mitführung von Präzisions- und Richtigkeitsprotokollen. Die **laborexterne Qualitätssicherung** erfolgt mit Hilfe von Ringversuchen.

1.2.3 Analytik und analytische Beurteilung

Die Laboratoriumsmedizin verwendet

- quantitative Analysen (numerische Ergebnisse),
- semiquantiative Methoden (Ergebnis als +, ++ oder +++),
- qualitative Verfahren (positiv/negativ).

Die zuverlässige Befundermittlung, Präzision und Richtigkeit der Ergebnisse werden laufend durch interne und laborexterne Qualitätskontrollen gesichert.

1.2.4 Medizinische Beurteilung

Erst durch die medizinische Beurteilung des Arztes wird das Analyseergebnis zum Laborbefund. Grundlage der Interpretation oder Gewichtung des Analyseresultats sind ärztliche Erfahrung, die Kenntnis der klinischen Untersuchungsbefunde und anderer technischer Untersuchungen des Patienten sowie die Vermutungsdiagnose. In der Transversalbeurteilung vergleicht der Arzt die Analyseergebnisse des Patienten mit dem Messwertbereich einer Referenzpopulation, mit dem therapeutischen Bereich oder einer Entscheidungsgrenze. Besonders wertvoll ist auch die Longitudinalbeurteilung, d. h. der Vergleich des aktuellen Ergebnisses mit früher erhobenen Werten bei demselben Patienten. Selbst ein grob pathologisch veränderter Wert kann seine klinische Bedeutung verlieren, wenn er bereits seit langer Zeit in diesem Bereich stabil ist. Dieser Teil der Beurteilung von Laborergebnissen ist eine genuin ärztliche Aufgabe, die nicht durch technische Hilfskräfte oder Analyseautomaten erfüllt werden kann.

1.2.4 Medizinische Beurteilung

Die Interpretation des Analyseresultats ist abhängig von

- der ärztlichen Erfahrung,
- der Kenntnis von anderen Untersuchungsergebnissen,
- der Verdachtsdiagnose.

Transversalbeurteilungen beziehen sicha uf Vergleiche mit Referenzbereichen, therapeutischen Bereichen und Entscheidungsgrenzen. Longitudinalbeurteilungen basieren auf vorhergegangenen Laboranalysen.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.



© Jupiterimages

2 Referenztabellen

2.1 Allgemeines 1478
2.2 Tabellarische Übersicht 1478

2.1 Allgemeines

Die Beurteilung einer Messgröße bezieht sich auf ihren Referenzbereich. In diesem Größenbereich liegen 95 % der Messwerte, wie sie in einem Kollektiv von Gesunden gefunden wurden.

2.2 Tabellarische Übersicht

2.2.1 A

2.1 Allgemeines

Für den Gebrauch von Laborbefunden in Praxis und Klinik und die Unterscheidung zwischen „Gesunden“ und „Kranken“ ist die Festlegung von Normwertbereichen unerlässlich. Allerdings gibt es den „Normalwert“ beim idealen „Gesunden“ nicht. Vielmehr ist dieser Wert in einem Kollektiv von „Gesunden“ normal oder schräg um einen Medianwert verteilt. Daher bezieht man sich sich bei der Beurteilung von Messgrößen nicht auf einen Normalwert, sondern auf den sog. **Referenzbereich**. In diesem Größenbereich liegen 95 % der Messwerte, wie sie in einem Kollektiv von Gesunden gefunden werden. Der Referenzbereich bildet das Grundgerüst für die Entscheidung zwischen normalen und pathologischen Werten. Die beschriebenen Einflussgrößen (S. 1475) sind jedoch immer zu beachten.

Nachfolgend ist eine Auswahl der praktisch wichtigsten Labortests in **alphabetischer Reihenfolge** zusammengestellt, die Aussagen über die Funktion von Organen, Organgruppen und Organteilen ermöglichen. Neben dem Referenzbereich der Messgröße werden die wichtigsten Krankheitsbilder angeführt, die mit einer Abweichung des Parameters nach oben oder unten einhergehen.

R: Referenzbereich; **A**: Aussage; **WP**: weitere relevante Parameter

SI: Système International d'Unités

Sofern nicht anders vermerkt, ist das Untersuchungsmaterial jeweils Serum.

2.2 Tabellarische Übersicht

2.2.1 A

Adrenalin (Plasma)	
R	< 82 ng/l, SI: < 0,45 nmol/l
A	Erkennung von Funktionszuständen des NNM und Stimulation des sympathischen Nervensystems
↑	Phäochromozytom, Stress, Hypoglykämie
↓	nicht relevant
WP	Urinausscheidung von Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrinen und Normetanephrinen
Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) (Plasma)	
R	morgens: 5–60 ng/l, SI: 1,1–13,3 pmol/l nachts: < 10 ng/l, SI: < 2,2 pmol/l
A	DD von Cushing-Syndrom und NNR-Insuffizienz
↑	ACTH-produzierende Hypophysentumoren, vermehrte hypothalamische CRF-Produktion, Stress, primäre NNR-Insuffizienz, AGS, paraneoplastisch (Bronchialkarzinom)
↓	sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz, Hyperkortisolismus, Steroidmedikation
WP	Cortisol, Dexamethason-Test
Alanin-Amino-Transferase (ALT) – Aspartat-Amino-Transferase (AST)	
R	(DGKC-Methode 37 °C) Männer: ALT < 50 U/l, AST < 50 U/l Frauen: ALT < 35 U/l, AST < 35 U/l
A	Diagnostik, Differenzierung, Verlaufs- und Therapiebeurteilung von Leber- und Gallenwegserkrankungen, Herzinfarkt, Skelettmuskelschäden
↑	AST: Zellschädigung mit Austritt eines multilokulären, nicht organspezifischen Enzyms (Hepatitis, Fettleber, Cholestasen, Cholangitis, Leberzellkarzinom, toxischer Leberparenchymschaden; Nekrosen der Herz- und Skelettmuskulatur)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

↑ ALT: Zellschädigung mit Austritt des leberspezifischen zytoplasmatischen Enzyms der Hepatozyten (Beispiele wie AST außer Muskelnekrosen)

↓ nicht relevant

WP γ-GT, AP, ChE; CK, CK-MB

Albumin

R 3,5–5,0 g/dl, SI: 35–50 g/l

A Erkennung von Synthesestörungen bei Lebererkrankungen, Mangelernahrung oder Verlusten durch Niere, Darm oder Haut; Abklärung von Ödemen; prognostischer Parameter bei geriatrischen Patienten

↑ absolute Erhöhungen kommen nicht vor; i. d. R. Pseudohyperalbuminämie bei Exsikkose

↓ Leberzirrhose, akute und chronische Entzündungen, poly- und monoklonale Gammopathie, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, exsudative Enteropathie, Verluste über die Haut bei ausgedehnten Verbrennungen, Mangelernährung

WP Serumeiweiß-Elektrophorese, Immunelektrophorese, Cholesterin, Gerinnungsparameter, CRP, Kreatinin, Eiweißausscheidung im 24-h-Sammelurin

Albumin (24-h-Sammelurin)

R < 25 mg/d

A Erkennung von Störungen der glomerulären und tubulären Protein-Clearance

↑ renale Schäden: diabetische Nephropathie, Glomerulonephritiden; postrenale Verluste, z. B. Harnwegsinfekte, Hypertonie, schwere körperliche Anstrengungen

↓ nicht relevant, da praktisch keine messbare Ausscheidung

WP Kreatinin, Harnsediment, Urin-Eiweißelektrophorese

Aldosteron

R liegend: 29–145 ng/l, SI: 80–400 pmol/l
stehend: 65–285 ng/l, SI: 180–790 pmol/l

A Beurteilung der Aldosteronproduktion der NNR und der Metabolisierung (Leber)

↑ Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus), sekundärer Hyperaldosteronismus (z. B. bei Leberzirrhose, renovaskulärer Hypertonie, Schwartz-Bartter-Syndrom)

↓ primärer und sekundärer Hypoaldosteronismus, Morbus Addison

WP Serumnatrium, Serumkalium, Renin-Angiotensin, Orthostase-, Furosemid-, Captopril-Test

Alkalische Phosphatase (AP, gesamt)

R Männer: 40–130 U/l; 0,67–2,17 µkatal/l
Frauen: 55–105 U/l; 0,92–1,75 µkatal/l

A stammt zu etwa gleichen Teilen aus Leber und Knochen; Erkennung von Gallenwegsverschlüssen, primäre und sekundäre Osteopathien

↑ Erkennung von intra- und extrahepatischen Gallenwegsverschlüssen (Cholestase), Rachitis, Skelettmetastasen, Morbus Paget, Akromegalie, tubuläres Nierenversagen

↓ familiäre Hypophosphatasie (seltene angeborene Stoffwechselerkrankung)

WP GOT, GPT, LAP, Bilirubin; Kalzium, Phosphat, Kreatinin; Differenzierung Knochen/Leber-AP (Isoenzyme)

Alkalische Phosphatase – Isoenzyme

R Knochen - Männer: < 60 U/l; Frauen: < 50 U/l
Leber/Darm - Männer: < 55 U/l; Frauen: < 45 U/l

A Differenzierung der Ursachen einer erhöhten Gesamt-AP

↑ s. unter AP, gesamt

↓ s. unter AP, gesamt

WP s. unter AP, gesamt

δ-Aminolävulinsäure (δ-ALS) (24-h-Sammelurin)

R 250–6 400 µg/24 h, SI: 2–49 µmol/24 h

A Erkennung von Störungen des Porphyrin- und Hämstoffwechsels, Defekt der ALS-Synthetaseaktivität

↑ akute hepatische Porphyrien (akute intermittierende P., Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrie), Bleiintoxikation, Alkoholismus, Leberzirrhose, Leberparenchymschaden

↓ nicht relevant

WP Porphobilinogen-Ausscheidung im Urin, Porphyrine im Urin, Blei im Serum

Ammoniak (EDTA- oder Heparin-Plasma)

R 27–90 µg/dl, SI: 11–55 µmol/l

A Abklärung der neuromuskulären und zerebralen Symptome bei Hepatopathie (Coma hepaticum), aggressiver Chemotherapie, Valproinsäure-Therapie

↑ hepatische Enzephalopathie, hereditäre Hyperammonämien

↓ nicht relevant

WP GOT, GPT, Bilirubin, Cholinesterase, Prothrombinzeit, Fibrinogen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

α-Amylase	
R	< 120 U/l (je nach Bestimmungsmethode unterschiedliche Referenzbereiche)
A	Diagnostik Pankreatitis (nicht spezifisch, daher allenfalls additiv), Parotitis
↑	akute Pankreatitis, Pankreaskarzinom (unspezifisch), Cholestase; Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Parotitis, Makroamylasämie
↓	nicht relevant
WP	Lipase, AP, CRP
α-Amylase (Spontan-, Sammelurin)	
R	< 560 U/l
A	Abklärung chronisch erhöhter Amylasewerte im Serum ohne Anhalt für Pankreatitis; Ausschluss Makroamylasämie
↑	akute Pankreatitis, Pankreaskarzinom (unspezifisch), Cholestase; Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Parotitis, Makroamylasämie
↓	nicht relevant; normale Urinkonzentration bei erhöhten Serumwerten schließt Makroamylasämie aus
WP	
Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)	
R	8–52 U/l je nach Bestimmungsmethode verschieden; Referenzbereich des Labors erfragen!
A	Verdacht auf Sarkoidose, Beurteilung der Granulomlast bei Sarkoidose, Verlaufs- und Therapiebeurteilung der Sarkoidose
↑	Lungensarkoidose, Lungenfibrosen, Morbus Gaucher, Hypothyreose
↓	nicht relevant
WP	BSG, CRP, TSH
Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin) (Plasma gekühlt)	
R	korreliert zur Plasma-Osmolalität 270–280: < 1,5 ng/l, SI: < 1,4 pmol/l 281–285: < 2,5 ng/l, SI: < 2,3 pmol/l
A	Erkennung von Funktionsstörungen des HHL mit Störung der Wasser-Rückresorption, DD Diabetes insipidus/habituelle Polydipsie
↑	physiologisch bei Anstieg der Plasma-Osmolalität, SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom), renaler Diabetes insipidus, paraneoplastisch
↓	zentraler Diabetes insipidus (Tumoren, Operationen und Traumen ZNS)
WP	Serumnatrium, Serumkalium, Osmolalität, Durstversuch
Antikörper gegen zitrullinierte Peptide/Proteine (ACPA, auch Anti-CCP)	
R	abhängig vom Testanbieter (Enzymimmunoassay)
A	Nachweis von Antikörpern gegen die Aminosäure Citrullin aus dem Strukturprotein Fillagrin von keratinproduzierenden Epithelzellen
↑	Früherkennung der rheumatoiden Arthritis (RA); Spezifität ca. 98 %, Sensitivität ca. 75 %; eines der Kriterien für die Einleitung einer Basistherapie; wichtig für die Prognose der Gelenkschädigung bei RA
↓	nicht relevant
Antinukleäre Antikörper (ANA)	
R	< 1 : 40 (je nach Test verschieden)
A	Suchtest für Kollagenosen
↑	Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis/ Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis
↓	nicht relevant
WP	ds-DNA-AK, ENA, AMA
Anti-Streptolysin O (ASO, ASL, AST)	
R	Erwachsene: ≤ 200 IU/ml; Kinder 6–18 Jahre: ≤ 200–240 IU/ml; Kinder < 6 Jahre: ≤ 150 IU/ml
A	Erkennung von Folgekrankheiten einer Infektion mit Gruppe-A-Streptokokken
↑	V. a. rheumatisches Fieber, akute Glomerulonephritis
↓	nicht relevant
WP	BSG, Urinstatus, Anti-DNAse B, Anti-Hyaluronidase; Bewertung nur in Verbindung mit klinischen Befunden
Antithrombin (Plasma) (frühere Bezeichnung Antithrombin III, AT III)	
R	220–350 mg/l, Aktivität: 80–130 %
A	physiologischer Inhibitor der plasmatischen Gerinnung, DD der Thromboembolien, V. a. angeborenen oder erworbenen AT-Mangel
↑	Antikoagulanzientherapie, Cholestase
↓	angeborener oder erworbener AT-Mangel, Leberzirrhose, Sepsis, Verbrauchskoagulopathie
WP	Prothrombinzeit, PTT, Fibrinogen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

α_1-Antitrypsin (α_1-AT) (auch α_1-Proteinaseinhibitor, α_1-PI)

R 0,9–1,8 g/l, SI: 18–35 µmol/l

A Erkennung von Erkrankungen mit hemmender Wirkung auf proteolytische Enzyme (Trypsin, Elastase, Thrombin); Indikationen: Icterus prolongatus neonatorum, Hepatitis unklarer Genese bei Säuglingen und Kleinkindern, Lungenemphysem, Leberzirrhose unklarer Genese

↑ Akut-Phase-Reaktion, Bronchialkarzinome

↓ hereditärer Mangel mit Risikoerhöhung für Lungenemphysem, Leberzirrhose, Hepatitis, Pannikulitis

Antizytoplasmatische Antikörper (c-ANCA)

R negativ

A Autoantikörper gegen lysosomale Antigene in neutrophilen Granulozyten

↑ Granulomatose mit Polyangiitis (früher Morbus Wegener) (pathognomonisch), systemische Vaskulitiden, Churg-Strauss-Syndrom

↓ nicht relevant

WP p-ANCA, ANA, AMA

APC-Resistenz

R normalisierte APC-Ratio ≤ 0,8 (Quotient der Gerinnungszeit in An- und Abwesenheit von aktiviertem Protein C)

A häufigstes vererbbares Risiko für venöse Gerinnungsstörungen: Durch eine Punktmutation des Faktor- V-Gens kommt es zu einer veränderten Sequenz an der 506. Aminosäure des Faktor V, wodurch das aktivierte Protein C (APC) nun nicht mehr ansetzen kann. Der veränderte Faktor V, der nach dem Ort seiner Entdeckung Faktor V „Leiden“ genannt wird, ist gegenüber dem aktivierten Protein C resistent.
Indikation zur Untersuchung: erhöhtes Thromboserisiko, positive Familienanamnese für Thrombembolien, Abklärung unerklärbarer oder rezidivierender Thrombosen, thrombembolische Komplikationen während der Schwangerschaft oder unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva

WP Molekulargenetische Untersuchung auf die Mutation Leiden im Faktor-V-Gen

Apolipoprotein A-I

R Männer: 1,05–1,75 g/l, Frauen: 1,05–2,05 g/l, SI: Männer: 37,1–72,1 µmol/l; Frauen: 36,8–80,3 µmol/l

A Früherkennung des Atherosklerose-Risikos, Kontrolle der Therapie mit Lipidsenkern

↑ nicht relevant

↓ stark erhöhtes atherogenes Risiko (Herzinfarkt, periphere AVK)

WP Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride

Apolipoprotein B (B-100, B-48)

R Männer: 0,60–1,40 g/l, Frauen: 0,55–1,30 g/l, SI: Männer: 1,17–2,73 µmol/l; Frauen: 1,07–2,53 µmol/l

A Erkennung atherogener Faktoren bei Hyperlipoproteinämie

↑ erhöhtes atherogenes Risiko (Herzinfarkt, periphere AVK)

↓ nicht relevant für atherogenes Risiko; Retinitis pigmentosa, Akanthozytosis, Neuropathie

WP Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride

Apolipoprotein C-II

R 0,3–0,7 g/l

A Kofaktor der Lipoproteinlipase

↑ nicht relevant

↓ Chylomikronämie, Hepatosplenomegalie, eruptive Xanthome, abdominelle Krisen

WP Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Lipoproteinlipase

Apolipoprotein E

R 3–5 mg/dl

A Differenzierung von Fettstoffwechselstörungen, Beziehungen zum Morbus Alzheimer

↑ Hyperlipoproteinämie Typ III (erhöhtes atherogenes Risiko)

↓ nicht relevant

WP Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, molekulargenetische Untersuchung zur Feststellung von Apo-E-Polymorphismen

2.2.2 B

2.2.2 B

Basenabweichung (Basen-Überschuss, Base excess, BE) (arterielles Blut)

R –2 bis + 3 mmol/l

A Maß für das Fehlen oder den Überschuss von Basen im Blut

↑ metabolische Alkalose, kompensatorisch bei respiratorischer Azidose

↓ kompensatorisch bei respiratorischer Alkalose, metabolische Azidose

WP PaO_2, $PaCO_2$, pH-Wert, Elektrolyte

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Belegzell-Antikörper	
R	negativ
A	Autoantikörper gegen Parietalzellen des Magens
↑	Typ-A-Gastritis, perniziöse Anämie
↓	nicht relevant
WP	Blutbild, Vitamin B_{12}, Folsäure

Bilirubin	
R	gesamt: 0,1–1,2 mg/dl; SI: 2–21 µmol/l direkt: bis 0,1 mg/dl
A	Maß für den Hämoglobin-Abbau und die Elimination über die Leber
↑	Hepatitis, Leberzirrhose, intra- und posthepatische Cholestase, Cholangitis, Dubin-Johnson- und Rotor- Syndrom indirektes Bilirubin: Hämolysen, Morbus Gilbert-Meulengracht
↓	nicht relevant
WP	GOT, GPT, AP, γ-GT, LDH, Haptoglobin

Blutkörperchensenkungs-Geschwindigkeit (BSG, BSR, BKS) (Citratblut: 1,6 ml Blut + 0,4 ml Natriumcitrat)	
R	Männer: < 50 Jahre ≤ 15 mm (1. h), > 50 Jahre ≤ 20 mm (1. h) Frauen: < 50 Jahre ≤ 20 mm (1. h), > 50 Jahre ≤ 30 mm (1. h)
A	Unspezifischer Suchtest bei V. a. entzündliche Krankheiten, Diagnostik und Verlaufskontrolle
↑	entzündliche Krankheiten, Tumoren; falsch positiv durch Anämie, Schwangerschaft, Dextrane
↓	nicht diagnostisch relevant; falsch negativ (verlangsamt) durch Polyglobulie und/oder Erythrozytenanomalien
WP	Leukozyten, CRP

Blutungszeit	
R	2–7 min
A	Erstuntersuchung bei V. a. auf Störungen der Thrombozytenfunktion, hämorrhagische Diathese
↑	Thrombozytopenien, Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, angeborene Thrombozytendefekte
↓	nicht relevant
WP	Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit, PTT

BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) und NT-proBNP (aminoterminales proBNP) (Vollblut [EDTA, Heparin])	
R	BNP Männer: < 73 bis < 121 ng/l Frauen: < 89 bis < 266 ng/l NT-proBNP Männer: < 65 bis < 278 ng/l (< 45 bis > 75 Jahre) Frauen: < 130 bis < 303 ng/l (< 45 bis > 75 Jahre) Werte ausgeprägt altersabhängig und abhängig vom verwendeten Test (Herstellerangabe beachten) SI-Einheiten: BNP 1 pmol/l = 3,5 ng/l NT-proBNP 1 pmol/l = 8,3 ng/l
A	Abklärung einer ätiologisch unklaren Dyspnoe, Ausschluss einer Herzinsuffizienz, Beurteilung des Schweregrades, Prognoseabschätzung und Therapiemonitoring einer Herzinsuffizienz
↑	Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie Korrelation zum NYHA-Stadium: Medianwert NT-proBNP 342 ng/l NYHA I 951 ng/l NYHA II 1571 ng/l NYHA III 1707 ng/l NYHA IV
↓	nicht relevant
WP	keine weiteren Laborparameter; Röntgen-Thorax, Echokardiografie

2.2.3 C

Calprotectin im Stuhl	
R	bis 50 µg/g Stuhl (nach Testvorschrift entspricht 1 g Stuhl 1 ml)
A	Differenzierung zwischen organischen Erkrankungen des Intestinaltrakts (z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Polypen) und funktionellen Erkrankungen (z. B. Reizdarmsyndrom); fäkales Calprotectin wird als Surrogatmarker des Neutrophileneintritts in das Darmlumen angesehen.
↑	Bei einem Cut-off von 50 mg/l besteht eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97 % bezüglich der Diagnose einer entzündlichen Darmerkrankung

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

↓ nicht relevant

WP Laktoferrin, alpha-1-Antitrypsin, Lysozym, Pankreaselastase

CA 19–9 (Carbohydrate Antigen 19–9)

R ≤ 37 U/ml (1 U = 0,8 ng)

A Tumormarker mit eingeschränkter Spezifität für gastrointestinale Tumoren, Tumornachsorge, Verlaufskontrolle

↑ Pankreaskarzinom, hepatobiliäres Karzinom, Magenkarzinom

↓ nicht relevant

WP CEA

Carbohydrate-deficient transferrin (CDT, Asialotransferrin)

R > 2,5–3,0 % (Anteil des Asialotransferrins am Gesamttransferrin, herstellerabhängig)

A Anstieg nach einer Alkoholzufuhr von 50–80 g an wenigstens 7 aufeinanderfolgenden Tagen; nach Abstinenz Rückgang in den Referenzbereich mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen

↑ chronischer Alkoholmissbrauch; Eisenmangel, genetische Transferrin-Varianten, angeborene Störung der Synthese von Glykoproteinen

↓ nicht relevant

WP γ-GT, ALT, MCV, MCH

Carboxyhämoglobin (COHb)

R Nichtraucher: 0,4–1,6 % Raucher: 3–6 %

A Erkennung von CO-Vergiftungen

↑ Kohlenmonoxid-Vergiftung; bei ausgeprägtem Nikotinkonsum Anstieg bis 10 %

↓ nicht relevant

WP -

Carcinoembryonales Antigen (CEA)

R ≤ 1,5–5,0 µg/l (methodenabhängig)

A Erkennung einer Tumorprogredienz bzw. eines Rezidivs im postoperativen Verlauf kolorektaler Karzinome

↑ kolorektale Karzinome, Magenkarzinom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom

↓ nicht relevant

WP CA 19–9

Chlorid

R 95–105 mmol/l

A Säure-Basen- und Elektrolythaushalt

↑ renal-tubuläre Azidose, metabolische Azidose, Hypoaldosteronismus, Durchfälle

↓ intestinale Verluste (Erbrechen), Diuretika (Furosemid)

WP Natrium, Kalium, pH-Wert, Blutgasanalyse, Aldosteron

Cholesterin (gesamt)

Die Definition eines Referenzbereichs ist problematisch wegen großer physiologischer Schwankungen und Überschreitung der Grenzwerte auch innerhalb einer gesunden Population. Nur im Extrembereich von < 160 mg/dl und > 320 mg/dl hat die Cholesterinkonzentration auch isoliert betrachtet prognostische Bedeutung.

A Bedeutung als Risikofaktor für KHK und Schlaganfall, allerdings im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren, wie Rauchen und Hypertonie zu sehen.
- HDL-Cholesterin (Zielwert ohne weitere Risikofaktoren)
R: 40–60 mg/dl, SI: 0,46–0,69 mmol/l
- LDL-Cholesterin (Zielwert ohne weitere Risikofaktoren)
R: < 160 mg/dl, SI: < 4,0 mmol/l

↑ primäre und sekundäre Fettstoffwechselstörungen

↓ Hyperthyreose, Anorexie, Leberzirrhose, schwere Traumen, frischer Myokardinfarkt

WP Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin

Cholinesterase (ChE)

R Männer: 3,5–8,5 kU/l, Frauen: 2,8–7,4 kU/l

A exkretorisches Leberenzym, Maß für die Syntheseleistung der Leber

↑ Diabetes mellitus, KHK, nephrotisches Syndrom, Fettleber, Hyperthyreose, exsudative Enteropathie

↓ akute Hepatitis, Leberzirrhose, Lebertransplantation, septischer Schock, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

WP ALT, AST, Fibrinogen, Prothrombinzeit, Albumin, Cholesterin

Choriongonadotropin (hCG)

R < 20 IU/l

A Diagnose und Kontrolle der Frühschwangerschaft

↑ Schwangerschaft, maligne und extragonadale Keimzelltumoren (auch Hodentumoren), Chorionepitheliom, Blasenmole

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

↓	nicht relevant
WP	hCG im Urin, AFP
Chrom	
R	< 0,5 µg/dl, SI: < 2,45 nmol/l
A	Verdacht eines Chrommangels im Zusammenhang mit einer gestörten Glukosetoleranz; bei schlecht einstellbarem Typ-1-Diabetes ist an einen Chrommangel zu denken
↑	terminale Niereninsuffizienz
↓	Schwangerschaft, akute Infekte, parenterale Ernährung
WP	Glukosetoleranz
CK bzw. CK-MB	
s. Kreatinkinase (S. 1491)	
Coeruloplasmin	
R	20–60 mg/dl, SI: 0,94–3,75 µmol/l
A	Transportprotein für das Serumkupfer
↑	Akute-Phase-Protein, Verschlussikterus, Gravidität, Tumoren
↓	Morbus Wilson, nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie
WP	Kupfer i. S., Kupferausscheidung im 24-h-Sammelurin
Cortisol	
R	8 Uhr: 6–28 µg/dl; 16 Uhr: 5–12 µg/dl; 24 Uhr: < 5 µg/dl
SI	8 Uhr: 0,16–0,77 µmol/l; 16 Uhr: 0,14–0,33 µmol/l; 24 Uhr: < 0,15 µmol/l Wegen ausgeprägter Tagesrhythmik ist ein einzelner Cortisolwert wenig aussagekräftig
A	Erkennung von Störungen der NNR- und Hypophysenfunktion
↑	Cushing-Syndrom (primär/sekundär), Schwangerschaft, Adipositas
↓	NNR-Insuffizienz
WP	Cortisol-Tagesprofil, Dexamethason-Hemmtest (2 mg/8 mg), ACTH-Stimulationstest
C-Peptid (Connecting Peptide)	
R	nüchtern 1,0–2,1 µg/l, SI: 0,3–0,7 nmol/l 90 min postprandial 3,6–40 µg/l, SI: 0,5–5,5 nmol/l
A	Abschätzung der Insulin-Restsekretion eines Diabetikers im Rahmen von Funktionstests
↑	Insulinom, metabolisches Syndrom, Einnahme oraler Antidiabetika
↓	Typ-1-Diabetes, Endphase Typ-2-Diabetes
WP	Glukose, Insulin, Proinsulin
C-reaktives Protein (CRP)	
R	< 0,5 mg/l; < 5 mg/l (verschiedene Cut-off-Werte je nach Methode möglich)
A	typisches Akute-Phase-Protein
↑	akute, v. a. bakterielle Entzündungen, Nekrosen, chronisch-entzündliche Prozesse, postoperativ, Herzinfarkt, Tumoren
↓	nicht relevant
WP	z. B. Leukozyten, Differenzialblutbild, BSG

2.2.4 D

D-Dimere (Citratplasma)	
R	< 500 µg/l (abhängig vom Hersteller) bei Patienten > 50 Jahre mit einem cut-off von Alter in Jahren × 10 µg/l empfohlen
A	Freisetzung bei Zuständen mit intravasaler Gerinnungsaktivierung und sekundärer Fibrinolyse
↑	Beinvenenthrombose und Lungenembolie, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Überwachung fibrinolytischer Therapien
↓	nicht relevant
WP	-
Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S)	
R	erwachsene Männer: 0,27–16,7 µmol/l; Frauen reproduktiv: < 14,3 µmol/l; postmenopausal: < 3,2 µmol/l
A	Erkennung von Störungen der NNR-Funktion, DD Hirsutismus und Virilisierung
↑	adrenaler Hirsutismus, NNR-Tumoren, AGS, adrenale/ ovarielle Testosteronerhöhungen
↓	NNR-Insuffizienz
WP	Testosteron

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Differenzialblutbild

R Granulozyten:
neutrophile gesamt: 1 800–7 700/µl
neutrophile stabkernige: 5 ± 3 % (0–700/µl, < 3 %)
neutrophile segmentkernige: 56 ± 10 % (1 800–7 000/µl – im Mittel 57 %)
eosinophile: 3 ± 2 % (0–450/µl, < 2,5 %)
basophile: < 1 % (0–200/µl, < 0,5 %)

Lymphozyten: 30 ± 10 % (1 000–4 800/µl, 25–45 %)
Monozyten: 6 ± 4 % (0–800/µl, < 4,0 %)
Plasmazellen: < 0,1 %

A Erkennung der Ursache einer Leukozytose

↑ stabkernige: akute Infektionen; segmentkernige: nichtinfektiöse Ursachen, chronische Infektionen/Entzündungen; eosinophile: Allergien, Parasitosen; Lymphozyten: Virusinfekte; Monozyten: chronische bakterielle Infekte, Neoplasien; Plasmazellen: Plasmozytom

↓ s. Leukozyten (S. 1492)

WP je nach Verdachtsdiagnose

DNA-Doppelstrang-Antikörper (dsDNA-AK)

R negativ

A Autoantikörper gegen Bestandteile des Zellkerns

↑ pathognomonisch für Lupus erythematodes, positiv bei einigen anderen Kollagenosen

↓ nicht relevant

WP ANA, ENA, AMA

DNA-Einzelstrang-Antikörper (ssDNA-AK)

R negativ

A Autoantikörper gegen Basengruppen auf der DNA

↑ aktiver Lupus erythematodes, medikamentös bedingter LE, Autoimmunhepatitis

↓ nicht relevant

WP ANA, ENA, AMA

2.2.5 E

2.2.5 E

Eisen

R Männer: 40–170 µg/dl; Frauen: 23–165 µg/dl

SI Männer: 6,3–30,1 µmol/l; Frauen: 4,1–29,5 µmol/l

A ungeeignet zur Abschätzung des Körpereisenstatus und zur Feststellung des Eisenmangels, da starke Schwankungen möglich, daher heute nur noch wenige Indikationen; lediglich ergänzend zur Bestimmung der Transferrinsättigung, beim Eisenresorptionstest und zur Feststellung einer akuten Eisenintoxikation (selten) indiziert

↑ Hämochromatose, Leberparenchymschaden, Hepatitis, Hämolyse, Eisenüberdosierung, gehäufte Bluttransfusionen

↓ Eisenmangelanämie, akute Entzündungen und chronische Erkrankungen (cP, Tumoren) mit Eisenverschiebung in das RES, Malabsorption

WP Transferrin, Ferritin, Hb, Retikulozyten, Haptoglobin

Eiweiß (gesamt)

s. Totalprotein (S. 1498)

Eiweiß-Elektrophorese

s. Serumprotein-Elektrophorese (S. 1497)

Elastase im Stuhl

R 175 – 2500 µg Elastase-1/g Stuhl
über 200 Normalbefund
100 – 200 leichte Insuffizienz
unter 100 schwere exokrine Insuffizienz

A Abschätzung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Erythrozyten

R Männer: 4,6–6,2 Mio/µl, Frauen: 4,2–5,4 Mio/µl

A Störungen der Erythropoese, Veränderungen des roten Blutbildes

↑ Polyglobulie, Dehydratation, Polycythaemia vera

↓ Anämien, Überwässerung

WP Hb, Hkt, MCH, MCV, Ferritin

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Erythrozytenresistenz (osmotische Resistenz)	
R	beginnend: 0,46–0,42 % NaCl vollständig: 0,34–0,30 % NaCl
A	DD der hämolytischen Anämien, V. a. kongenitale Sphärozytose, Thalassämien
↑	Thalassämie
↓	kongenitale Sphärozytose, enzymopenische Anämie, Eisenmangelanämie
WP	LDH, Eisen, Retikulozyten, Bilirubin, Haptoglobin, Hämoglobinelektrophorese
Extrahierbare Nukleäre Antigene (ENA)	
R	negativ
A	Autoantikörper gegen die Antigengruppe der Non-Histone
↑	Mischkollagenosen, SLE, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis
↓	nicht relevant
WP	Differenzierung in verschiedene spezifische Autoantikörper: RNP, Sm, SS-A, SS-B

2.2.6 F

Ferritin	
R	Männer: 18–360 µg/l, SI: 38–760 pmol/l Frauen: 9–140 µg/l (jeweils 20–60 Jahre), SI: 19–295 pmol/l
A	direkte Korrelation zum mobilisierbaren Speichereisen, daher Rückschlüsse auf den Gesamteisenbestand des Körpers möglich; Differenzialdiagnose Anämien, Verlaufskontrolle einer oralen Eisentherapie und Eisenmobilisationstherapie
↑	Hämochromatose, Hepatitis, Steatohepatitis, metabolisches Syndrom, Infekt- und Tumoranämien, Eisenüberladung, gehäufte Bluttransfusionen; erhöhter Wert diagnostisch vielsagend; gilt auch als Akute-Phase-Protein und Tumormarker
↓	Eisenmangelanämie, Speichereisenmangel, Schwangerschaft, Malabsorption, chronische Blutverluste; erniedrigter Wert beweist Eisenmangelanämie
WP	Transferrin, löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR), Eisen, Hb, Retikulozyten, BSG, CRP
α_1-Fetoprotein	
R	< 10 µg/l (7 IU/l) Schwangerschaft 400–500 µg/l (abhängig von Schwangerschaftswoche)
A	eingeschränkte Spezifität für das hepatozelluläre Karzinom und Keimzelltumoren
↑	primäres Leberzellkarzinom, Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren, Hoden/Ovarialtumoren, Fehlbildungen von Feten (z. B. Spina bifida, Anenzephalie)
↓	nicht relevant
WP	CA 19–9
Fibrinogen (Citratblut)	
R	180–350 mg/dl
A	Verdacht auf intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie, Kontrolle fibrinolytischer Therapien
↑	Entzündungen, Tumoren, Urämie, Schwangerschaft, Raucher
↓	Verbrauchskoagulopathie, therapeutische Fibrinolyse, Leberparenchymschäden, angeborene Afibrinogenämie
WP	Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit, PTT
Follikel stimulierendes Hormon (FSH)	
R	Männer: 1,0–6,0 IU/l, Frauen: 2,0–12 IU/l, Ovulation 10–25 IU/l, Postmenopause > 20 IU/l
A	Erkennung von Störungen der Follikelreifung und Spermatogenese bzw. der HVL-Funktion, Verdacht auf Sterilität, DD Hypogonadismus
↑	primäre Ovarialinsuffizienz, Klinefelter-Syndrom, HVL-Tumoren
↓	sekundäre Ovarialinsuffizienz bzw. Hodeninsuffizienz
WP	Männer: LH, Testosteron, Spermiogramm; Frauen: LH, Östradiol
Folsäure	
R	1,8–9,0 µg/l, SI: 4–20 nmol/l
A	Erkennung eines Folsäuremangels
↑	nicht relevant
↓	megaloblastäre Anämie, chronisch-hämolytische Anämien, Schwangerschaft, Alkoholismus
WP	Vitamin B_{12}, LDH, Retikulozyten

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.2.7 G

2.2.7 G

Gastrin

R 40–200 pg/ml, SI: 20–100 pmol/l

A Erkennung übermäßiger oder ektoper Gastrinbildung

↑ Zollinger-Ellison-Syndrom, rezidivierende peptische Ulzera, chronisch-atrophische (Typ A-) Gastritis, Z. n. Vagotomie, Z. n. BII-Operation

↓ nicht relevant

WP Sekretintest, Säuresekretionsanalyse

Glatte Muskulatur Antikörper (SMA, smooth muscle antibody)

R negativ

A Autoantikörper gegen glatte Muskulatur

↑ Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose

↓ nicht relevant

WP ANA, ENA, AMA, ANCA

Glukose (Plasma/kapillares Vollblut)

R nüchtern:
venöses Plasma 70–115 mg/dl (SI: 3,9–6,4 mmol/l),
kapillares Vollblut < 90 mg/dl (SI: 3,9–5,5 mmol/l)
gestörte Glukosetoleranz (IGT):
venöses Plasma ≥ 140 mg/dl*,
kapillares Vollblut < 140 mg/dl*
* ungenügend standardisierte Bedingungen, großer Verdachtsbereich für gestörte Glukosetoleranz von ≥ 140 – < 200 mg/dl

A Suchtest, Therapiekontrolle Diabetes mellitus, Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels bei verschiedenen Grunderkrankungen

↑ Diabetes mellitus, Hyperglykämie bei Cushing-Syndrom, Pankreatitis, Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Stresssituationen

↓ Insulin-Überdosierung, Insulinom, Hypoglykämien bei angeborenen Stoffwechselstörungen, Alkoholismus

WP Uringlukose, orale Glukosebelastung, HbA_1, HbA_{1c}, Fruktosamin, Triglyzeride, Cholesterin, Cortisol

Glukose (im Spontanurin)

R < 150 mg/l, SI: < 0,83 mmol/l

A Überschreiten der Nierenschwelle (ca. 180 mg/dl Blutglukose, im Alter ansteigend) führt zum Übertritt von Glukose in den Urin

↑ Diabetes mellitus oder sekundäre Hyperglykämien, renale Glukosurie

↓ nicht relevant

WP Blutglukose, orale Glukosebelastung, HbA_1, HbA_{1c}, Fruktosamin, Triglyzeride, Cholesterin, Cortisol

Glukose (im Liquor)

R 40–70 mg/dl (abhängig von Blutglukose, 20–30 % niedriger als Blutwert)

A DD Meningitis, Meningoenzephalitis

↑ Virus-Enzephalitiden

↓ Erkrankungen mit neutrophiler Granulozytose, z. B. bakterielle Meningitis (Quotient Blut/Liquor < 0,5)

WP Zellzahl, Differenzialzellbild, Eiweiß, Laktat

Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT)

s. Aspartat-Amino-Transferase, AST (S. 1478)

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

s. Alanin-Amino-Transferase, ALT (S. 1478)

γ-Glutamyl-Transferase (γ-GT, GGT)

R (DGKC-Methode 37 °C) Männer bis 60 U/l, Frauen bis 40 U/l

A DD von Leber- und Gallenwegserkrankungen, leber- und gallengangspezifisches Enzym

↑ Hepatitis, Leberzirrhose, Fettleber, Cholestase, Alkoholabusus, Cholangitis, primär biliäre Zirrhose, Medikamente

↓ nicht relevant

WP ALT, AST, AP, Hepatitis-Serologie, AMA

Glykosyliertes Hämoglobin (HbA_1, HbA_{1c})

R HbA_1 5,0–8,0 %; HbA_{1c} 4,5–5,7 % (methodenabhängig unterschiedliche Referenzbereiche)
SI: 29 – 41 mmol HbA_{1c}/mol Hb
Umrechnung % in mmol/mol: (%HbA_{1c} – 2,15) : 0,0915

A Langzeitparameter für den Grad der Glykämie, Güte der Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus (gut: HbA_{1c} < 6,5; grenzwertig: 6,5–7,5 %; schlecht: > 7,5 %)

↑ schlecht kontrollierter Diabetes mellitus in den letzten 6–8 Wochen

↓ hämolytische Anämien (verminderte Erythrozyten-Überlebenszeit)

WP Blutglukose, Urinzucker, Fruktosamin

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.8 H

Hämatokrit

R Männer: 46 (40–53) %,
Frauen: 42 (36–48) %

A Zellpackungsvolumen; Anteil des Volumens der Erythrozyten am Gesamtvolumen der Probe; indirektes Maß für die Erythrozytenmasse des Organismus

↑ Polyzythämie, Polyglobulie, Exsikkose, Höhenaufenthalt, Blutdoping

↓ Anämie, Pseudoanämie bei Überwässerung

WP Hb, MCV, MCH, Leukozyten, Na^+, K^+

Hämoglobin (Hb)

R Männer: 14,0–17,5 g/dl, SI: 8,69–10,87 mmol/l
Frauen: 12,0–15,0 g/dl, SI: 7,64–9,50 mmol/l

A Erkennung von Störungen der Hämsynthese

↑ Polyglobulie, Dehydratation, Polycythaemia vera

↓ Anämien, Überwässerung

WP Erythrozyten, Hkt, MCH, MCV, Ferritin

Hämoglobinelektrophorese

R HbA 97–98,5 %, HbA_2 1,5–3,2 %, HbF 0,0–0,5 %

A Differenzierung von Hämoglobinopathien

↑ Polyglobulie, Dehydratation, Polycythaemia vera

↓ Anämien, Überwässerung

WP Erythrozyten, Hkt, MCH, MCV, Ferritin

Haptoglobin (Hp)

R 100–300 mg/dl, SI: 1,0–3,0 g/l

A sensitiver Indikator für intravasale Hämolyse

↑ Akute-Phase-Protein bei Entzündungen/Infektionen, Nekrosen

↓ intravasale Hämolyse, hämolytische Anämie, Malabsorption

WP CRP, Hb, Retikulozyten, Eisen

Harnsäure

R Männer: 3,6–8,2 mg/dl, SI: 214–488 µmol/l
Frauen: 2,3–6,1 mg/dl, SI: 137–363 µmol/l
Medizinisch betrachtet sind die oberen Referenzwerte zu hoch. Festgelegte obere Grenzwerte:
Männer ≤ 7,0 mg/l (416 µmol/l)
Frauen ≤ 6,0 mg/dl (357 µmol/l)

A Die Referenzwerte wurden entsprechend der Löslichkeitsgrenze für Natriumurat im Serum bei 37 °C festgelegt. Bei höheren Werten und entsprechenden physikalischen Bedingungen fällt Natriumurat aus.

↑ Hyperurikämie, Gicht; tubuläre Funktionsstörungen, Nierensteinerkrankung; sekundäre Hyperurikämien, z. B. Zellzerfall durch Zytostatika oder Bestrahlung; Hungerzustand, Niereninsuffizienz, Diuretika, Alkohol

↓ nicht relevant

WP γ-GT, ALT, MCV, MCH

Harnstoff

R 10–50 mg/dl (abhängig von Alter und Ernährung), SI: 1,8–9,2 mmol/l

A Differenzierung prärenale/postrenale Azotämie, terminale Niereninsuffizienz, Dialysepatienten

↑ akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, hohe Proteinzufuhr, katabole Zustände (Gewebsabbau, Fieber)

↓ schwere Lebererkrankungen, mangelnde Proteinzufuhr (klinisch wenig relevant)

WP Kreatinin, Elektrolyte, Urinsediment, Urin-Osmolalität, pH-Wert

Harnstoff – Stickstoff (Harnstoff-N, BUN blood urea nitrogen); synonyme Verwendung von Harnstoff und Harnstoff-N in der medizinischen Diagnostik; Harnstoff × 0,46 = Harnstoff-N

R 5–25 mg/dl, SI: 1,7–8,6 mmol/l

A Säure-Basen- und Elektrolythaushalt

↑ s. Harnstoff

↓ s. Harnstoff

WP s. Harnstoff (S. 1488)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) (im 24-h-Sammelurin)

R < 10 mg/d

A Erkennung von Abbauprodukten serotoninproduzierender Gewebe

↑ Karzinoidsyndrom, paraneoplastisch bei Bronchial-, Schilddrüsen- und Pankreaskarzinom, Morbus Crohn

↓ nicht relevant

WP -

2.2.9 I

2.2.9 I

Immunglobulin A (IgA)

R 70–500 mg/dl, SI: 0,7–5,0 g/l

A Synthesestörungen lymphoider Zellklone der Ig-Klasse A (Dys- und Paraproteinämie)

↑ proliferative monoklonale Gammopathie (IgA-Plasmozytom), chronische Leberkrankheiten und Infekte, manche Autoimmunkrankheiten

↓ nephrotisches Syndrom, humorale Defektimmunopathien

WP übrige Immunglobuline, Immunelektrophorese Serum und Urin, IgA-Bestimmung im Speichel (sekretorisches IgA)

Immunglobulin D (IgD)

R 3–14 mg/dl, SI: 0,03–0,14 g/l

A Synthesestörungen lymphoider Zellklone der Ig-Klasse D (Dys- und Paraproteinämie)

↑ proliferative monoklonale Gammopathie (IgD-Plasmozytom, weniger als 1 % der malignen B-Zellerkrankungen)

↓ nicht relevant

WP übrige Immunglobuline, Immunelektrophorese Serum und Urin

Immunglobulin E (IgE)

R < 100 U/ml, SI: < 240 µg/l

A Diagnose und Verlaufskontrolle der reaginvermittelten Typ-I-Allergie; Erstuntersuchung in der Allergie- und Atopie-Diagnostik

↑ allergisches Asthma, Pollenallergie, Neurodermitis, Parasitosen, systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose, angeborene T-Zell-Defektsyndrome, HIV-Infektion

↓ nephrotisches Syndrom, humorale Defektimmunopathien

WP Differenzialblutbild (Eosinophilie), Parasiten im Stuhl, spezifische IgE-Antikörper, Epikutantestung

Immunglobulin G (IgG) (Subklassen 1–4)

R 700–1600 mg/dl, SI: 7–16 g/l

A Synthesestörungen lymphoider Zellklone der Ig-Klasse G, Erkennung von primären und sekundären Immundefekten

↑ proliferative monoklonale Gammopathie (IgG-Plasmozytom), akute und chronische Infekte, Leberkrankheiten, einige Autoimmunkrankheiten

↓ nephrotisches Syndrom, angeborene und erworbene Defektimmunopathien, exsudative Enteropathie

WP übrige Immunglobuline, Immunelektrophorese Serum und Urin

Immunglobulin G (IgG) (im Liquor)

R 0,6–4 mg/dl; Angabe von Referenzwerten für die Einzelbestimmung wenig sinnvoll; entscheidend ist der Quotient Liquor IgG/Serum IgG < 0,003

A Störungen der Blut-Liquor-Schranke bei Meningitiden und Enzephalitiden, lokale IgG-Synthese, z. B. bei Multipler Sklerose

↑ Hirntumoren, Multiple Sklerose, virale und bakterielle Meningitis, Enzephalitis, Bannwarth-Syndrom

↓ nicht relevant

WP Zellzahl im Liquor, übrige Immunglobuline im Serum/ Liquor-Quotienten, isoelektrische Fokussierung, Erreger-Serologie

Immunglobulin M (IgM)

R 40–280 mg/dl

A Synthesestörungen lymphoider Zellklone der Ig-Klasse M

↑ proliferative monoklonale Gammopathie (IgM-Plasmozytom), Morbus Waldenström, akute Infekte, Leberkrankheiten (primär biliäre Zirrhose), einige Autoimmunkrankheiten

↓ hereditäre Defektimmunopathien (sehr selten selektiv für IgM), nephrotisches Syndrom

WP übrige Immunglobuline, Immunelektrophorese Serum und Urin

INR

s. Thromboplastinzeit (S. 1497)

Insulin

R basal nach 12-stündigem Fasten: 6–25 mU/l, SI: 36–150 pmol/l
nach max. Glukose- oder Glukagonstimulation: bis 200 mU/l, SI: bis 1 200 pmol/l

A Erkennung von Funktionsstörungen der endokrinen Pankreassekretion

↑ Insulinom, funktioneller Hyperinsulinismus, Frühphase Diabetes mellitus Typ 2 (metabolisches Syndrom)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

↓	Diabetes mellitus Typ 1, Endphase Diabetes mellitus Typ 2
WP	Glukose, C-Peptid, Proinsulin
Interleukin-6 (IL-6)	
R	< 10 pg/ml im Plasma
A	Prognoseparameter bei Sepsis und Trauma
↑	Marker für ablaufenden Entzündungsprozess; besonders hohe Werte bei bakteriellen Infektionen; Entscheidungshilfe für Indikation zur antibiotischen Therapie
↓	nicht relevant

2.2.10 K

Kälteagglutinine (Vollblut und EDTA-Blut)	
R	negativ
A	Autoantikörper gegen Erythrozyten, führen bei Temperaturen < 20 °C zu Agglutination bzw. Hämolyse
↑	meist idiopathisch, aber auch Hinweis auf myeloproliferative Erkrankung, monoklonale Gammopathie und Lymphome; passager bei Infektionen (Mykoplasmen, EBV, CMV)
↓	nicht relevant
WP	Elektrophorese, Immunelektrophorese; Infektionsserologien
Kalium	
R	3,5–5,0 mmol/l
A	Basisdiagnostik bei Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, vor und während der Therapie mit Diuretika, Niereninsuffizienz, Durchfälle, Erbrechen, Störungen des Säure-Basen-Haushalts
↑	Hämolyse bei Probenabnahme; Niereninsuffizienz, akuter Gewebezerfall, Morbus Addison, akute Azidose, ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika
↓	Diuretika, Laxanzien, Erbrechen, Durchfälle, renaltubuläre Azidose, akute Alkalose, Conn-Syndrom
WP	Natrium, Kreatinin, pH-Wert, Blutgasanalyse, Kalium- Ausscheidung im 24-h-Urin, Aldosteron
Kalzitonin (hCT)	
R	basal: Männer: 2–48 pg/ml, SI: 0,56–13,4 pmol/l Frauen: 2–10 pg/ml, SI: 0,56–2,8 pmol/l max. nach Pentagastrin: Männer: bis 79 pg/ml, SI: bis 22 pmol/l Frauen: bis 50 pg/ml, SI: bis 12,5 pmol/l
A	kalziumregulierendes Hormon der parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse, Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom (Pentagastrintest)
↑	medulläres Schilddrüsenkarzinom, C-Zellhyperplasie; paraneoplastisch bei Bronchial-, Mamma-, Prostatakarzinom und neuroendokrinen Tumoren
↓	nicht relevant
WP	–
Kalzium (gesamt) (proteingebundenes und freies Kalzium)	
R	8,6–10,3 mg/dl
A	Maß für die Diagnostik von Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels; zur Beurteilung normale Konzentration von Albumin erforderlich; evtl. Korrekturformel anwenden
↑	primärer Hyperparathyreoidismus, Neoplasien (Bronchial-, Mammakarzinom, multiples Myelom), Vitamin-D-Überdosierung, Sarkoidose, Morbus Addison, Hyperthyreose, Thiazide
↓	Malabsorptionssyndrom, Vitamin-D-Mangel, Hypoparathyreoidismus, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose, osteoblastische Metastasierung, akute Pankreatitis
WP	Gesamteiweiß, AP, Phosphat, Kreatinin, Natrium, Kalium, Magnesium, Dihydroxycholecalciferol, Parathormon, Kalzitonin, Kalzium- und Phosphat-Ausscheidung im 24-h-Sammelurin, pH-Wert, Blutgasanalyse
Kalzium (frei) (ionisiertes Kalzium)	
R	4,5–5,3 mg/dl SI: 1,12–1,32 mmol/l
A	Beurteilung des Kalzium-Stoffwechsels bei Hypoalbuminmie und Dysproteinämie; ca. 50 % des Gesamtkalziums, unterliegt der direkten Regulation von Parathormon und Vitamin D; Beurteilung nur bei physiologischem oder korrigiertem pH-Wert möglich
↑	s. Gesamtkalzium
↓	s. Gesamtkalzium
WP	s. Gesamtkalzium (S. 1490)

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Katecholamine

s. Adrenalin (S. 1478) und Noradrenalin (S. 1494)

Kohlendioxid-Partialdruck ($PaCO_2$)

R Männer: 35–46 mmHg, 4,7–6,1 kPa
Frauen: 32–43 mmHg, 4,3–5,7 kPa

A Druck des physikalisch gelösten Kohlendioxids, physiologischer Atemantrieb

↑ kompensatorisch bei metabolischer Alkalose (z. B. rezidivierendes Erbrechen) und respiratorischer Azidose (z. B. Lungenemphysem)

↓ respiratorische Alkalose (z. B. Hyperventilation) und kompensatorisch bei metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, Ketoazidose)

WP PaO_2, Bikarbonat, pH-Wert, Elektrolyte

Komplement C 3

R 55–120 mg/dl

A Entzündungsmediator im Komplementsystem, Hinweis auf Immunkomplexkrankheiten, Beurteilung der Aktivität

↑ nicht relevant

↓ aktive Autoimmunkrankheiten (SLE, Vaskulitis, Kryoglobulinämie, Glomerulonephritis), angeborener C 3-Mangel

WP ANA, DNS-AK

Komplement-C 1-Inaktivator (C 1-Esterase-Inhibitor)

R 15–18 mg/dl

A wichtigster Regulator des klassischen Weges der Komplementkaskade

↑ nicht relevant

↓ hereditäres Angioödem Typ II, erworbener C 1-INH-Mangel, Defektimmunopathien (sehr selten selektiv für IgM), nephrotisches Syndrom

WP C 1q, C 2, C 3, C 4

Kortisol

s. Cortisol (S. 1484)

Kreatinin

R Männer: 0,67–1,36 mg/dl, SI: 59–120 µmol/l
Frauen: 0,57–1,17 mg/dl, SI: 50–103 µmol/l
(methodenabhängiger Referenzbereich)

A Beurteilung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate); grobes Maß, („kreatininblinder Bereich"), aber für den klinischen Alltag ausreichend

↑ Niereninsuffizienz, Muskelläsionen, Verbrennungen, Alter, Medikamente (ACE-Hemmer); erhöhter Referenzbereich bei sehr muskelkräftigen Männern

↓ Frühphase eines Typ-1-Diabetes, Schwangerschaft, Anorexie

WP Harnstoff, Kalium, Kreatinin-Ausscheidung im 24-h-Urin, Kreatinin-Clearance, Urinstatus und -sediment

Kreatinkinase (CK, gesamt)

R Männer: < 190 U/l, Frauen: 170 U/l

A Ausmaß frischer Muskelzellnekrosen

↑ Myokardinfarkt, Myokarditis, Muskelverletzungen, Muskeldystrophie, Dermatomyositis, Polymyositis, körperliche Aktivität (Sport, Krampfanfälle), i. m. Injektionen

↓ nicht relevant

WP CK-MB, LDH, AST, BSG, CRP

Kreatinkinase MB-Isoenzym (CK-MB)

R < 24 U/l; unter 6 % der Gesamt-CK

A Ausmaß von Nekrosen der Herzmuskulatur

↑ Myokardinfarkt, Myokarditis

↓ nicht relevant

WP Troponin T, LDH, AST

Kryoglobuline (Vollblut)

R negativ (< 80 mg/l)

A Immunglobuline (meist IgG), die bei Temperaturen unter 37 °C ausfallen und bei Erwärmung wieder in Lösung gehen. Relevant bei Abklärung einer Purpura

↑ Immunvaskulitiden, lymphoproliferative Erkrankungen, chronische Hepatitiden, essenzielle Kryoglobulinämie

↓ nicht relevant

WP Elektrophorese, Immunelektrophorese; Infektionsserologien

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Kupfer	
R	Männer: 56–111 µg/dl, SI: 11–22 µmol/l Frauen: 68–169 µg/dl, SI: 10,7–26,6 µmol/l
A	essenzielles Spurenelement, Kofaktor verschiedener Enzyme
↑	Tumoren, cholestatische Lebererkrankungen, akute und chronische Infektionen
↓	Morbus Wilson, Menkes-Syndrom (Kinky-Hair-Syndrom), Malabsorption, nephrotisches Syndrom, nutritiver Kupfermangel (Sondenernährung, Selbstmedikation mit Zink)

2.2.11 L

Laktat (venöses Vollblut)	
R	4,5–20 mg/dl, SI: 0,5–2,2 mmol/l
A	Erkennung von Gewebshypoxien bei noch normalem PaO_2, gestörter Glukosestoffwechsel, Klärung metabolischer Azidosen
↑	anaerobe Muskelarbeit, Schock, Sepsis, akute Gefäßverschlüsse, Biguanide, Intoxikationen (Methanol, Salizylate), maligne Tumoren, diabetische Ketoazidose, Enzymdefekte
↓	nicht relevant
WP	Blutglukose, Kreatinin, pH-Wert, Blutgasanalyse, CRP
Laktat (Liquor)	
R	4,5–20 mg/dl, SI: 0,5–2,2 mmol/l
A	Erkennung eines gestörten Glukoseabbaus bei vaskulären und traumatischen Hirnerkrankungen und Intoxikationen; Differenzierung virale/bakterielle Meningitiden
↑	bakterielle Meningitis, vaskuläre und metabolische Erkrankungen des Gehirns, zerebrale Krampfanfälle
↓	nicht relevant
WP	Zellzahl, Glukose, Eiweiß, Differenzialzellbild
Laktatdehydrogenase (LDH)	
R	< 250 U/l
A	zytoplasmatisches Enzym ohne Organspezifität, Erkennung von Zellschäden
↑	Diagnose und Verlaufsbeurteilung des Myokardinfarkts, V. a. Lungenembolie, Hepatitis, hämolytische Anämien, Neoplasien, Myositis, Traumen, Operationen
↓	nicht relevant
WP	CK-MB, Troponin T, ALT, AST, Haptoglobin, Retikulozyten
Laktatdehydrogenase – Isoenzyme	
R	überwiegendes Vorkommen: LDH-1 15–23 % Herzmuskel, Nieren, Erythrozyten LDH-2 30–39 % Herzmuskel, Nieren, Erythrozyten LDH-3 20–25 % Milz, Lunge, Lymphknoten, Thrombozyten, endokrine Drüsen LDH-4 8–15 % Leber, Skelettmuskel LDH-5 9–14 % Leber, Skelettmuskel
Leukozyten	
R	4 400–11 300/µl
A	Infektionen, akute und chronische Entzündungen, proliferative Erkrankungen, Knochenmarksdepression
↑	Infektionskrankheiten (vorwiegend bakteriell), verschiedene Leukämieformen, Infarkte; Rauchen, Stress, Steroide
↓	Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Knochenmarksdepression, Virusinfekte, Medikamente (Zytostatika, Analgetika, Thyreostatika, Psychopharmaka)
WP	Differenzialblutbild
Lipase (Pankreaslipase)	
R	< 190 U/l
A	Erkennung von Störungen der exokrinen Pankreassekretion durch entzündete oder blockierte Ausführungsgänge
↑	akute und chronische Pankreatitis (mit Rezidiv), bei akutem Oberbauchschmerz, chronischer Alkoholismus, nach ERCP, Patienten auf Intensivstation, Niereninsuffizienz
↓	nicht relevant
WP	Amylase, Leukozyten
Lipoprotein-Elektrophorese	
R	β < 60 % prä-β < 15 % α > 30 % Risiko-Index (HDL/LDL) < 1,6
A	Erkennung des Arteriosklerose risikos, Differenzierung von Fettstoffwechselstörungen
↑	primäre und sekundäre Hyperlipoproteinämien; hohes Risiko bei Erhöhung der β- und/oder prä-β-Fraktion (VDL bzw. VLDL), v. a. in Kombination mit niedriger α-Fraktion

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

↓

WP

Lipoprotein(a) (Lp[a])

R < 300 mg/l, SI: < 720 nmol/l

A von exogenen Einflüssen und übrigen Parametern unabhängiger Risikofaktor für koronare Atheromatose, v. a. in Gegenwart hoher LDL-Cholesterinwerte

↑ nephrotisches Syndrom, Urämie, Diabetes mellitus, Hypothyreose

↓ Hyperthyreose, Therapie mit Östrogenen

WP Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride

Luteinisierendes Hormon (LH)

R Männer: 1,5–8,6 U/l
Frauen:
Follikelphase 3–15 U/l
Lutealphase 5–10 U/l
Zyklusmitte 20–200 U/l
Postmenopause > 20 U/l

A Überprüfung der Ovarialfunktion, Zyklusstörungen, DD des Hypogonadismus bei Männern

↑ Frauen: Klimakterium, primäre Ovarialinsuffizienz Männer: Anorchie, primärer Hypogonadismus,Kastration, Klinefelter-Syndrom, Zytostatika

↓ Frauen: sekundäre Ovarialinsuffizienz Männer: sekundärer Hypogonadismus, Leberzirrhose, Östrogentherapie

WP FSH, LH-RH-Test

2.2.12 M

2.2.12 M

Magnesium

R 1,8–2,7 mg/dl, SI: 0,75–1,10 mmol/l

A wichtiger Kofaktor bei vielen Phosphorylierungen

↑ Hämolyse, Niereninsuffizienz, übermäßige Einnahme magnesiumhaltiger Antazida

↓ renale Verluste (forcierte Diurese), mangelnde Zufuhr (Alkoholismus, entzündliche Darmerkrankungen), Hyperthyreose, diabetische Ketoazidose

MCV mittleres Erythrozytenvolumen
MCH mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt
MCHC mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration
RDW Erythrozytenverteilungsbreite (red cell distribution width)

R MCV 80–96 fl
MCH 28–33 pg/Zelle
MCHC 33–36 g/dl
RDW 15,8 ± 2,9 %

A Differenzierung von Anämien
- MCV, MCH, MCHC normal:
  normozytäre, normochrome Anämie: chronische Krankheit, Niereninsuffizienz, endokrine Störungen, Malabsorption
- MCV normal, MCH ↑, MCHC ↑:
  normozytäre hyperchrome Anämie:
  Hämolyse, Enzymopathie
- MCV ↓, MCH ↓, MCHC ↑:
  Eisen-, Kupfer-, Vitamin-B_6-Mangel
  MCV ↑, MCH normal, MCHC normal/↓:
  Folsäure-, Vitamin-B_{12}-Mangel, Leberzirrhose, Alkoholismus
- MCV ↑, MCH ↑, MCHC ↑:
  Kälteagglutinine, Artefakt, da Erythrozytenzahl zu niedrig, MCV zu hoch bestimmt wird

RDW ↑ Anisozytose der Erythrozyten, z. B. bei Eisenmangelanämie, akuter Hämolyse

Methämoglobin (metHb), Hämiglobin (Hi)

R 0,2–1,0 %

A Erkennung einer toxischen oder hereditären Methämoglobinämie

↑ toxische M.: Lokalanästhetika, Nitroglycerin, Amylnitrate, Pyridium, Primaquine, Sulfonamide hereditäre M.: autosomal rezessiv vererbtes Leiden mit Mangel an NADH-abhängiger Methämoglobinreduktase

↓ nicht relevant

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Mitochondriale Antikörper (AMA)	
R	negativ
A	Autoantikörper gegen Mitochondrien
↑	primär biliäre Zirrhose, chronische Hepatitiden
↓	nicht relevant
WP	SMA, ANCA, ANA; AP, Bilirubin, Elektrophorese, Eisen, Ferritin, Kupfer

2.2.13 N

Natrium	
R	135–145 mmol/l
A	Erkennung von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts
↑	Wasserverlust ohne Elektrolytverlust, meist extrarenal (Darm, Haut); Diabetes insipidus, Hyperglykämie ohne Ketoazidose, Fieber, Conn-Syndrom
↓	Diuretika, Salzverlustniere, Morbus Addison, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Leberzirrhose, Polydipsie, Erbrechen, Durchfälle, renal-tubuläre Azidose
WP	Kalium, Glukose, Osmolalität, Natrium-Ausscheidung im 24-h-Sammelurin, Kreatinin, pH-Wert, Blutgasanalyse, Cortisol, Aldosteron
Neuronenspezifische Enolase (NSE)	
R	Serum: ≤ 10 bzw. ≤ 20 ng/ml (methodenabhängig) Liquor: 0–3,7 ng/ml
A	Therapie- und Verlaufskontrolle von neuroendokrinen Tumoren und APUDomen
↑	kleinzelliges Bronchialkarzinom, Neuroblastom, Seminom, Hirninfarkt
↓	nicht relevant
WP	kein geeigneter Parameter für Tumor-Screening
Noradrenalin (Plasma)	
R	80–500 ng/l, SI: 0,47–2,95 nmol/l
A	Erkennung von Störungen der NNM-Funktion und Aktivierung des sympathischen Nervensystems
↑	Phäochromozytom, Stress, Hypoglykämie, Neuroblastom
↓	nicht relevant
WP	Katecholamine, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure, Metanephrine in Serum und Urin

2.2.14 O

Östradiol (17β- Östradiol, E2)	
R	Männer: 5–80 ng/l, SI: 18–66 pmol/l Frauen: Follikelphase 30–300 ng/l, SI: 110–1100 pmol/l Ovulationsphase 100–600 ng/l, SI: 360–2200 pmol/l Lutealphase 100–300 ng/l, SI: 360–1100 pmol/l präpuberale Mädchen < 5–15 ng/l, SI: < 18–55 pmol/l
A	Beurteilung des wirksamsten ovariellen Follikelhormons
↑	östrogenproduzierende Tumoren, gonadotropinsezernierende HVL-Tumoren, Schwangerschaft
↓	primäre und sekundäre Ovarialinsuffizienz, anovulatorische Zyklen, Corpus-luteum-Insuffizienz
WP	Progesteron, LH, FSH, Prolaktin
Osmolalität	
R	280–295 mosmol/kg
A	Maß für die interne Wasserbilanz des Körpers
↑	Hyperglykämie, Hypernatriämie, Niereninsuffizienz, Durchfälle, Fieber, Diabetes insipidus centralis und renalis
↓	Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, habituelle Polydipsie
WP	Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff-N, Glukose

2.2.15 P

Parathormon (PTH)	
R	intaktes PTH (iPTH) 15–65 ng/l, SI: 1,5–6,5 pmol/l
A	Beurteilung der Funktion der Epithelkörperchen und der Regulation des Kalzium-Phosphat-Haushalts
↑	primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus
↓	Hypoparathyreoidismus
WP	Kalzium, Phosphat, Vitamin D, AP

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT, aPTT)

R 25–40 s

A Globaltest zur Erfassung aller Faktoren des Intrinsic-Systems und der Faktoren I, II, V, X; präoperative Abklärung; V. a. Hämophilie; Überwachung einer Heparin-Therapie mit unfraktioniertem Heparin

↑ Hämophilien, Von-Willebrand-Syndrom, Verbrauchskoagulopathie, Heparin-Therapie

↓ postoperativ, Schwangerschaft, Ovulationshemmer

WP PTZ, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren

Phosphat (anorganischer Phosphor)

R 2,5–5,0 mg/dl, SI: 0,85–1,60 mmol/l

A Abklärung von metabolischen Knochenerkrankungen, Bewertung der metabolischen Folgen von chronischen Nierenkrankheiten (Dialysepatienten) und Krankheiten der Nebenschilddrüsen, Malabsorptionssyndrom, Verdacht auf Vitamin-D-Mangel

↑ Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus, phosphathaltige Medikamente

↓ Hyperparathyreoidismus, intestinale Malabsorption, Vitamin-D-Mangel-Rachitis, Phosphatdiabetes, renaltubuläre Azidose, aluminiumhydroxidhaltige Antazida

WP Kalzium, Kreatinin, pH-Wert, Parathormon, Vitamin D

pH-Wert

s. Wasserstoffionenkonzentration (S. 1500)

Plasma-Thrombinzeit (PTZ)

R 12–21 s

A Suchtest zur Diagnostik von Fibrinbildungsstörungen; Überwachung einer fibrinolytischen Therapie, Überwachung Heparin-Therapie, Diagnose Hyperfibrinolyse

↑ Heparin-Therapie, DIC, Hyperfibrinolyse, Anwesenheit von Fibrinogenspaltprodukten, Hämophilien, Von-Willebrand-Syndrom, Verbrauchskoagulopathie

↓ nicht relevant

WP PTT, Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte, Gerinnungsfaktoren

Porphyrine (gesamt) (24-h-Sammelurin)

R < 100 µg/24 h, SI: < 120 nmol/24 h

A Erkennung von Störungen der Hämbiosynthese-Regulation

↑ akute und chronische hepatische Porphyrien, akute und chronische Bleivergiftung, erythropoetische Porphyrie

↓ nicht relevant

WP Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin

Procalcitonin (PTC)

R < 0,5 µg/l

A Abklärung der Fieberursache; Differenzierung zwischen bakteriellen und anderen Ursachen von Fieber

↑ Bei Werten > 5 µg/l Hinweis auf Sepsis; Differenzierung zwischen viralen (keine oder nur geringe Erhöhung) und bakteriellen Infektionen (starke Erhöhung); Hinweis auf Multiorganversagen

↓ nicht relevant

WP CRP, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor-α

Progesteron

R Männer: < 0,5 µg/l, SI: < 1,6 nmol/l
Frauen:
Follikelphase und Postmenopause < 1,0 µg/l, SI: < 3,2 nmol/l
Lutealphase ≥ 10,0 µg/l, SI: 32 nmol/l

A Beurteilung der Corpus-luteum-Funktion, Ovulationsnachweis

↑ Ovulation, Schwangerschaft, Blasenmole, NNR-Tumoren

↓ Corpus-luteum-Insuffizienz, HVL-Insuffizienz, Hyperprolaktinämie

WP Östradiol, LH, FSH, Prolaktin

Prolaktin

R Frauen: 3,8–23,2 µg/l 91–557 mU/l
Männer: 3,0–14,7 µg/l 72–353 mU/l

A Beurteilung der Funktion des HVL, Abklärung einer Amenorrhö, Mastopathien und Virilisierungserscheinungen; Libido- und Potenzstörungen beim Mann

↑ Prolaktinom, supraselläre Tumoren, Medikamente (Dopamin-Antagonisten), Niereninsuffizienz

↓ Morbus Sheehan, kaum relevant

WP TSH; Prolaktin-Stimulationstest mit TRH

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Prostataspezifisches Antigen (PSA)	
R	≤ 4 ng/ml
A	Tumormarker mit Spezifität für Prostatatumoren, aber breite Überlappung mit BPH
↑	Prostataadenome und -karzinome, BPH, Z. n. rektaler Untersuchung
↓	nicht relevant
WP	-

Protein C	
R	Aktivität: 70–140 % der Norm; Konzentration: 3–6 mg/l
A	Inhibitor der plasmatischen Gerinnung
↑	nicht relevant
↓	angeborener Mangel, Antikoagulanzientherapie, Lebererkrankungen, DIC
WP	Protein S, Antithrombin (AT)

Protein S	
R	Aktivität 70–140 %
A	Kofaktor des Protein C
↑	diagnostisch nicht relevant, Entzündungen, Tumoren, Urämie, Schwangerschaft, Raucher
↓	angeborener Mangel, Antikoagulanzientherapie
WP	Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit, PTT

2.2.16 Q

Quick-Wert
s. Thromboplastinzeit (S. 1497)

2.2.17 R

Renin	
R	Massenkonzentration: liegend 3–19 ng/l, stehend 5–40 ng/l Reninaktivität: liegend 0,5–1,6 µg/l/h, stehend 2–5-facher Anstieg
A	DD der Hypertonie bei V. a. Störungen des Renin-Angiotensin- Systems, DD primärer/sekundärer Hyperaldosteronismus, Abklärung therapierefraktäre Hypertonie
↑	reninsezernierende Tumoren, sekundärer Hyperaldosteronismus, Diuretika, Hydralazin, Kalziumantagonisten, Diazoxid
↓	Conn-Syndrom, β-Rezeptoren-Blocker, Clonidin, Herzglykoside
WP	Natrium, Kalium in Serum und Urin, Aldosteron, Funktionstests

Retikulozyten	
R	0,5–1,5 % (25 000–75 000/µl)
A	Erkennung von Störungen der Erythropoese
↑	hämolytische Anämien, akute Hämolyse, akuter Blutverlust, nach Therapiebeginn bei Eisen- oder Vitamin-B_{12}-Mangelanämien
↓	aplastische Anämie, chronische Erkrankung, hyporegeneratorische Anämie
WP	Hb, MCV, MCH, MCHC, Eisen, Ferritin, Bilirubin, Haptoglobin

Rheumafaktor IgG (RF)	
R	klassische Verfahren (Waaler-Rose-Test, Latex-Test): als Titer standardisierte quantitative Verfahren: ab ca. 10 IU/ml (methodenabhängig)
A	Autoantikörper gegen Gammaglobulin (Fc-Region)
↑	rheumatoide Arthritis (aber nicht beweisend), essenzielle Kryoglobulinämie, SLE, Sjögren-Syndrom, Mischkollagenosen, primär biliäre Zirrhose, chronische Hepatitiden
↓	nicht relevant
WP	ANA, dsDNA-AK, ENA, Elektrophorese

Ribonukleoprotein-Antikörper (RNP-AK)	
R	negativ
A	Antikörper gegen kleine nukleäre Ribonukleinproteinpartikel
↑	Mischkollagenose, SLE, systemische Sklerodermie, rheumatoide Arthritis, Polymyositis
↓	nicht relevant
WP	ANA, dsDNA-AK, ENA, Elektrophorese

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

2.2.18 S

2.2.18 S

Sauerstoff-Partialdruck (PaO_2)

R 71–104 mmHg, 9,5–13,9 kPa

A Druck des physikalisch gelösten Sauerstoffs

↑ Beatmung mit reinem Sauerstoff, Überdruckbeatmung, Hyperventilation

↓ Aufenthalt in großer Höhe, Verteilungs- und Diffusionsstörung, Ausfall größerer Lungenareale

WP $PaCO_2$, Bikarbonat, pH-Wert

Saure Phosphatase (SP)

R 4,8–13,5 U/l

A unspezifischer Indikator für Erkrankungen des Skelettsystems, des Prostatakarzinoms (Isoenzym, s. Tumormarker) und des RES

↑ Prostatakarzinom, nach Prostatapalpation, BPH, Morbus Paget, Osteogenesis imperfecta, Metastasen maligner Tumoren, Leukämien, primäre Thrombozythämie, Morbus Gaucher

↓ nicht relevant

WP PSA, AP, Kalzium, Blutbild

Selen

R 50–120 µg/l, SI: 0,6–1,50 µmol/l

A Kofaktor von Antioxidanzien wie Katalase und Glutathionperoxidasen

↑ gewerbliche Intoxikationen (Glas-, Porzellanindustrie); unkontrollierte Selbstmedikation

↓ vollständige parenterale Ernährung, chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Karzinome, katabole Zustände

Serumprotein-Elektrophorese

R Albumin 60,6–68,6 %
α_1-Globuline 1,4–3,4 %,
α_2-Globuline 4,2–7,6 %
β-Globuline 7,9–13,9 %,
γ-Globuline 11,4–18,2 %

A Erkennung von Dysproteinämien; keine direkte Diagnose möglich, jedoch typische Befundkonstellationen, Suchreaktion für monoklonale Gammopathien und Antikörpermangelsyndrome

WP je nach Befundkonstellation

Standardbikarbonat (HCO_3^-–, Alkalireserve) (arterielles Blut)

R 21–26 mmol/l

A Maß für die basische Bindungskapazität des Blutes

↑ metabolischer Alkalose, kompensatorisch bei respiratorischer Azidose

↓ kompensatorisch bei respiratorischer Alkalose, metabolischer Azidose

WP PaO_2, $PaCO_2$, pH-Wert, Elektrolyte

2.2.19 T

2.2.19 T

Testosteron (gesamt)

R Männer: 3,5–8,6 ng/ml, SI: 12–30 nmol/l
Jungen vor der Pubertät (bzw. nach Kastration): 0,3–12 ng/ml, SI: 1–4 nmol/l
Frauen: ≤ 0,6 ng/ml, SI: ≤ 2,1 nmol/l

A Funktionsstörung der männlichen Gonaden, V. a. Androgenmangel, Überwachung der Testosteron-Substitution

↑ androgenbildende Ovarial- und Nebennierentumoren

↓ Stress, Alkohol, Drogen, Medikamente

WP DHEAS, hCG-Test

Thromboplastinzeit (TPZ, Quick-Wert, INR)

R Prozent der Norm: 70–120 %
therapeutischer Bereich: 15–36 %
Prothrombinratio (INR) 0,9–1,1
therapeutischer Bereich: 2,0–3,5

A Suchtest bei V. a. plasmatische Gerinnungsstörung eines oder mehrerer Faktoren des Prothrombinkomplexes (FI, II, V, VII, X); Überwachung Antikoagulanzientherapie; präoperatives Screening auf Hämostasestörungen

↑ durch Penicilline, Barbiturate

↓ Faktorenmangel, Vitamin-K-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Leberfunktionsstörungen, Antikoagulanzientherapie

WP Vergleich zwischen verschiedenen Laboratorien durch INR, Blutungszeit

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Thrombozyten	
R	150 000–350 000/µl
A	Erkennung von Störungen der Thrombopoese
↑	primäre Thrombozytosen: essenzielle Thrombozythämie, myeloproliferative Erkrankungen sekundäre Thrombozytosen: Operationen, Entzündungen, Infektionen, maligne Tumoren
↓	primäre Thrombozytopenien: idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP); sekundäre Thrombozytopenien: im Rahmen von Grunderkrankungen, z. B. Kollagenosen, SLE, Morbus Basedow, CLL, Sarkoidose medikamentös-toxische Thrombozytopenien: heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), Diclofenac, Gold, Paracetamol, Cotrimoxazol Hypersplenismus; Pseudothrombozytopenie, z. B. Aggregatbildung, Satellitenphänomen im EDTA-Blut
WP	Thrombozyten-Autoantikörper, Kammerzählung, Bluterwärmung, statt EDTA-Blut Citrat- oder Heparinblut
Thyreoglobulin-Antikörper (TG-AK)	
R	negativ; Cut-off methodenabhängig
A	Antikörper gegen Thyreoglobulin; Bedeutung weniger wichtig als TPO-AK
↑	Hashimoto-Thyreoiditis, primäres Myxödem, Morbus Basedow, perniziöse Anämie
↓	nicht relevant
WP	TSH, fT 3, fT 4, TPO-AK, TRAK
Thyreoideaperoxidase-Antikörper (TPO-AK)	
R	negativ; Cut-off methodenabhängig
A	Antikörper gegen das membrangebundene Hämoprotein Peroxidase, das an der Jodination von Tyrosin beteiligt ist
↑	Hashimoto-Thyreoiditis, primäres Myxödem; Struma, funktionelle Autonomie, viele andere Autoimmunerkrankungen
↓	nicht relevant
WP	TSH, fT 3, fT 4, TRAK, TG-AK
Thyroxin, frei (freies T 4, fT 4)	
R	8–18 ng/l, SI: 10–23 pmol/l
A	gemeinsam mit TSH und fT 3 Erkennung von Schilddrüsenfunktionsstörungen unabhängig vom Trägerprotein (im Gegensatz zu Gesamt-T 4)
↑	Hyperthyreose, autonomes Adenom, Morbus Basedow
↓	primäre Hypothyreose, thyreostatische Therapie, allgemeine schwere Erkrankung
WP	TSH, fT 3
Gesamt-Thyroxin (T 4)	
R	56–123 µg/l, SI: 72–158 nmol/l
Thyroxinbindendes Globulin (TBG)	
R	13–30 mg/l, SI: 220–510 nmol/l
A	Ausschluss einer Dysproteinämie mit Verfälschung der Schilddrüsenhormonbestimmung
↑	Gravidität, familiäre Dysproteinämie, Östrogenbehandlung, Ovulationshemmer
↓	Eiweißverluste, Anabolika
WP	TSH, fT 3, fT 4
Totalprotein (TP)	
R	Serum/Plasma 6,6–8,3 g/dl, SI: 66–83 g/l Harn < 100 mg/l Liquor 150–450 mg/l
A	Schweregrad von Krankheiten, die mit erhöhtem Eiweißverlust (renal, intestinal), verringerter Eiweißsynthese (Lebererkrankungen), erhöhtem Eiweißverlust **und** verringerter Eiweißsynthese (Tumorkrankheiten) oder Eiweißzufuhr (Fehl- und Mangelernährung) einhergehen
↑	multiples Myelom, chronisch-entzündliche Erkrankungen (selten), Pseudohyperproteinämie durch Dehydratation
↓	nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie, Morbus Crohn, Malabsorptionssyndrom, Verbrennungen, Leberschäden, Tumorkachexie
WP	Serumeiweiß-Elektrophorese
Transferrin	
R	200–400 mg/dl, SI: 46–78 µmol/l
A	Transportprotein für Eisen
↑	Eisenmangel, initiale Phase der Hepatitis, Schwangerschaft
↓	akute und chronische Entzündungen, renale Proteinverluste, Leberzirrhose
WP	Eisen, Ferritin, CRP

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Transferrin-Rezeptor (sTfR), löslicher

R Männer: 2,2–5,0 mg/l, Frauen: 1,9–4,4 mg/l (Diagnostica herstellerabhängig)

A Indikator für einen Funktionseisen-Mangel; Feststellung des Eisenmangels bei Entzündungs- und Tumoranämie, bei denen das Ferritin erhöht sein kann; funktionelle Klassifikation der Anämien; Monitoring einer EPO-Therapie

↑ Eisenmangelanämie; Differenzierung der Ursachen normo- oder mikrozytärer Anämien; β-Thalassämie; autoimmunhämolytische Anämien

↓ nicht relevant

WP Hb, Erythrozyten-Indizes, Retikulozyten, Ferritin, CR

Transglutaminase-Antikörper IgA

R < 20 U/ml

A Screening auf Gluten-Enteropathie (Zöliakie, Sprue)

↑ erhöht bei den o. g. Erkrankungen

↓ nicht relevant

WP Gluten/Gliadin-Antikörper, Endomysium-Antikörper, IgA

Triglyzeride (Neutralfette) (Zielwert ohne weitere Risikofaktoren)

R < 150 mg/dl, SI: < 1,74 mmol/l Die Definition eines Referenzbereiches ist problematisch wegen großer physiologischer Schwankungen und Überschreitung der Grenzwerte auch innerhalb einer gesunden Population

A Bedeutung als Risikofaktor für KHK und Schlaganfall, allerdings im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen und Hypertonie zu sehen

↑ familiäre Hypertriglyzeridämie, Diabetes mellitus, Hyperchylomikronämie; sekundäre Hypertriglyzeridämien (Hepatopathien, Adipositas, chronischer Alkoholismus, Hypothyreose, Nephropathien)

↓ nicht relevant

WP Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin; s. sekundäre Formen

Trijodthyronin, frei (freies T 3, fT 3)

R 2,5–4,4 ng/l, SI: 3,9–6,7 pmol/l

A gemeinsam mit TSH und fT 4 Erkennung von Schilddrüsenfunktionsstörungen unabhängig vom Trägerprotein (im Gegensatz zu Gesamt-T 3)

↑ Hyperthyreose, autonomes Adenom, Morbus Basedow

↓ primäre Hypothyreose, thyreostatische Therapie, allgemeine schwere Erkrankung, „low-T 3-Syndrom“

WP TSH, fT 4

Gesamt-Trijodthyronin (T 3)

R 0,78–1,82 µg/l, SI: 1,2–2,8 nmol/l

Troponine (Troponin T [TnT], Troponin I [TnI])

R 0,01–0,30 µg/l (herstellerabhängiger Cut-off); Point-of-care-Test mit Vollblut: positiv/negativ-Test mit Nachweisempfindlichkeit von 0,1 µg/l

A Muskelproteine des Myokards; beim akuten Koronarsyndrom sensitive Marker der Myokardnekrose und wichtige Parameter zur Risikostratifizierung und Prognose

↑ akutes Koronarsyndrom, beginnende Myokardnekrose

↓ nicht relevant

WP CK, CK-MB

TSH basal (Thyreoidea stimulierendes Hormon)

R Euthyreose 0,4–4,0 µU/ml
latente Hyperthyreose 0,1–0,3 µU/ml
Hyperthyreose < 0,1 µU/ml
Hypothyreose > 4,0 µU/ml

A wichtigster Test zum Screening von Schilddrüsenfunktionsstörungen

↑ primäre Hypothyreose, Jodmangelstruma, Autoimmunthyreoiditis mit nachfolgender Hypothyreose

↓ Hyperthyreose, autonomes Adenom, Morbus Basedow, sekundäre Hypothyreose

WP fT 3, fT 4, TRH-Test

TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

R negativ; Cut-off methodenabhängig

A Antikörper gegen den TSH-Rezeptor der Thyreozyten; können blockierend oder stimulierend wirken

↑ Morbus Basedow, Abklärung Hyperthyreose

↓ nicht relevant

WP TSH, fT 3, fT 4, TPO-AK, TG-AK

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.20 U

Uringewicht, spezifisches

R	1005–1030 g/l
A	abhängig von der Konzentration von Elektrolyten, Glukose, Phosphat, Carbonat; beim Gesunden mit der Osmolalität vergleichbar
↑	Dursten, Diarrhö
↓	Polydipsie, Überwässerung, Diabetes insipidus centralis und renalis, Glukosurie bei Diabetes
WP	Serum- und Urin-Osmolalität, Kreatinin, Harnstoff-N, Na^+, K^+, Glukose im Serum und Urin

2.2.21 V

Vanillinmandelsäure (VMS, VMA) (im 24-h-Sammelurin)

R	≤ 6,6 mg/24 h, SI: ≤ 33 µmol/24 h
A	Verdacht auf Phäochromozytom, Neuroblastom
↑	Phäochromozytom, Hypoglykämie, Neuroblastom, Stress
↓	nicht relevant
WP	Adrenalin, Noradrenalin in Serum und Urin, Metanephrine und Normetanephrine

Vitamin A

R	20–80 µg/dl, SI: 0,7–2,8 µmol/l
A	abhängig von der Konzentration von Elektrolyten, Glukose, Phosphat, Carbonat; beim Gesunden mit der Osmolalität vergleichbar
↑	Dursten, Diarrhö
↓	Polydipsie, Überwässerung, Diabetes insipidus centralis und renalis, Glukosurie bei Diabetes
WP	Serum- und Urin-Osmolalität, Kreatinin, Harnstoff-N, Natrium, Kalium, Glukose im Serum und Urin

Vitamin B_{12}

R	211–911 ng/l, SI: 156–672 pmol/l
A	Abklärung einer hyperchromen makrozytären Anämie; unklare neuropsychiatrische Erkrankungen, funikuläre Myelose, chronische Niereninsuffizienz
↑	nur bei übermäßiger Substitution
↓	Fehl- und Mangelernährung, Vegetarier, partielle oder totale Gastrektomie, Autoimmungastritis, Fehlen von Intrinsic Factor, chronische Pankreatitis mit Pankreasinsuffizienz, Morbus Crohn, ausgedehnte Dünndarmresektion, Syndrom der blinden Schlinge, Parasitenbefall (Fischbandwurm)
WP	Blutbild, Folsäure

Vitamin D

R	totales 25-Hydroxyvitamin D (Calcidiol) 25–70 µg/l, SI: 50–175 nmol/l
A	Verdacht auf Vitamin-D-Mangel, radiologische Zeichen der Osteoporose oder Osteomalazie, Hypokalzämie, erhöhte alkalische Phosphatase
↑	Überdosierung von Vitamin D
↓	bei sehr alten Menschen, Bewohnern von Pflegeheimen, Mangelernährung, Fettmalabsorption, Dialyse, Schwangerschaft und Stillzeit. Serumwerte sehr von Alter, Verhalten, Jahreszeit u. a. abhängig
WP	Kreatinin, Kalzium, Albumin, alkalische Phosphatase, Phosphat, Parathormon

Von-Willebrand-Faktor (VWF)

R	0,7 – 1,5 U/l (70 – 150 % der Norm)
A	Diagnose und Therapieüberwachung des angeborenen und erworbenen Von-Willebrand-Syndroms und der hereditären und erworbenen Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura; Ausschluss einer Hämophilie A
WP	s. partielle Thromboplastinzeit (S. 1495)

2.2.22 W

Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert)

R	7,37–7,45
A	Ausdruck der Übersäuerung oder Alkalisierung im Stoffwechsel
↑	respiratorische und metabolische Alkalose
↓	respiratorische und metabolische Azidose
WP	PaO_2, $PaCO_2$, Standardbikarbonat, Elektrolyte

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

2.2.23 Z

Zink	
R	Vollblut 4,0–7,5 mg/l, SI: 61–115 µmol/l Serum/Plasma 0,6–1,7 mg/l 9–18 µmol/l
A	Kofaktor an vielen enzymatischen Reaktionen, fördernde Wirkung auf das Immunsystem
↑	artifiziell durch Diffusion aus Blutröhrchen und Spritzen
↓	Malnutrition, Alkoholismus, Diabetes mellitus, akute und chronische Infektionen, chronische Lebererkrankungen

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sachverzeichnis

Halbfette Seitenzahl: Sind mehrere Seitenzahlen unter einem Stichwort angegeben, wird das Stichwort auf der halbfett markierten Seite ausführlicher besprochen.

A

a-Welle, Dopplersonografie 179
Arteria mesenterica
– inferior 552
– superior 552
AAA (abdominelles Aortenaneurysma) 304
AB0-Inkompatibilität 1199
Abatacept 1364
Abciximab (akutes Koronarsyndrom) 92, 95
ABDM (ambulantes Blutdruck-Monitoring) 1012
Abdomen, akutes 476
Abetalipoproteinämie 728
ABI (Ankle-Brachial-Index) 258
ABPA (allergisch bronchopulmonale Aspergillose) 387
Abscheidungsthrombus 321
Abstoßungsreaktion 1349
– akute 994
– chronische 994
– hyperakute 994
Abstrich, Aufbewahrung 1037
Abszess, perityphlitischer 585
Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung 1265
Abwehrspannung
– diffuse 478
– lokale 478
Acarbose 709
Accretio, Perikard 164
ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 854
ACE-Hemmer 79, 1019
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
– bei Niereninsuffizienz 960
Acetylsalicylsäure, geriatrische Patienten 1458
Achalasie 491
– DD Ösophagusneoplasie 492
– Klinischer Fall 493
– Sektglasform 492
– vigorous 492
Achlorhydrie, histaminrefraktäre 512
Aciclovir 1033, 1099
Acidified Glycerol Lysis Time (AGLT) 1186
Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids) 1105, 1111
ACH (adrenokortikotropes Hormon) 739
ACR (American College of Rheumatology) 1359
Acrodermatitis chronica atrophicans 1049
ACS (akutes Koronarsyndrom) 44, 62, 83
ACTH (adrenokortikotropes Hormon) 739
ACTH-Messung 819
ACTH-Stimulationstest 741, 820
ACTH-Syndrom, ektopes 821
Actinomyces 1046
acute lung injury (ALI) 430
ADAMTS-13 1273
Addison, Morbus 827
– iatrogener 836
Addison-Krise 829
Adefovir 1033
Adenokarzinom (Kolon)
– High-Risk 575
– Low-Risk 575
Adenom, autonomes 777
Adenom-Karzinom-Sequenz 572
Adenosin 152, 154, 428
Aderlass, unblutiger 108
Aderlasstherapie 621, 629, 1212
ADH (antidiuretisches Hormon) 739, 855
– bei Herzinsuffizienz 104
ADH-Sekretion, Hyponatriämie 968
Adipositas 729
– primäre 730
– sekundäre 730
ADL (Activities of Daily Living) 1457
ADP-Rezeptor-Antagonisten 76
– beim akuten Koronarsyndrom 95
ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney diasease) 932
Adrenalektomie, beim Phäochromozytom 836
Adrenalin 102, 833
– bei Bradykardie 133
– bei Herzinsuffizienz 109
Adrenogenitales Syndrom (AGS) 831
adrenokortikotropes Hormon (ACH) 739
Adventitiadegeneration, zystische 276
AEG-Tumoren 503
AERD (Aspirin-exacerbated airway desease) 387
Aerobier, obligate 1044
Aerobilie 588
Aerophagie 496
AES (atriale Extrasystolen) 134
Afferent-Loop-Syndrom 533
Afibrinogenämie 1305
Aflatoxine 636
Afterload 35, 37
Agglutinationsreaktion 1036
AGLT (Acidified Glycerol Lysis Time) 1186
Agnogenic myeloid Metaplasia 1215
Agomelatin 1427
Agoraphobie 1431
Agranulozytose 1203
AGS (adrenogenitales Syndrom) 831
AI (Apnoeindex) 371
Aids (Acquired Immunodeficiency Syndrome) 1105, 1111
AIH (Autoimmunhepatitis) 618
AIHA (Anämie, autoimmunhämolytische) 1184, 1196
AIN (akute interstitielle Nephritis) 926
AIP (akute interstitielle Pneumonie) 419
AIP (Porphyrie, akute intermittierende) 626
Ajmalin 152
Ajmalin-Test 149, 239
Akanthozyten 864
Akrodermatitis, infantile papulöse 608
Akromegalie 746, 839
– Nachsorge 750
– Therapie 751
Akromegaloid 749
Akroosteolyse, bei Sklerodermie 1382
Akrozyanose 304
Aktinomykose 1046
– hepatische 1046
– pulmonale 1046
Aktivimpfung, Hepatitis, Typ B 610
Akutbehandlung, geriatrische 1456
akutes Abdomen 476
Akzeptanz 1420
AL (akzessorische Leitungsbahn) 141
ALA (Aminolävulinsäure) 627
Alanin-Amino-Transferase (ALT) 601
Albendazol 1140
Albumin 963
– im Urin 858, 864
– Niere 849
Albuminurie 860, 862
ALCL (Lymphom, anaplastisches großzelliges) 1244
Alder-Reilly-Granulationsanomalie 1162
Aldosteron 818, 852
Aldosteron-Antagonist, bei Herzinsuffizienz 109, 111
Alendronat 815
ALI (acute lung injury) 430
Alirocumab 65, 727
alkalische Phosphatase 794
Alkalose
– metabolische 459, 462
– respiratorische 459, 465
Alkoholdelir 632
Alkoholhepatitis, akute 631
Alkoholschaden, hepatischer 629
ALL (Leukämie, akute, lymphatische) 1221, 1231
All-Trans-Retinsäure (ATRA) 1230
Allen-Test 256
Allergenprovokation, inhalative 353
Allergie 1342
– Typen nach Coombs und Gell 1329, 1343
Allergiediagnostik 360
allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) 387 , 419
Alloantikörper 1198
Allopurinol 736
Alport-Syndrom 915
ALT (Alanin-Amino-Transferase) 601
Alteplase 1323
Altersflecken 1455
Altersheilkunde 1454
Altersveränderungen, Organsysteme 1454
Alterswissenschaft 1454
Aluminium-Osteopathie 958
Aluminiumtoxizität 959
Alveolarmakrophage 347
Alveolarraum 342
Alveole 342
– Gasaustausch 343
Alveolitis
– exogen-allergische 411
– lymphozytäre 417
Alzheimer, Morbus 1464
AMA (antimitochondriale Antikörper) 637
Amanitidin 636
Amantadin 1033
Amaurosis fugax 297
Ambrisentan 428
Amenorrhö 839
American College of Rheumatology (ACR) 1359
Amikain 1032
Aminoglykoside 1032
Aminolävulinsäure (ALA), vermehrte 627
Aminopenicilline 1032
5-Aminosalicylsäure [5-ASA] 567
Aminosäurestoffwechsel, hepatischer 597
Amiodaron 97, 152, 154, 158
Amitriptylin 1427
AML (akute myeloische Leukämie,) 1221, 1224
AML-M3 (akute Promyelozytenleukämie) 1226
Amlodipin 79
Amöbenabszess 1127
Amöbenruhr 1127
Amöbiasis 1126
Amöbom 1127
Amoxicillin 399, 522, 1032
Amphotericin B 403, 1033, 1125
Ampicillin 1032
Amrinon, bei Herzinsuffizienz 110
Amsterdam-Kriterien, HNPCC 577
Amylaseerhöhung 674
Amyloidose 909
– β2-Mikroglobulin-Amyloidose 910
– AA-Amyloidose 910
– AANF-Amyloidose 910
– AF-Amyloidose 910
– AIAPP-Amyloidose 910
– AL-Amyloidose 910
– ATTR-Amyloidose 910
– $A\beta_2M$-Amyloidose 910
– Aβ-Amyloidose 910
– Kardiomyopathie 185
– SAA-Amyloidose 910
– sekundäre 910
– systemische 909
– Vasopathie 1302
ANA (antinukleäre Antikörper) 618, 871, 1377
Anaerobier, fakultative 1044
Anagrelid 1215
Analabszess 583
Analfibrom 582
Analfissur 583
Analfistel 583
Analfistelgang 581
Analgetika, geriatrische Patienten 1458

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Analgetikaasthma 388
Analgetikanephropathie 929
Analinkontinenz 487
Analkanal 580
Analkarzinom 583
Analoginsulin 710
Analprolaps 583
Anämie 1166
– alloimmunhämolytische 1184, 1198
– aplastische (AA) 1182
– autoimmunhämolytische (AIHA) 1184, 1196
– Formen, häufige 1170
– Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) 1189
– hämolytische 1184
– – chronische 1191
– – extrakorpuskuläre 1167, 1184
– – korpuskuläre 1167, 1184
– – mechanisch bedingte 1200
– – toxisch bedingte 1199
– hepatogene 1180
– hyperchrome 1166, 1168
– hypochrome 1166, 1168
– immunhämolytische 1184, 1196
– makrozytäre 1166
– medikamentös-induzierte immunhämolytische 1184
– mikrozytäre 1166, 1168
– normochrome 1166, 1168
– normozytäre 1166, 1168
– perniziöse 1176
– Pyruvatkinasemangel 1190
– renale 871, 1179
– sideroblastische 1174, 1179
Anamnese
– Atemwegserkrankung 348
– biografische 1420
– erweiterte 1420
– klassische 1420
– Lungenerkrankung 348
– tiefenpsychologische 1420
Anamneseerhebung 1419
Anamneseformen 1420
Anaphylatoxine 1332
Anaphylaxie 1329, 1337
Anasarka 46, 106
Anastomosenulkus 531
ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) 871, 1395
Ancylostoma duodenale 1141
Androgene 818
Androstendion 818
Anemet 474
Anemia of chronic disease 1181
Aneurysma 280
– dissecans 281
– falsum (falsches) 283
– fusiforme 280
– mykotisches 278
– Poplitea-Aneurysma 307
– sacculare 280
– spurium 283, 308
– verum 280
– viszerales 308
– zerebrovaskuläre Gefäße 308
Anfall, tetanischer 804, 806
Angiitis, allergische 943
Angina abdominalis 553
Angina pectoris 67
– atypische 44, 67
– belastungsabhängige 67
– early morning angina 44
– instabile 44, 67, 83
– Kälteangina 67
– Postinfarktangina 67
– Ruheangina 67
– Schmerzausstrahlung 45
– stabile 67
– Walk through Angina 44
Angio-CT, thorakale, Lungenembolie 424
Angiodysplasie, Dünndarm 551
Angiografie
– Dünndarm 539
– Leber 603
– linksventrikuläre 74
Angiologie
– B-Bild-Sonografie 257
– Diagnostik 252
– Dopplerverfahren 258
– Duplexsonografie 254
– – farbcodierte 255
– Sonografie 254
Angioplastie, perkutane transluminale 289
Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 854
Angiotensin I 854
Angiotensin II 854
Angiotensin-Rezeptor-Blocker 79
Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) 111
Angiotensinogen 854
Angststörung 1431
Anidulafungin 1033
Anionenaustauscher 727
Anionenlücke 457, 459
– vergrößerte 460
anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex (APSAC) 1322
Anisozytose 1161, 1173
Anistreplase 1322
Ankle-Brachial-Index (ABI) 258
Ann-Arbor-Klassifikation 1237
Anophelesmücke 1131
Anorektum 580
Anorexia nervosa 1436
Anoskopie 581
Anpassungsstörung 1430
ANRI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) 111
Anstrengungsasthma 387
Anstrengungsproteinurie 857
Antazida 521
Anthelminthika 1034
Anthrax 1046
Anthropometrische Daten 1470
Anti-dsDNA-Antikörper 1375
Anti-EA 1100
Anti-EBNA 1100
Anti-GBM-Ak (antiglomeruläre Basalmembran-Antikörper) 871
Anti-Histon-Antikörper 1379
Anti-IL 4 392
Anti-IL 5 392
Anti-IL 13 392
Anti-RPN-Antikörper 1375
Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) 565
Anti-Sm-Antikörper 1375
Anti-Topoisomerase-Antikörper 1381
Anti-VCA = antiviral capsid antibody 1100
Anti-Zentromer-Antikörper 1375, 1381
Antiarrhythmika 151
– Klasse I 153
– Klasse Ia 152
– Klasse Ib 152
– Klasse Ic 152
– Klasse II 153
– Klasse III 153
– Klasse IV 152, 154
– Klassifizierung nach Vaughan-Williams 152
Antibiotika 1032
Antibiotikatherapie, gezielte 1031
Anticholinergika
– COPD 379
– Erbrechen 474
– Ulkustherapie 521
Antidepressiva 1427
– geriatrische Patienten 1458
– trizyklische 1427
Antidiabetika, orale 706
– geriatrische Patienten 1458
Antidiarrhoika 485
antidiuretisches Hormon, *siehe* ADH
Antidpressiva, bei geriatrischem Patient 1468
Antiemetika 474
Antifibrinolytika 1324
Antigen presenting Cell (APC) 1328
Antigendrift 1101
Antigenshift 1101
antiglomeruläre Basalmembran-Antikörper 871
antihämophiles Globulin A 1292
Antihistaminika, Erbrechen 474
Antihumanglobulintest, direkter (DAT) 1197
Antihypertensiva, geriatrische Patienten 1458
Antikoagulanzien, orale 1319
Antikoagulation
– bei Phlebothrombose 327
– Lungenembolie 426
Antikörper 1327, 1330
– antimikrosomale gegen Cytochrom P450 II D 6 = LKM-1 618
– antimitochondriale (AMA) 637
– antineutrophile zytoplasmatische 871
– antinukleäre (ANA) 618, 871, 1377
– erregerspezifische 1036
– gegen Doppelstrang-DNA 871
– gegen glatte Muskulatur (SMA) 613
– gegen lösliches zytoplasmatisches Leberantigen (SLA) 618
– gegen Speicheldrüsenausführungsgänge 1375
– Hepatitis, Typ A 605
– heterophile (EBV) 1100
– zytotoxische 1349
Antikörper; gegen glatte Muskulatur (SMA) 618
Antikörpermangelsyndrom, sekundäres 1258
Antileukotriene 392
Antimykotika 1033
antineutrophile zytoplasmatische Antikörper 871
antinukläre Antikörper (ANA) 871, 1377
antinukleäre Faktoren 1337
Antiphlogistika, nichtsteroidale 889
Antiphospholipid-Antikörper 1407
Antiphospholipidsyndrom (APS)
α2-Antiplasmin 1294, 1321
antiretrovirale Therapie 1119
Antirheumatika, COX-2-selektive 523
Antiserum, zytotoxisches 1339
Antistreptolysin-O-Test 166
Antistreptolysintiter (ASO) 917
Antithrombin 1293
Antithrombin-Mangel 1300
Antithrombin-Substitution 1310
Antithrombine, beim akuten Koronarsyndrom 92
Antithrombinmangel 323
α1-Antitrypsin im Stuhl 539
α1-Antitrypsin-Clearance 539
α1-Antitrypsinmangel 382
– Leberzirrhose 624
Antituberkulotika
– Dosierungen 409
– Nebenwirkungen 409
antiviral capsid antibody (Anti-VC) 1100
antizytoplasmatische Faktoren 1337
Antrachinone 481
Antrummühle 508
Anulozyten 1161
Anurie 862
ANV , *siehe* Nierenversagen, akutes
Aortenaneurysma
– abdominelles (AAA) 304
– inflammatorisches 306
– thorakales 306
Aortenbogensyndrom 1403
Aortendissektion, thorakale 309
Aorteninsuffizienz 213
– Auskultation 214
– Klinik 213
– sekundäre Hypertonie 1007
– Therapie 215
Aortenisthmusstenose 191, 202
– sekundäre Hypertonie 1007
Aortenklappenersatz, bei Aortenstenose 212, 215
Aortenklappenstenose
– angeborene 203
– subvalvuläre 203
– supravalvuläre 203
– valvuläre 203
Aortenstenose 191, 208
– Auskultation 209
– Diagnostik 209
– Klappenersatz 212, 215
– Klinik 209
– Therapie 211
Aortitis 306
Aortografie 60
AP (alkalische Serumphosphatase) 794
AP (Angina pectoris) 67
APC (adenomatous polyposis coli) 573
APC (aktiviertes Protein C) 1300
APC (Antigen presenting Cell) 1328
APC-Resistenz 1300
APC-Tumorsuppressor-Gen 573
Aphagie 471
Aphasie 1464
Aphthen 469

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Apixaban, Phlebothrombose 327
Apnoe-Screening 372
Apnoeindex 371
Apolipoprotein-C-II-Mangel 723
Apotransferrin 1157
Appendizitis
– akute 585
– chronische 585
Aprindin 152
Aprotinin 1322
APS (Antiphospholipidsyndrom) 1377, 1407
APSAC (anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex) 1322
aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) 1296
– Verlängerung 1298
APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 549, 838
APUDomatose 838
Arava, bei RA 1364
Arcus lipoides 724
ARDS (acute respiratory distress syndrome, akutes Lungenversagen) 430
Aredia 978
Argatroban 1318
Aristolochiasäure 941
Arixtra 328
ARNI (AT_1- und Neprilysin-Inhibitor) 109
Arousal 371
Arrhythmie
– absolute 138
– supraventrikuläre 134
– ventrikuläre 144
Arsentrioxid 1230
arterielle Embolie 291
arterielle Erkrankungen, Diagnostik 255
arterielle Thrombose 291
Arterienverschluss, akuter 294
Arteriitis 275
– cranialis 1404
– temporalis 1404
Arteriosklerose 273
arteriovenöse Fistel 335
– erworbene 335
Arthralgie 1356
Arthritis 1356
– bei Kollagenose 1355
– bei Vaskulitis 1355
– DD Arthrose, Röntgenbild 1354
– Differenzialdiagnose 1355
– enteropathische 1373
– infektinduzierte 1355, 1367
– infektiöse 1355
– juvenile idiopathische 1365
– parainfektiöse 1367
– postinfektiöse 1367
– reaktive 1367
– urica 732
arthrogenes Stauungssyndrom 333
Arthropathia psoriatica 1372
Arthropathie, stoffwechselbedingte 1355
Arthrose 1356
– aktivierte 1355
Arthrosonografie 1355
Arthus-Reaktion 1343
ARVC (arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie) 186
Arzneimittel, hepatotoxische 634
Arzneimitteltherapie, bei geriatrischen Patienten 1457
Arzt-Patient-Beziehung 1434
AS (ankylosierende Spondylitis) 1369
5-ASA (5-Aminosalicylsäure) 567
ASAS-Kriterien 1366
Asbest 413
Asbestexposition 447
Asbestose 413
ASCA (Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper) 565
Ascaris lumbricoides 1141
Aschoff-Knötchen 166
ASD (Vorhofseptumdefekt) 192
ASO (Antistreptolysintiter) 917
Aspartat-Amino-Transferase (AST) 601
Aspartat-Aminotransferase, bei Myokardinfarkt 89
Aspergillom 1123
Aspergillose 1123
– allergisch bronchopulmonale (ABPA) 387, 419
– invasive 1123
– invasive pulmonale 404
Aspergillus-Pneumonie 404
Aspiration, Risikofaktoren 403
Aspirationspneumonie 403
Aspirationsthrombektomie, perkutane 289
Aspirin-exacerbated airway disease (AERD) 387
Asplenie 1279
ASS (Azetylsalizylsäure) 76, 288
– bei KHK 95
Assessment, geriatrisches 1456
Assist Device 114
AST (Aspartat-Amino-Transferase) 601
– bei Myokardinfarkt 89
Asthenurie 757
Asthma
– allergisches 387
– Analgetikaasthma 388
– Anstrengungsasthma 388
– Cough-Variant Asthma 389
– eosinophiles 388
– medikamenteninduziertes 388
– nicht allergisches 387
Asthma bronchiale 386
– Asthmakontrolle 390
– Bedarfstherapie 393
– Dauertherapie 393
– Diagnostik 389
– Differenzialdiagnose 391
– Fluss-Volumen-Diagramm 352
– Klinik 389
– Klinischer Fall 394
– Lungenfunktionsanalyse 390
– medikamentöse Therapie 392
– Pathogenese 389
– Therapie 391
Asthma cardiale 105
Asthmaanfall
– Diagnostik 390
– Therapie 393
Asthmakontrolle, medikamentöse 393
Astronautenkost 548
asympathikotones Syndrom 837
Aszites 646
– hämorrhagischer 554
– kardialer 648
– maligner 648
– portaler 646
– Sonografie 640, 647
– Ursachen 647
Aszitespunktion 649
Aszitestherapie (Stufenplan) 648
AT (Antithrombin) 1293
AT_1-Blocker, bei Herzinsuffizienz 109, 111
AT_1-Rezeptoren-Blocker, bei Niereninsuffizienz 960
AT_1- und Neprilysin-Inhibitor (ARNI) 109
AT_2-Rezeptoren-Blocker 1019
AT-Mangel 1300
Atemgeräusch 350
– abgeschwächtes 350
– aufgehobenes 350
Atemhilfsmuskulatur 370
Atemmuskelkraft 354
Atemnot
– akute 365
– als Leitsymptom 365
– Basisdiagnostik 365
– chronische 365
– siehe auch Dyspnoe
Atempumpe 315, 343, 354
Atempumpenversagen 370
Atemrhythmus, Störungen 367
Atemstörung, schlafbezogene (SBAS) 371
Atemwege
– humorale Abwehrmechanismen 346
– obere 341
– untere 341
– zelluläre Abwehrmechanismen 347
Atemwegsdruck 343
Atemwegswiderstand 343, 353
Atemzugvolumen (AZV) 351
Atenolol 77
Atheroembolie 277
Atherosklerose 273
– Risikofaktoren 272
atherosklerotische Plaque 274
Atherothrombose 274
Atmung, Altersveränderungen 1455
Atmungsregulation 346
Atopiker 387
Atorvastatin 65, 726
Atosil 474, 1467
Atovaquon 1135
ATRA (All-Trans-Retinsäure) 1230
ATRA-Syndrom 1231
atriale Peptide, bei Herzinsuffizienz 103
Atrioseptaldefekt 192
Atrophie blanche 262
Atropin, bei Bradykardie 133
ATS (American Thoracic Society) 367
ATS (akutes Thoraxsyndrom) 1191
Ätzgastritis 511
Auer-Stäbchen 1225
AUL (akute undifferenzierte Leukämie) 1221
Auranofin 1363
Auskultation, Lunge 349
Ausscheidungsurografie 873
Austauscherharze 547
Auswurf
– als Leitsymptom 364
– blutiger 364
– Gelbfärbung 364
– Grünfärbung 364
Auswurffraktion 33
Authentizität, selektive 1420
Autoaggression 1337
Autoantikörper, bithermische 1197
autogenes Training 1426
Autoimmun-Syndrome, polyglanduläre 841
Autoimmunerkrankung, CLL 1251
Autoimmungastritis 512
Autoimmunhämolyse, CLL 1251
Autoimmunhepatitis (AIH) 618
Autoimmunkrankheiten 1343
Autoimmunreaktion, nach kardiopulmonaler Operation 1304
Autoimmunthrombopenie, CLL 1251
Automatie 116
Autoregulation, renale 1002
autosomal dominant polycystic kidney diasease (ADPKD) 932
Autosplenektomie 1191, 1279
AV (atrioventrikuläre)-Blockierung 124
– Schrittmacherversorgung 126
– totaler 125, 1007
AV-Dissoziation 125
AV-Kanal
– partieller 192
– totaler 192
AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) 139
– antidrome 141
– EKG 143
– orthodrome 115, 141
AVNRT (AV-Knoten-Reentry-Tachykardie) 115, 139, 141
Azacitidin 1220, 1231
Azathioprin
– bei RA 1364
– CED 567
Azetazolamid, bei metabolischer Alkalose 463
Azetongeruch 698
Azetylsalizylsäure 76, 289
– beim akuten Koronarsyndrom 92, 95
Azidose
– hyperchlorämische 460
– metabolische 460, 898
– renal tubuläre, distaler Typ 809
– respiratorische 459, 463
Azimilide 154
Azithromycin 1032
Azole 1033
Azotämie 957
Azulfidine RA 1363
AZV (Atemzugvolumen) 351

B

B-Bild-Sonografie, Angiologie 257
B-Gedächtniszelle 1155
B-Lymphozyt **1154**, 1327, 1329
B-Symptomatik 1238
B-Zell-Defekt 1346
B-Zell-Differenzierung 1243
B-Zell-Lymphom 1236, 1245
– diffus großzelliges (DLBCL) 1254

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

B-Zell-Störung, RA 1364
Babcock-Operation 334
Bacille-Calmette-Guérin-(BCG-) Impfung 409
Bacillus anthracis 1046
Backwash-Ileitis 561
Bakteriämie 1040
Bakteriostase 1031
Bakterizidie 1031
BAL (bronchoalveoläre Lavage) 357
Balanitis circinata 1368
Balint-Gruppe 1419
Balkannephropathie 941
Ballaststoffe 480
Ballon-Atrioseptostomie 192
– nach Rashkind 205
Ballon-Valvuloplastie 192
– perkutane (Mitralklappe) 222
Ballonpumpe, intraaortale 245
Ballonseptostomie, atriale 428
Ballontamponade, ösophageale 645
Ballonvalvuloplastie, bei Aortenstenose 212
Ballotement (Aszites) 648
BALT (Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe) 347
Bambusstabwirbelsäule 1370
Bandwurm 1138
Bandwurmbefall 1139
Bang, Morbus 1050
Banti-Syndrom 1277
BAO (basal acid output) 508
Barbiturate, geriatrische Patienten 1458
Barcelona Clinic Liver Cancer Staging 654
Baricitinib 1364
Barium-Breischluck 490
Barrett-Ösophagus 496, 499
Barrett-Syndrom 496, 499
Barrett-Ulkus 496
Barthel-Index 1457
Bartonella
– bacilliformis 1048
– henselae 1048
– quintana 1048
Bartonellose 1048
Basal acid output (BAO) 508
Basalunterstützte orale Therapie (BOT) 714
Base Excess (BE) 457
Basedow, Morbus 773
Basenabweichung 457
Basenüberschuss 457, 459
Basis-Bolus-Konzept 712
Basistherapie, Pankreatitis, akute 676
Basophilie 1202
Bassen-Kornzweig-Syndrom 728
Bathmotropie 36
Bauchfelldialyse 986
Bauchschmerz 474
– akuter 475
– chronischer 475
– Ursachen 475
Bauchspeicheldrüse 669
BCG-(Bacille-Calmette-Guérin-) Impfung 409
BCR-ABL 1206
BE (Base Excess) 457
BE (Broteinheit) 706
BEACOPP-eskaliert-Chemotherapie 1242
Beatmungsdruck, erhöhter endexspiratorischer (PEEP) 432
Bechterew, Morbus 1369
Beckenvenenthrombose, Lokalisation 322
Beclomethason 392
Befeuchterlunge 411
Behçet, Morbus 1408
Behçet-Syndrom 1303
Beingangrän 267
Beinischämie, chronisch kritische 285
Beinschmerz 265
– bewegungsabhängiger 265
– nicht belastungsabhängiger 265
Beinulkus 267
– arterielles 268
– ischämisches 267
– neuroischämisches 268
– neuropathisches 268
– venöses 268
Beinvenenthrombose
– Kompressionstherapie 330
– Lokalisation 322
– orale Antikoagulation 1319
Belastungs-EKG 53, 69
– Abbruchkriterien 54
– Kontraindikationen 54
– Koronarischämie 70
Belastungsdyspnoe 365
Belastungsreaktion, akute 1430
Belastungsstörung, posttraumatische 1430
Belegzellen 507
Bence-Jones-Myelom 1258
Bence-Jones-Protein 1260
Bence-Jones-Proteinurie 858, 936
Benzbromaron 736
Benzolderivate 636
Berechnungseinheit 706
Berger, Morbus 912
Berliner-Blau-Färbung 1173
Bernard-Soulier-Syndrom 1268, 1275
Berufsasthma 387
Besenreiservarizen 318
Beta-Rezeptoren-Blocker 153
– Hypertonie 305
– Kardiomyopathie, hypertrophe 183
– Koronarsyndrom, akutes 92
– Myokardinfarkt 147
– Therapie, medikamentöse antianginöse 77, 95
– Vasospasmus 277
– Vorhofflimmern 222
Bethesda-Kriterien, HNPCC 577
Betreuung, gesetzliche 1460
Betreuungsgericht 1461
Betreuungsverfügung 1461
Bewegungsapparat, Altersveränderungen 1455
Bewegungstherapie, konzentrative 1426
Bewusstseinsverlust, transienter 234
Bezafibrat 65, 726
Beziehung, therapeutische 1419
Biermer, Morbus 1176
Bifurkationsdivertikel 502
Bigeminus 145
Biguanide 706
– geriatrische Patienten 1458
Bikarbonat
– Bedarf 461
– Kohlensäurepuffer 458
– Konzentration 457
– Zufuhr 461
Bildgebung, intravaskuläre 75
Bilevel-PAP-Beatmung 371
Bilharziose 1144
Bilirubin
– konjugiertes (direktes) 598
– unkonjugiertes (indirektes) 598
Bilirubinstoffwechsel 598
Bilirubinurie 866
Billroth-I-Resektion 522
Binet-Klassifikation 1249
Binge-Eating-Störung 1438
Biofeedback 1426
Biologika 392, 1344
Biot-Atmung 367
Biotransformation, hepatische 598
BiPAP (bilevel positive airway pressure) 371
Birbeck-Granula 1264
Bisacodyl 481
Bismuth-Corlette-Klassifikation 668
Bisoprolol 77
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
– beim akuten Koronarsyndrom 92
Bisphosphate 978
Bisphosphonate 815
BiTE-Antikörper 1234
Bittersalz 481
Bivalirudin, beim akuten Koronarsyndrom 92, 96
BL (Burkitt-Lymphom) 1244, 1255
Blackfan-Diamond-Anämie 1182, 1184
Blalock-Taussig-Anastomose 201
Blasenbilharziose 1144
Blasengalle 656
Blässe, periorale 1077
Blausäurevergiftung 366
Blei 941
BLI (Betalactamaseinhibitor) 400
Blinatumomab 1234
Blind-Loop-Syndrom 533
β-Blocker, bei Herzinsuffizienz 109
Blockierung
– atrioventrikuläre 124
– intraventrikuläre 126
– sinuatriale 123
Blow-out-Phänomen 262, 320
Blue Bloater 378
Blumberg-Zeichen 586
Blut, im Stuhl 486
Blutarmut 1166
Blutausstrich 1160
– Malaria 1134
Blutbild 1159
– bei Nierenerkrankungen 871
– großes 1159
– kleines 1159
– Normwerte 1160
Blutbildung 1151
Blutdruck
– mittlerer 270
– Normwerte 63
Blutdruck-Monitoring, ambulantes 1012
Blutdruckmessung 52, 254, 1011
– 24 h-Messung 1011
– Langzeit-Blutdruckmessung 52
Bluterbrechen 474, 589
Blutgasanalyse 354
– bei Nierenerkrankungen 871
– Gasaustauschstörung 370
– Störungen 466
Blutgerinnung 1292
– exogene 1296
Bluthusten 590
– Ursache 364
Blutkomponenten 1283
Blutkreislauf
– postpartal 29
– präpartal 29
Blutkultur 1037
Blutplasma 1151
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 1035
Blutserum 1151
Blutstammzell-Transplantation, periphere (PBSCT) 1280
Blutstillung 1291
– endoskopische 518
– Thrombozyten 1155
Blutstuhl 590
Bluttransfusion
– Durchführung 1284
– Infektion 1286
– Komplikationen 1285
Blutung 1295
– akute, Symptome 1170
– chronische, Symptome 1170
– gastrointestinale 589
– intrazerebrale 298
– okkulte 486
– petechiale 1266
– spontane 1295
Blutungsanämie 1170
Blutungsneigung, Differenzialdiagnosen 1295
Blutverlust 1171
Blutzellen 1151
Blutzucker
– Bestimmung 696
– Normwerte 696
– Regulation 691
– Selbstkontrolle 696
BMD (bone mineral density) 813
BMI (Body-Mass-Index) 729
BNP (brain natriuretic peptide, natriuretisches Peptid) 38
– bei Aortenstenose 212, 215
– bei Herzinsuffizienz 107
– Lungenembolie 424
– bei Mitralinsuffizienz 219
Bobath-Prinzip 1459
Bochdalek-Hernie 453
Bocksbeutelform, Herz 161
Body-Mass-Index (BMI) 729
Boeck, Morbus 416
Boerhaave-Syndrom 449, 501
Bohr-Effekt 374, 462, 465
Bolusobstruktion 471
Bondronat 978
BOOP (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie) 419
Bornholm-Krankheit 1088
Borrelia burgdorferi 1049
Borrelieninfektion 1048
Borrmann-Klassifikation 524
Bortezomib 1350
Bosentan 428
Bosutinib 1209
BOT (basalunterstützte orale Therapie) 714
Botulinumtoxin (Botox), Achalasie 493
Botulismus 1056

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Bowman-Kapsel 848
Bradyarrhythmie
– absolute 128
– bei Vorhofflimmern 128
Bradykardie 118, 123
– EKG 120
– medikamentöse Therapie 133
– Notfalltherapie 133
Bradykardie-Tachykardie-Syndrom 124
BRAF-V600E-Mutation 1252
Brain natriuetic Peptide (BNP, natriuretisches Peptid) 38
– bei Aortenstenose 212, 215
– bei Herzinsuffizienz 107
– Lungenembolie 424
– bei Mitralinsuffizienz 219
Brauner Tumor 796
Brentuximab 1240
Brill-Symmers-Lymphom 1253
Brivudin 1033, 1099
Broca-Formel 729
Bronchialatmen 350
Bronchialbaum, Anatomie 341
Bronchialkarzinom 433
– Chemotherapie 439
– Diagnostik 435
– extensive Disease 439
– kleinzelliges 434
– Klinik 434
– Klinischer Fall 440
– limited Disease 439
– nicht kleinzelliges 434
– operative Therapie 439
– palliative Therapie 439
– paraneoplastisches Syndrom 435
– Radiochemotherapie 439
– Stadieneinteilung 438
– Staging-Untersuchungen 437
– TNM-Klassifikation 437
– Tumormarker 437
Bronchialsekret, Aufbewahrung 1037
Bronchialtoilette 377, 385
Bronchialverschluss 435
Bronchiektasen 383
Bronchiolitis, respiratorische 419
Bronchitis, chronische 376, 378
Bronchografie 357
Bronchoskopie 357
– diagnostische 357
– flexible 358
– starre 358
– therapeutische 358
Bronchospasmolysetest 352
Bronchus, Anatomie 341
Bronchusassoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT) 347
Bronzediabetes 619
Broteinheit (BE) 706
Brucella
– abortus 1050
– melitensis 1050
– suis 1050
Brucellose 1050
Brudzinski-Zeichen 1066
Brugada-Syndrom 149, 239
Brugia malayi 1141, 1143
BSE (Enzephalopathie, Bovine Spongioforme) 1146
BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) 1035
Bubonenpest 1086
Budd-Chiari-Syndrom 325, 1314
Budesonid 392
– CED 567
Bülau-Dränage 445
Buerger, Morbus 301
Bulimia nervosa 1437
Bulky Disease 1244
Burkitt-Lymphom (BL) 1244, 1255
Burning Feet 702
Bürstenschädel 1194
Buscopan-Hypotonie 490
Busulfan, CML 1210
Butylscopolamin 559, 664
BVS (biventrikulärer Schrittmacher) 180
Bypass-Operation
– aortokoronare 81
– bei PAVK 289
– beim akuten Koronarsyndrom 96
BZ (Blutzucker) 696

C

C1-Inaktivator 1332
C1-Inhibitor 1332
c-ANCA 871, 1395
C-Peptid 691, 697
– Bestimmung 697
C-reaktives Protein (CRP) 1035
C-Telopeptid 794
C-Zell-Hyperplasie 840
C-Zell-Karzinom 790, 840
CA (Coarctatio aortae) 202
CA 19–9 578
Cabergolin 750
Cabot-Ringe 1218
Cadmium 941
Caeruloplasmin, Serumwerte 623
CAH (kongenitale adrenale Hyperplasie) 831
Calabar-Schwellung 1143
Calcineurininhibitoren 931
Calciparin 328
CALR-Mutation 1216
Calreticulin-Mutation 1216
Campylobacter
– coli 1051
– jejuni 1051
Campylobacter-Infektion 1051
– Enteritis 1051
Canaliculi biliferi 596
Candesartan, bei Herzinsuffizienz 109
Candida
– Endokarditis 171
– Pneumonie 403
– Sepsis 403
Candidiasis 1124
– systemische 403
Cangrelor, beim akuten Koronarsymdrom 95
CAP (community acquired pneumonia) 395
CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) 987
Caplan-Syndrom 413, 442
CAPS (Cryopyrin-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom) 1410
Captopril, bei Herzinsuffizienz 109
Capture beats 121
Caput medusae 600, 642
CAR-T-Zelle 1234
Carbapeneme 1032
Carbimazol 771
Carbohydrate-deficient-Transferrin (CDT) 602
Carboxyhämoglobin 42
Carcinoembryonales Antigen (CEA) 437
Cardiolipin-Antikörper 1300
Carmustin 931
Caroli-Syndrom 666
Carvedilol 77
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
Caspofungin 1033
Cassidy-Scholte-Syndrom 550
Castleman-Lymphom 1265
CBF-(Core-binding-Factor-)Leukämie 1224
CBG (kortikosteroidbindendes Globulin) 819
CCP (zyklisch zitrulliniertes Peptid) 1360
CCR5-Rezeptor-Antagonisten 1120
CCS (Canadian Cardiovascular Society) 68
CD4-Zellzahl (HIV) 1113
CDAI (Crohn's Disease Activity Index) 562
CDC-Klassifikation, HIV 1111
CDT (Carbohydrate-deficient-Transferrin) 602
CEA (karzinoembryonales Antigen) 437, 766, 791
CED (chronisch-entzündliche Darmerkrankung) 561
Cefazolin 1032
Cefotaxim 1032, 1068
Cefoxitin 1032
Ceftazidim 1032
Ceftriaxon 1032, 1068
Cefuroxim 1032
Celecoxib 523
CEP (Porphyria erythropoetica congenita) 626
Cephalosporine 1032
Ceramid-Trihexosidasemangel, Kardiomyopathie 186
Certoparin 1317
CF (zystische Fibrose) siehe Mukoviszidose 385
CFTR (cystic fibrosis transmembran conductance regulator) 385
CFTR-Gen 385
Chagas-Krankheit 491, 1137
– akute 1138
– chronische 1138
Charcot-Fuß 703
Charcot-Trias 665
Chediak-Higashi-Syndrom 1204
Cheilitis 469
Chemiearbeiterlunge 411
Chemokine 931, 1331
Chemoprophylaxe 1030
Chenodesoxycholsäure 656
Cheyne-Stokes-Atmung 367
Child-Pugh-Klassifikation 642
Chinidin 152
Chinolone 1032
CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indetermined Potential) 1219
Chiragra 734
Chlamydia
– pneumoniae 1052
– – Infektionen 1054
– psittaci 1052
– – Infektion 1053
– trachomatis 1052, 1054
– – Infektionen 1054
Chlorambucil 1250
Chlorid 962
Chloridkonzentration, im Urin 462
Chlorkohlenwasserstoff 636
Cholangiografie
– endoskopisch-retrograde (ERC) 657
– perkutane transhepatische (PTC) 658
Cholangiopankreatikografie, endoskopisch-retrograde (ERCP) 657
Cholangitis 665
– nicht eitrige destruierende 636
– primär sklerosierende (PSC) 638
Cholecystitis emphysematosa 660
Choledocholithiasis 662
Choledochozele 666
Choledochuszyste 666
Cholekalziferol 794
Cholelithiasis 662
Cholelitholyse, orale 664
Cholera 1055
– pankreatische 687
Cholestabyl 638
Cholestase 599, 659
– extrahepatische 599, 659
– Hämostasestörung 1312
– intrahepatische 659
– – medikamentöse 634
– Labor 602
Cholestaseenzyme 659
Cholesterin 719
– Absorptionshemmer 65, 727
– Embolie
– – Nierenarterie 950
– – Syndrom 268
– Gallenstein 546
– Stein 662
– Synthese-Hemmer 64
– Zielwert 725
Cholestyramin 65, 485, 547, 727
Cholezystektomie
– konventionelle 664
– laparoskopische 664
Cholezystitis 660
– akute 660
– chronische 660
Cholezystolithiasis 662
Cholinesterasehemmer 1465
Cholsäure 656
Chondrokalzinose 796
Chorea minor (Sydenham) 166
Choriongonadotropin, humanes (hCG) 753
Chromoendoskopie 505
Chromogranin A 550
Chronic Lymphocytic Leukemia – International Prognostic Index (CLL-IPI) 1249
Chronisch venöse Insuffizienz 333
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung 561
Chronische Polyarthritis siehe auch Rheumatoide Arthritis 1357
Chronotropie 36
– negative 38
– positive 39
CHRPE (congenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels) 574

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Churg-Strauss-Syndrom 416, 419, 943, 1396
Chvostek-Reflex 805
Chvostek-Zeichen 976
Chylomikronen 720
Chyloperikard 165
Chylothorax 445, 447
Chylusfistel 546
Chymotrypsin, im Stuhl 672
CI (Claudicatio intermittens) 285
Ciclosporin A
– Nephrotoxizität 931
– bei RA 1363
Cilostazol 288
Cimino-Fistel 985
Cine-MRT 57
Cipramil 1468
Ciprofloxacin 1032
– CED 567
Cirrhose cardiaque 106
Citalopram 1427, 1468
CJD (Creutzfeld-Jakob-Krankheit) 1146
CK (Kreatinkinase) 69
– bei Myokardinfarkt 88
– MB (herzmuskelspezifische Kreatinkinase) 69, 88
CKD-EPI-Formel 870
Cladribin 1253
Clarithromycin 522, 1032
Claudicatio
– intermittens 265, 285
– spinalis intermittens 266
– venosa 265
Clearance
– mukoziliäre 346, 376
– ösophageale 490
Clexane 328
CLI (chronic critical limb ischemia) 286
Clindamycin 1032
CLL (Leukämie, chronische lymphatische) 1247
CLL-IPI (Chronic Lymphocytic Leukemia – International Prognostic Index) 1249
Clodronat 978
Clomipramin 1427
Clonidin 1019, 1021
– Hemmtest 835
Clopidogrel 288
– beim akuten Koronarsyndrom 92
Clostridien-Infektion 1056
Clostridium
– botulinum 1056
– difficile 560
– tetani 1057
CML (Leukämie, chronische myeloische) 1206
CMV (Zytomegalie-Virus) 1096
CMV-Reaktivierung, Aids 1116
CMV-Retinitis 1115
CO_2-Eliminierung, extrakorporale 432
CO-Vergiftung 366
Coarctatio aortae 202
Cobalamin
– Mangelanämie 1175
– Stoffwechsel 1158
Cockett-Gruppe 313
Cockett-Venen 313
Codein 485
Colestipol 65, 727
Colestyramin 638
Colitis ulcerosa 561
– chirurgische Therapie 568
– DD Morbus Crohn 565
– Diagnostik 565
– extraintestinale Manifestationen 564
– Früherkennungsuntersuchung 579
– Klinik 562
– Komplikationen 563
– medikamentöse Therapie 567
Colon irritabile 558
Coma diabeticum 697
Community acquired pneumonia 395
Compliance, Lunge 343
– Messung 354
Computertomografie (CT)
– kardiale 57
– Leber 603
– Pankreas 671
– quantitative 795
Concretio, Perikard 164
Condylomata lata 1082
Conn-Syndrom 826
Controller-Medikamente, bei Asthma bronchiale 392
Cooley-Anämie 1194
Coombs und Gell
– Typ 1-Reaktion 1329, 1343
– Typ-2-Reaktion 1329, 1343
– Typ-3-Reaktion 1329, 1343,
– Typ-4-Reaktion 1329, 1343
Coombs-Test
– direkter 1197
– indirekter 1198
COP (kryptogen organisierende Pneumonie) 419
COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 376
– Dauertherapie-Stufenplan 379
– DD Asthma bronchiale 379
– Diagnostik 377
– Exazerbation 381
– Fluss-Volumen-Diagramm 352
– GOLD-Klassifikation 378
– Klinischer Fall 381
– Lungenfunktion 378
– – Analyse 378
– Sauerstoff-Langzeittherapie 380
– Schweregradeinteilung 378
Cor pulmonale 377, 422
– akutes 422
– chronisches 422, 427
Core-binding-Factor-(CBF-)Leukämie 1224
Corona phlebectatica 262
Coronavirus 396
Corynebacterium diphtheriae 1058
Cotrimoxazol 1032
Cotton-Wool-Herde 1013
Cough-Variant Asthma 389
Coumadin 327
Couplet 145
Courvoisier-Zeichen 667, 683
Cowden-Syndrom 574
COX (Cyclooxygenase) 523
COX-2-Hemmer 523
Coxiella burneti 1070
Coxsackie-Viren 1087
cP (chronische Polyarthritis) 1357
cPAN (klassische Panarteriitis nodosa) 1401
CPAP (continuous positive airway pressure) 373
CPAP-Beatmung 373
CRAB-Kriterien 1261
CRB-65-Score 397
CREST-Syndrom 1381
Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD) 1146
CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon) 818
CRH-Syndrom, ektopes 821
CRH-Test 820
Crohn, Morbus 561
– chirurgische Therapie 567
– DD Colitis ulcerosa 565
– Diagnostik 565
– extraintestinale Manifestationen 564
– Klinik 562
– Komplikationen 563
– medikamentöse Therapie 567
Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 562
Cronkhite-Canada-Syndrom 574
Crossmatch-Untersuchung 1349
CRP (Protein, C-reaktives) 1035
– high sensitive CRP 67
– kardiovaskuläre Erkrankungen 1015
CRT (kardiale Resynchronisationstherapie) 180
Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom 642
Cryopyrin-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom (CAPS) 1410
CSE-Hemmer (Cholesterinsynthese-Hemmer) 64
CSII (kontinuierlich subkutane Insulininfusion) 714
CSS (Churg-Strauss-Syndrom) 1396
CT (konventionelle Insulintherapie) 711
CT (Computertomografie) 671
CT-Angiografie (CTA) 260
CTCL (T-Zell-Lymphome, niedrigmalinge kutane) 1256
cTNI (kardiales Troponin I) 88
cTNT (kardiales Troponin T) 88
CU (Colitis ulcerosa) 564
Cullen-Zeichen 674
CURB-Score 397
Cushing, Morbus 821, 823, 839
– Nachsorge 750
– Therapie 751
Cushing-Schwellendosis 819
Cushing-Syndrom 821
– ACTH-unabhängiges 824
– ektopes 435, 825
– endogenes 821
– exogenes 821
– iatrogenes 821, 825
– paraneoplastisches 825
– peripheres 824
– zentrales 821, 823
Cutting-balloon 81
CVI (chronisch venöse Insuffizienz) 333
CW (continous wave) 54
Cyclophosphamid
– bei RA 1363
– Pulstherapie, bei SLE 1379
CYFRA 21–1 (Zytokeratinfragment 21–1) 437

D

D-Dimere 262, 424, 1297, 1310
– als atherogener RF 67
D-Dimere-Test 425
D-Penicillamin 624
D-Xylose-Test 539
DA (Dopaminagonisten) 745
DAA (direct acting antivirals) 1033
Dabigatran, Phlebothrombose 327
Dacarbazin 1241
DAF (Decay accelerating Factor) 1187
Dakryozyten 1161
Dalrymple-Zeichen 777
Dalteparin 1317
Danaparoid 1318
Daratumumab 1263
Darbopoetin 1180
Darmbilharziose 1144
Darmerkrankung, chronisch-entzündliche (CED) 561
Darmgeräusch, klingendes 588
Darmmilzbrand 1047
Darmnematoden 1141
– Infektionen 1141
Darmreinigung 557
Darmverschluss siehe Ileus 587
DAS (Disease Activity Score 28) 1362
Dasatinib 1209, 1235
DAT (Demenz vom Alzheimertyp) 1464
DAT (Antihumanglobulintest, direkter) 1197
Dawn-Phänomen 713
DCM (dilatative Kardiomyopathie) 177
DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) 758, 1307
DDD-Schrittmacher 131
DDT 636
De-Ritis-Quotient 630
– Alkoholhepatitis 631
Débridement 1472
Decay accelerating Factor (DAF) 1187
Decitabin 1220
Defäkation 580
Defäkografie 581
Deferasirox 622, 1196
Deferipron 1196
Deferoxamin 622, 1196
Defibrillation 158
– Früh-Defibrillation 158
Defibrillator
– halbautomatischer 158
– implantierbarer, bei Herzinsuffizienz 112
Deformierung, monophasische 85
Degeneration
– hepatolentikuläre 622
– zerebelläre 435
Dehydratation 966
Dehydrobenzperidol 474
Dehydroepiandrostendion 818
Dekortikation 165
Dekubitus 1471
– Prophylaxe 1472
Delir 1466
– alkoholisches 632
Dellengastritis 529
Delta-Aminolävulinsäure, vermehrte 627

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Delta-Virus 608
Deltawelle, bei WPW-Syndrom 143
Demand-Schrittmacher 129
Demenz 1464
– Alzheimertyp 1464
– DD akuter Verwirrtheitszustand 1466
– frontale 1464
– kortikale 1464
– subkortikale 1464
– vaskuläre 1464
Dengue-Fieber 1090
Denileukin Difitox 1257
Dense deposit disease 920
Depression 1429
– im Alter 1467
– Skala, nach Yesavage et al 1468
Dermatitis herpetiformis Duhring 542
Dermatomyositis 1386
– Antikörper 1375
– Bronchialkarzinom 435
– Differenzialdiagnosen 1389
DES (Drug-eluting-Stent) 81
Desensibilisierung 1343
Desferal 622
Desferrioxamin (DFO)-Test 959
Desirudin 1318
Desmopressin 758
– Effekt 758
Desoxycholsäure 656
Detemir 715
DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) 795
Dexamethason 819
– Erbrechen 474
– Hemmtest 820
DFO (Desferrioxamin)-Test 959
DFS (Diabetisches Fuß-Syndrom) 703
DHSG (Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe, deutsche) 1240
Di Guglielmo-Leukämie 1227
Diabetes insipidus
– centralis 757
– renalis 758
Diabetes mellitus 691
– als kardiovaskulärer RF 66
– Diagnostik 695
– Differenzialdiagnose Typ I vs. Typ II 695
– Ernährungsberatung 705
– Klinik 694
– Komplikationen 697
– Patientenschulung 705
– Therapie 705
– – Schwangerschaft 715
– Typ I 692
– Typ II 692
– und arterielle Hypertonie 1020
Diabetikerkost 705
Diabetisches Fuß-Syndrom 703
Diagnostik, Leber 600
Dialyse, Indikation 884
Diamox, bei metabolischer Alkalose 463
Diarrhö 481
– akute 482, 484
– blutig-schleimige 485
– chologene 546
– chronische 483, 485
– exsudative 482
– osmotische 482
– schleimige 485
– sekretorische 482
– Ursachen 482
– wässrige 485
Diathese, hämorrhagische 1295
Diazepam 1467
Dibenzyran 551
DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) 243, 1067, **1309**
Dickdarm 556
Dickdarmileus 587
Diclofenac, geriatrische Patienten 1458
Differenzialblutbild, Normwerte 1160
Difficult-to-treat asthma 388
Diffusion 983
– Lunge 344
– – Diffusionskapazität 354
– – Diffusionsstörung 369
DiGeorge-Syndrom 804
Digitale Subtraktionsangiografie (DSA) 260
Digitalisglykoside, geriatrische Patienten 1458
Digitalispräparate 112
Digitoxin 109, 155
Digitus mortuus 303
Digoxin 109, 155
Dihydralazin 1019, 1021
Dihydrotestosteron 818
Diltiazem 79, 152, 154
– pulmonale Hypertonie 428
Dimenhydrinat 474
DIOS (Distales-Intestinales-Obstruktionssyndrom) 386
DIP (desquamative interstitielle Pneumonie) 419
Dip-Plateau-Phänomen 185
Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Hemmer 709
Diphenylhydantoin 152
Diphtherie 1058
Diphyllobotrium latum 1139
Dipiperon 1467
Diplokokken, semmelförmige 1062
Dipyridamol 72
– Kombination mit ASS 298, 920, 1300
Direct acting Antivirals (DAA) 1033
Disopyramid 152
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) 243, 1309
– Laborbefunde 1310
– Stadieneinteilung 1310
Disse-Raum, hepatischer 596
Dissoziation 1433
Distales-Intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) 386
Diurese, osmotische 956
Diuretika
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
– geriatrische Patienten 1458
Divertikel
– echte 569
– falsche 569
Divertikelkrankheit 569
Divertikulitis 569
– DD Kolonkarzinom 572
Divertikulose 569
DKK1-Faktor (Dickkopf 1) 1259
DLBCL (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges) 1254
DM (Dermatomyositis) 1386
DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) 1362
Dobutamin, bei Herzinsuffizienz 109
Dofetilide 154
Döhle-Einschlusskörper 1162
Dolasetron 474
Domperidon 474
Domstellung (Herzecho) 221, 225
DOPA-PET 835
Dopamin 739
– bei Herzinsuffizienz 109
Dopaminagonisten 745, 750
Dopaminantagonisten, Erbrechen 474
Doppelballonendoskopie 538
Doppelflintenstoma 534
Dopplerechokardiografie 54
– Herz 106
Dopplerverfahren
– Angiologie 258
– CW-Doppler 54
– PW-Doppler 54
Dotatoc-PET-CT 550
Double duct sign 683
Downhill-Varizen 765, 767
Doxepin 1427
Doxycyclin 1032, 1135, 1143
Drachenzähne 582
Dränagelagerung 385
Dranginkontinenz 1469
– motorische 1469
– sensorische 1469
Drescherfieber 413
Dressler-Syndrom 98
Driver-Mutation 1225
Dromotropie 36
– negative 38
– positive 39
Dronedarone 154
Drop attack 1463
Droperidol 474
Druckmonitoring, intraarterielles 244
Drug-eluting-balloon 81
Drug-eluting-Stent 81
DSA (digitale Subtraktionsangiografie) 260
DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 1421
DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation) 991
Dualphotonenröntgenabsorptiometrie 795
Ductus
– arteriosus Botalli, persistierender 191, 197
– choledochus 655
– cysticus 655
– hepaticus 655
– pancreaticus 669
– – accessorius 669
– Santorini 669
– Wirsungianus 669
– – erweiterter 683
Dulcolax 481
Dumping-Syndrome 531
Dünndarm 536
– Doppelkontrast 557
– Funktionsdiagnostik 539
– Ileus 587
– Karzinoid 549
– Resorption 536
– Sekretion 538
Duodenalsaftsekretion 508
Duodenum 507
Dupilumab 392
Duplexsonografie 260
– Angiologie 254
– bei Venenerkrankungen 263
– farbcodierte 260
– – Angiologie 255
– nach Nierentransplantation 872
– Niere 872
– Nierenarterienstenose 872
Durchfall
– blutiger 555
– therapieresistenter 840
Durchflusszytometrie 1186, 1188
Durchgangssyndrom 1466
Durchspritzperistaltik 588
Durchzugsmanometrie 491
Durstversuch 758
Dysäquilibrium-Syndrom 986
Dysarthrie 1464
Dysautonomie 837
– familiäre 837
Dysbetalipoproteinämie, familiäre 721, 723
Dyschezie 583
Dysfibrinogenämie 1305
Dyslipidämie 63
Dyslipoproteinämie 719
Dyspepsie 472
– funktionelle 472
Dysphagia lusoria 471
Dysphagie 470, 490
– oropharyngeale 470
– ösophageale 470
Dysplasie, fibromuskuläre 276, 1005
Dysplasie-Karzinom-Sequenz 572
Dyspnoe, siehe auch Atemnot 42, 365
– akute 42
– als Leitsymptom 365
– Notfalldiagnostik 367
– Skala (American Thoracic Society) 365
– Ursache 366
Dysport, Achalasie 493
Dystrophie, spongiforme 1147

E

e-Welle, Dopplersonografie 179
EAA (exogen-allergische Alveolitis) 411
Early morning Angina 44
EAT (ektope atriale Tachykardie) 134
Ebolafieber 1093
Ebstein-Anomalie 191, 201
EBUS (endobronchialer Ultraschall) 357
EBV (Epstein-Barr-Virus) 1096, 1099
Echinocandine 1033
Echinococcus
– alveolaris 1139
– cysticus 1139
– granulosus 1139
– multilocularis 1139
Echinokokkose 1139
Echinozyten 1190
ECHO (Enteric cytopathogenic human Orphan) 1089
ECHO-Viren 1089
Echokardiografie 54, 71, 361, 1014
– 3D-Echokardiografie 55
– bei Herzinsuffizienz 106

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

– Belastungsechokardiografie 72
– Dopplerechokardiografie 54
– Farbdopplerechokardiografie 55
– Gewebedopplerechokardiografie 55
– Kontrastechokardiografie 55
– Ruhe-Echokardiografie 71
– Stress-Echokardiografie 55
– transösophageale 55
Echtheit 1420
ECMO-Therapie 394
Eculizumab 1188
Edoxaban, Phlebothrombose 327
EDTA-Thrombozytopenie 1268
EGPA (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) 1396
EHEC (Escherichia coli, enterohämorrhagische) 1060
Ehlers-Danlos-Syndrom 279, 1301
Ehrlichiose 1072
EIA (exercise induced asthma) 388
EIA (Immunadsorptionstest, enzymgekoppelter) 1036
Eierschalen-Lymphknoten 413
Eilbetreuung 1460
Einkammerschrittmacher 130
Einschlusskonjunktivitis 1054
Einschlusskörperchen-Myositis 1386
Einsekundenkapazität (FEV1) 351
– bei COPD 378
– relative 352
Eisen 1155, 1173
Eisen-Färbung 1173
Eisen-II-Sulfat 1174
Eisenbedarf 1157
Eisenbindungskapazität 1157
– freie 1157, 1173
– totale 1157
Eisenchelatbildner 1196
Eisengehalt, hepatischer (Histochemie) 621
Eisenmangel 1157
– Anämie 1172, 1174
– – Fallbeispiel 1175
– Schweregrade 1173
Eisenmenger-Reaktion 191
Eisenspeicherkrankheit 619
Eisenstoffwechsel 1155
Eisensubstitution 1174
– intravenöse 1175
– orale 1174
Eisenüberladung 1157
Eisenverteilungsstörung 1157
Eiweißausscheidung, im Urin 850
Eiweißrestriktion, bei Niereninsuffizienz 960
Eiweißstoffwechsel, hepatischer 597
Eiweißverlust, enteraler 546
Eiweißverlust-Syndrom, enterales 545
Ejection clicks 51
Ejektionsfraktion 33
EKG (Elektrokardiogramm), siehe auch Elektrokardiogramm 52
– Normwerte 53
Ektoparasit 1126
Elastase 1, im Stuhl 672
Elastografie, transiente 642
Elektrodenkatheter 132
Elektrokardiogramm (EKG) 52
– Ableitungen 52
– Analyse 53
– Belastungs-EKG 53
– Langzeit-EKG 54
– ST-Streckenanalyse 54
Elektrolyte, bei Nierenerkrankungen 871
Elektrolythaushalt 967
Elektrolythomöostase 967
Elektromechanische Kopplung 35
Elektrophysiologische Untersuchung, Herz 60
Elephantiasis 1143
ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) 1036
Elite Controller 1107
Elliptozyten 1161
Elliptozytose, hereditäre 1187
Ellis-Damoiseau-Linie 446
Ellsworth-Howard-Test 807
ELWI (extravaskulärer Lungenwasserindex) 965
Elotuzumab 1263
EMB (Ethambutol) 407, 409
Embolektomie, herzkatheterbasierte 426
Embolie
– arterielle 291
– arterioarterielle 275, 277
– gekreuzte 423
– paradoxe 277
Empathie 1420
Emphysemkisschen 377
Emphysemknick 378
Empty-Sella-Syndrom 754
Emtricitabin 1108, 1121
Enalapril, bei Herzinsuffizienz 109
Enanthem 1042
Endemie 1027
Endobrachyösophagus 496
Endocarditis
– lenta 168, 171
– parietalis fibroplastica 174
Endofibrose, Gefäß 276
Endokardfibroelastose 174
Endokardiale Radiofrequenzablation der Septumhypertrophie (ERASH) 184
Endokarditis
– abakterielle thrombotische 174
– akute 172
– bakterielle 168
– bei systemischem Lupus erythematodes 174
– beim Karzinoidsyndrom 174
– infektiöse 168
– – modifizierte Duke-Kriterien 169
Endokarditisprophylaxe 172
– bei zahnärztlichen Hochrisiko-Eingriffen 173
– Indikationen 173
Endokrine Dysfunktionen 742
Endokrines Psychosyndrom 796
Endokrinologische Diagnostik 740
Endomyokardfibrose 174, 185
Endoparasit 1126
Endosonografie
– anale 581
– Leber 602
– Pankreas 670
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten 428
Endothelzellläsion, bei Arteriosklerose 61
Endotoxine 1045
Endoxan, bei RA 1363
Enoxaparin 328, 1317
Enoximon, bei Herzinsuffizienz 110, 112
Entamoeba histolytica 1126
Entecavir 615, 1033
Enteric cytopathogenic human Orphan (ECHO) 1089
Enteritis 559
– toxische 1077
Enterobius vermicularis 1141
Enterocolitis regionalis 561
Enterocolitis regionalis siehe auch Crohn, Morbus 561
Enterokokken, Endokarditis 171
Enterokolitis 559
– pseudomembranöse 560
Enteropathie
– exsudative 545
– glutensensitive 541
– hyperregeneratorische 541
Enterovirus-Infektionen 1087
Enthesiopathie 1368
Entlastungspunktion, Aszites 649
Entzündung, sterile 1367
Entzündungsanämie 1174, 1181
Entzündungsschmerz 477
Enzephalitis 1103
– japanische 1090
– St.-Louis 1090
Enzephalopathie
– Bovine Spongioforme (BSE) 1146
– hepatische 650
– limbische 435
– portosystemische 650
Enzyme, hepatozelluläre 601
Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 1036
Eosinophile Fasziitis 1384, 1411
Eosinophilie 350, 1202
Epidemie 1027
Epithelkörperchenhyperplasie 796
Epitop, gemeinsames 1357
Eplerenon, bei Herzinsuffizienz 109
EPO (Erythropoetin) 1152
Epoprostenol 428
EPP (Protoporphyrie, erythropoetische) 626
Epsilon-Welle, EKG 187
Epstein-Barr-Virus (EBV) 1096, 1099
Epstein-Syndrom 1268
Eptifibatide, beim akuten Koronarsymdrom 92, 95
EPU (elektrophysiologische Untersuchung) 60, 122
Eradikationstherapie 521
ERASH (endokardiale Radiofrequenzablation der Septumhypertrophie) 184
Erbrechen 473
– fäkulentes 474
– galliges 474
– kaffeesatzartiges 589
– Ursachen 473
ERC (European Resuscitation Council) 158
ERC (Cholangiografie, endoskopisch-retrograde) 657
ERCP (Cholangiopankreatikografie, endoskopisch-retrograde) 657
ERD (erosive reflux disease) 496
Erdheim-Gsell, Medianekrose 279
Ereignisrekorder
– externer 239
– bei HRST 122
Ergokalziferol 794
Ergometrie 53
Ergospirometrie 355
Erkältung 1094
Erkrankung
– Aids-definierende 1114
– angeborene 335
– chronische myeloproliferative 1205
– HIV-assoziierte 1115
– IgG4-assoziierte 1414
– Milz 1277
– opportunistische (Aids) 1114
Erlotinib 439
Erosion 515
ERP (Pankreatikografie, endoskopisch-retrograde) 657
Erregernachweis 1036
– Meldepflicht 1038
Erregungsbildungsstörungen 116
Erregungsleitungsstörungen 116
Erregungszustand, akuter schwerer 1467
ERV (exspiratorisches Reservevolumen) 351
Erwartungsangst 1431
Erysipel 1079
Erythem, persistentes (Handrücken) 626
Erythema
– ab igne 679
– anulare 166
– chronicum migrans 687
– marginatum 166
– migrans 1049
– nodosum 1085
Erythroblastophthise 1184
Erythroblastose, fetale 1198
Erythroleukämie 1227
Erythromelalgie 304, 1211
Erythromycin 1032
Erythropoese 1152
– ineffektive 1175
Erythropoetin (EPO) 855, 1152
– Antikörper 1180
– Myelofibrose 1216
– pegyliertes 1180
– Produktion, verminderte 1179
– rekombinantes humanes = rHuEPO 1180
Erythrozyten 1151
– Abbau 1153
– dysmorphe, im Urin 864
– Eigenschaften 1151
– Erkrankungen 1166
– Funktion 1151
– Morphologie 1161
– Reifung 1152
Erythrozytenindex 1159, 1166
– Normwerte 1160
Erythrozytenkonzentrat 1171, 1283
– AB0-kompatible 1188
– bestrahltes 1283
– gewaschenes leukozytenarmes 1283
– leukozytenarmes 1283

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Erythrozytentransfusion 1171
Erythrozytenzahl, Normwerte 1160
Erythrozytenzylinder 867
Escape-Phänomen 826
Escherichia coli 1060
– enterohämorrhagische (EHEC) 1060
– enterotoxigene (ETEC) 1060
Escherichia-coli-Infektionen 1060
ESH (European Society of Hypertension) 1000
Esomeprazol 522
Essstörung 1436
ESWL (Stoßwellenlithotripsie, extrakorporale) 665
ET (Thrombozythämie, essenzielle) 1206, 1214
ETEC (Escherichia coli, enterotoxigene) 1060
Ethambutol (EMB) 407, 409
Etofibrat 65
Euler-Liljestrand-Reflex 344, 377
European Resuscitation Council 158
Eurotransplant 991
Evans-Syndrom 1251
Event recorder, bei HRST 122
Everolimus 551
Evolocumab 65, 727
Exanthem 1042
Exercise-induced Asthma 387
Exophthalmus
– endokriner 776
– maligner 776
Exotoxine 1044
Exsudat 359, 647
– Pleuraerguss 445
Extensive Disease 439
Extrasystole
– atriale (AES) 134
– supraventrikuläre 134
– ventrikuläre 145
Extrasystolie 134
Extrazellulärraum 962
Extremitätenischämie 282
Extremitätenpumpe 315
Exulceratio simplex Dieulafoy 520
Ezetimib 65, 727
EZR (Extrazellulärraum) 962

F

FAB-(French American British-) Klassifikation 1226
Fabry, Morbus, Kardiomyopathie 186
Fachpsychotherapie 1423
Fadenwurm 1138
Fahr, Morbus 805
Faktor-IX-Substitution 1307
Faktor-V-Leiden-Mutation 322, 1300
Faktor-VIII-Komplex 1307
Faktor-VIII-Substitution 1307
Faktorenkonzentrat 1284
Fallbeispiel
– Brucellose 1051
– Echinokokkuszyste 1140
– Leberabszess 1128
– Malaria 1136
– Ornithose 1053
– Q-Fieber 1071
– Salmonellose 1074
– Streptokokken-Infektion 1080
– Toxic-Shock-Syndrom 1078
Fallot-Pentalogie 200
Fallot-Tetralogie 191, 200
Fanconi-Anämie 1182, 1204
Fanconi-Syndrom 809
FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) 573
Farbdopplerechokardiografie 55
Farbdopplersonografie, Leber 602
Farmerlunge 411
Fasciola
– gigantica 1145
– hepatica 1145
Fassthorax 377
Fasziitis, eosinophile 1384, 1411
Fasziolose 1145
Fatal familiar insomnia (FFI) 1146
Fatty streaks 273, 720
Favabohnen-Krankheit 1189
Favismus 1189
Favistan 772
FD (frontale Demenz) 1464
FDG-PET 357
Febris undulans 1050
Fechtner-Syndrom 1268
FEHnst (fraktionelle Harnstoffausscheidung) 896
Feinnadelbiopsie, Schilddrüse 763
Feinnadelpunktion
– Pankreas 671
– Schilddrüse 765
Felodipin 79
Felty, Morbus 1365
FENa (fraktionelle Natriumausscheidung) 896
Fenofibrat 65, 726
Ferritin 1155, 1173
Fersensporn 1370
α-l-Fetoprotein 654
Fettleber 630
– alkoholische 630
– alkoholtoxische 630
– nichtalkoholische (NAFL) 632
Fettleberhepatitis 631
– alkoholische 630
– nichtalkoholische (NASH) 632
Fettspeicherzellen, hepatische 596
Fettstoffwechsel, hepatischer 597
Fettstuhl siehe Steatorrhö 485
Fettsucht 729
Fettverteilung 66
– androider Typ 730
– gynäkoider Typ 730
FEV1 (Einsekundenkapazität) 351
Fever of unknown origin (FUO) 1039
FFI (fatal familiar insomnia) 1146
FFP (fresh frozen plasma) 1311
FFP (Fresh Frozen Plasma) 1284
FFR (fraktionelle Koronarflussreserve) 60, 75
FHH (familiär hypokalzurische Hyperkalzämie) 798
FI (Fusionsinhibitoren) 1120
Fibrate 66, 726
Fibrin 1292
– Bildung 1296
– – gesteigerte 1297
– Monomer 1297
– – Test 1297
Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte 1310
Fibrinogen 1292, 1297
– als atherogener RF 67
– Konzentration 1296
– Mangel 1305
– Substitution 1311, 1324
Fibrinolyse 1293
– Aktivierung 1293
– Inhibitoren 1294
Fibrinolysetherapie
– Kontraindikationen 1322
– Lungenembolie 426
– Überwachung 1297
Fibrinolytika 1321
Fibrinstabilisierender Faktor 1292
Fibroelastom, papilläres 229
Fibroelastose 187
Fibromuskuläre Dysplasie 276, 1005
Fibromyalgie-Syndrom 1442
Fibroosteoklasie 796
Fibroscan 642
Fibrose, hepatische 616
Fieber 1039
– Differenzialdiagnosen 1041
– gochkontagiöses virales 1093
– Messung 1040
– Senkung 1041
– Ursachen 1039
Fiebersyndrom, periodisches 1410
Fieberverlauf (Typhus) 1083
Filarien 1141
Filariose 1143
– lymphatische 1143
Filtration, glomeruläre 852
First-pass-Effekt 598
Fischbandwurm 1139
Fistel, arteriovenöse 335, 985
Fistelgang, analer 581
FK 506, Nephrotoxizität 931
FL (Lymphom, follikuläres) 1253
Flavivirus-Infektionen 1090
Flecainid 152
– Test 239
Fleckfieber 1072
Fluconazol 1033
Flucytosin 1033
Fludrokortison 828
– Belastungstest 827
Fluid Lung 429
Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie 357
Fluorodopamin-PET 835
Fluoxetin 1427
Flush, Differenzialdiagnosen 551
Fluss, maximaler exspiratorischer (MEF) 352
Fluss-Volumen-Diagramm 352
Flussblindheit 1143
Flüssigkeit
– Ausfuhr 965
– Einfuhr 965
Flüssigkeitsbilanz 965
Flussreserve, fraktionelle (FFR) 75
Fluticason 392
Flutter-Ventil 385
Fluvastatin 65, 726
Fluvoxamin 1427
FMD (fibromuskuläre Dysplasie) 276
FMF (familiäres Mittelmeerfieber) 1410
FMS (Fibromyalgie-Syndrom) 1442
FMTC (familiäres medulläres Schilddrüsen-Ca) 840
Foetor
– ex ore 470
– uraemicus 884
Follikelstimulierendes Hormon (FSH) 739
Folsäure 1362
– Mangel, Anämie 1175
– Stoffwechsel 1158
– Substitution 1178
Fondaparinux 328, 1317
– beim akuten Koronarsyndrom 92, 96
Foramen ovale, offenes 193
Formoterol 379, 392
Formuladiät 548
Fornixvarizen 644
Forrest-Klassifikation 519, 589
Forrestier, Morbus 1370
Foscarnet 1033
Fotodermatose 628
Fotoplethysmografie 263
Fragmentozyt 944, 1161
Fraktionelle Koronarflussreserve 60
Framingham-Studie 1001
Frank-Starling-Mechanismus 37, 102
Fraxiparin 328
Fredrickson-Einteilung 720
French American British-(FAB-) Klassifikation, AML 1226
Fresh Frozen Plasma (FFP) 1284, 1311, 1324
Friedewald-Formel 64, 724
Frischplasma 1284, 1311, 1320
– gefrorenes 1284
Frühdiabetes 718
Früh-Dumping 532
Frühperikarditis 98
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) 1090, 1092
Fruktoseintoleranz, hereditäre 718
FSGS (fokal segmentale Glomerulosklerose) 907
FSH (follikelstimulierendes Hormon) 739
FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) 1090, 1092
fT_3(freies T_3) 766
fT_4(freies T_4) 766
FTA-ABS (Treponema-pallidum-Antikörper-Absorptionstest) 1082
Fuchsbandwurm 1139
Füllmittel 481
Fundoplicatio 499
– Folgezustände 535
Fundus hypertonicus 1013
Fünftagefieber 1048
Funikuläre Myelose 513
Funktionelle Störung 1432
Funktionsdiagnostik, Pankreas 671
Funktionsstörung, somatoforme autonome 1432
FUO (Fever of unknown origin) 1039
Furosemid
– bei Herzinsuffizienz 109
– bei Hyperkalzämie 978
Furunkel (Oberlid) 1077

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Fuß
– ischämischer 703
– neuropathisch diabetischer 703
Fuß-Syndrom, diabetisches 703
Fusionsinhibitoren (FI) 1120
FVC (forcierte Vitalkapazität) 351

G

G6PD (Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel) 1189
Galactomannan 1124
Galaktorrhö 744, 839
Galle 598, 655
Gallenblase
– Anatomie 655
– Endosonografie 656
– Erkrankungen 660
– Karzinom 666
– Polypen 668
– Sonografie 656
– Stein 662
– Tumoren, gutartige 668
Gallengang
– Dränage 668
– Erkrankungen, seltene 666
– Karzinom 667
– Stein 662
Tumoren
– – bösartige 667
– – gutartige 668
Gallenkanalikuli 596
Gallensäuren 656
Gallensäurenverlust-Syndrom 546
Gallensteinentfernung, konservative 664
Gallenwege
– Endosonografie 656
– Erkrankungen 660
– extrahepatische 655
– Sonografie 656
Gallopamil 152, 154
Galopprhythmus 51, 164
Gammopathie, monoklonale 1257
– unklarer Signifikanz (MGUS) 1260
Ganciclovir 1033
Gänsegurgelarterien 1012
Ganzkörperplethysmografie 353
Gardner-Syndrom 573
Gas-bloat-Syndrom 535
Gasaustausch, Alveole 343
Gasaustauschstörung 369
Gasser-Syndrom 1273
Gastrektomie 526
Gastric banding 535
Gastrinom 686
Gastritis 510
– akute 510
– chronisch-atrophische 512
– chronische 512
– hämorrhagisch-erosive 511, 523
– Typ A-Gastritis 512
– Typ B-Gastritis 512
– Typ C-Gastritis 512
– varioliformis 529
Gastroduodenoskopie 509
Gastrografinschluck 490
Gastropathie, hypersekretorische 515
Gastropexie, transabdominale 500
Gastrostomie, perkutane endoskopische (PEG) 506
Gasvolumen, intrathorakales (ITGV) 353
Gate-Control-Theorie 1439
Gaucher, Morbus, Kardiomyopathie 186
Gedächtniszelle 1155, 1329
Gefäßauskultation 255
Gefäßdilatation 279
Gefäßdissektion 279
Gefäßerkrankung
– dilatierende 280
– dissezierende 281
– embolische 277
– entzündliche 275
– Nierenbeteiligung 942
– stenosierende 272, 278
– traumatische 276
Gefäßfehlbildungen, angeborene 190
Gefäßruptur 283
– gedeckte 283
– offene 283
Gefäßstenose 278
– durch Atherosklerose 273
– nicht atherosklerotisch verursachte 275
Gegenstrommechanismus, Henle-Schleife 850
Gegenübertragung 1425
Gehstrecke
– maximale 285
– schmerzfreie 285
Gehtest 256
Gehtraining 288
Gelbfieber 1090, 1092
Gelbsucht 599
Gelenkschmerz 1356
Gemfibrozil 726
Genitalherpes 1096
Gentamicin 1032
GERD (gastrooesophageal reflux disease) 495
Geriatric Giants 1462
Geriatrie 1454
– Akutbehandlung 1456
– Arzneimitteltherapie 1457
– Assessment 1456
– Pflege 1456
– Prävention 1456
– Rehabilitation 1456, 1459
Geriatrisches Syndrom 1462
Gerinnung
– disseminierte intravasale (DIC) 1067, 1309
– plasmatische 1297
Gerinnungsfaktoren 1292
– Einzelfaktorenanalyse 1297
– Mangel 1295
Gerinnungsfaktorenkonzentrat 1284
Gerinnungsinhibitoren 1293
– Synthese 1312
Gerinnungsstörung
– bei Lebererkrankung 1312
– bei Nierenerkrankung 1313
– bei Tumorerkrankung 1314
– Differenzialdiagnosen 1295
– Faktorenmangel 1295
– hereditäre 1300
– kongenitaler Faktorenmangel 1305
– plasmatisch bedingte 1304
– Thrombozytopathie 1295
– Vasopathie 1295
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 1295
Gerinnungssystem
– endogenes 1293, 1296
– exogenes 1293, 1296
– extrinsisches 1292
– Inhibitoren 1293
– intrinsisches 1293
– Synthese 1312
Gerinnungsthrombus 321
Gerontologie 1454
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom 1146
Gesamtcholesterin 64
– Zielwert 725
Gesamteiweiß, im Urin 864
Gesetzliche Betreuung 1460
Gesichtserythem, ödematöses 1077
Gesichtsfeldausfall 839
Gesichtsfelduntersuchung 741
Gestationsdiabetes 694, 696
Gewebe-Plasminogenaktivator 1293
Gewebedopplerechokardiografie 55
Gewebspuffer 458
Gewebsthromboplastin 1292
GFR (glomeruläre Filtrationsrate) 859
GH,
GH (growth hormone) 739
– Bestimmung 748
– biosynthetisch hergestelltes humanes 753
GHIH (Growth Hormone Inhibiting Hormone) 747
GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormone) 747
Gianotti-Syndrom 608
Giant T-Wave-Syndrome 181
Giardia lamblia/duodenalis 1128
Giardiasis 1128
GIB (gastrointestinale Blutung) 589
Gicht 732
– chronische 734
– interkritische 734
Gichtanfall, akuter 734
Gichtarthropathie 1355
Gichtniere 735
Gichttophi 734
Gigantismus, bei Akromegalie 747
Gilbert-Meulengracht, Morbus 599
Gingivostomatitis herpetica 1097
Girdle-Syndrom 1191
GIST (gastrointestinale Stromatumoren) 528
Gladem 1468
Glanzmann-Thrombasthenie 1275
Glargin 711
Glaubersalz 481
GLDH (Glutamatdehydrogenase) 601
Gleithernie 500
Glibenclamid 708
Gliflozine 710
Glimepirid 708
Gliptine 709
Glisson-Dreieck 595
Glitazone 709
Globalinsuffizienz, respiratorische 464
Globulin A, antihämophiles 1292
Globus hystericus 470
Glomeruläre Autoregulation, Medikamentenwirkung 853
Glomeruläre Filtration 852
Glomeruläre Filtrationsrate 955
– Bestimmung 869
– Cockroft-Gault-Formel 869
– Einschränkung 859
– Näherungsformeln 869
Glomeruläre Funktionsstörung 955
Glomeruläre Hyperfiltration 955
Glomeruläre Hypertrophie 955
Glomeruläre Sklerose 903
Glomerulonephritis
– bei bakterieller Endokarditis 918
– chronische 924
– diffuse 880
– fokale 880
– IgA-Glomerulonephritis 912
– membranoproliferative 918
– membranöse 904
– – Risikoklassen 906
– mesangiokapilläre 918
– postinfektiöse 916, 918
– Poststreptokokken-Glomerulonephritis 916
– rapid progressive 922
Glomerulopathie 901
– diffuse 881
– fokale 881
Glomerulosklerose
– diffuse 701
– fokal segmentale 907
– Kimmelstiel-Wilson 701
– noduläre 701
Glomerulus 848
GLP-1-Agonist 709
Glukagon-like-Peptide-1-Analogikum 709
Glukagonom 687
Glukagonom-Syndrom 839
Glukokortikoide 819
– Erbrechen 474
– Nebenwirkungen 819
– Substitution 828
– Wirkungen 819
Glukokortikosteroide, inhalative 379
Glukoneogenese 597
Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) 1189
Glukosehomöostase 691
Glukosestoffwechsel 691
Glukosetoleranz
– gestörte 696
– Test, oraler 696
α-Glukosidasehemmer 709
α-1,4-Glukosidasemangel, Kardiomyopathie 186
β-Glukosidasemangel, Kardiomyopathie 186
Glukosurie 696, 866
– renale 697
Glutamat-Oxalacetat-Transferase, bei Myokardinfarkt 89
Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) 601
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) 601
Glutamatdehydrogenase (GLDH) 601
Glutensensitive Enteropathie 541
Glyceroltrinitrat 78
Glykogen 597

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Glykogenolyse 597
Glykohämoglobin 697
Glykopeptide 1032
Glykoprotein IIb/IIIa 1291
– Antagonisten, beim akuten Koronarsyndrom 92, 95
Glykoprotein-Ib-Rezeptor 1291
Glykoside 109, 112, 155
GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) 1154
GN (Glomerulonephritis) 904
GOLD (global initiative for obstructive lung disease) 378
– Klassifikation 378
Goldblatt-Mechanismus 300
Gonadotropine 739, 756
Gonokokken 1061
Gonorrhö 1061
Goodpasture-Syndrom 922, 943
Gorlin-Syndrom 840
GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transferase) 601
– bei Myokardinfarkt 89
Gottron-Zeichen 1387
GP IIb/IIIa (Glykoprotein IIb/IIIa) 1291
GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) 601
Graefe-Zeichen 777
Graft-versus Host-Reaktion 1350
Graft-versus-Host-Disease (GvHD) 1281, 1287
Graft-versus-Leukemia-Effekt 1282
Graham-Steel-Geräusch 198, 222
Granisetron 474
Granulation, toxische 1162
Granulom
– eosinophiles 1265
– nicht-verkäsendes, epitheloidzelliges 416
Granulomatose
– allergische 943
– eosinophile, mit Polyangiitis 943, 1396
– mit Polyangiitis 1393
Granulopoese 1154
Granulozyten 1153
– basophile, Normwert 1160
– eosinophile, Normwert 1160
– hypersegmentierte 1177
– neutrophile, Normwert 1160
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) 1154
Granulozytenkonzentrat 1284
Granulozytopenie 1203
Granulozytose 1202
– nach Milzverlust 1279
Graser-Divertikel 569
Graves' disease 773
Grawitz-Tumor 996
Grenzzonenhepatitis 618
Grenzzoneninfarkt 296
Grey-Turner-Zeichen 674
Grippaler Infekt 375
Grippe, echte 1101
– Schutzimpfung 401
Growth hormone (GH) 739
Growth-Hormone-Inhibiting-Hormone 747
Growth-Hormone-Releasing-Hormone 747
Gummen 1082
Gummibandligatur, Ösophagusvarizenblutung 645
Gummibauch 674
Gumprecht-Kernschatten 1248
Gunn-Kreuzungsphänomen 1013
Günther, Morbus 625
Gürtelrose 1098
GvHD (Graft-versus-Host-Disease) 1281, **1287**
Gyrasehemmer 1032

H

H_2-Atemtest 539
H_2-Blocker 521
Haarzell-Leukämie (HZL) 1252
Haarzellen 1252
Haemoccult-Test 558
Haemosuccus pancreaticus 682
Hageman-Faktor 1292
Hairy cells 1252
Hakenwurm 1141
Halbmondbildung, bei Glomerulonephritis 923
Halbwertszeit (HWZ), Leberenzyme 602
Halitosis 470
Halsvenenstauung, bei DCM 178
Häm-Arginin 628
Hämapherese 1283
Hamartome 573
Hämatemesis 589
Hämatochezie 486, 590
Hämatokrit (Hkt) 1159
Hämatologie
– Grundlagenwissen 1151
– Therapie, spezielle 1280
– Untersuchungsmethoden 1159
Hämatopneumothorax 443
Hämatopoese 1151
– klonale, von unbestimmtem Potenzial (CHIP) 1219
Hämatothorax 445
Hämaturie 858, 864
– benigne 914
Hämbiosynthese 625
Hämiglobinzyanose 42
Hämochromatose
– Arthropathie 1355
– primäre 619
– sekundäre 619
Hämodiafiltration 989
Hämodialyse 984
– Gefäßzugänge 985
– Indikation 884
– kalziumfreie 799
– Kapillarmembranen 986
– Komplikationen 986
– Kunststoffprothesen 986
Hämofiltration 988
Hämoglobin (Hb) 1151
– HbS 1191
– pathologisches 42
– Typ A1 1151
– Typ A2 1151
– Typ F 1151
Hämoglobin-C-(HbC-)Krankheit 1193
Hämoglobingehalt, mittlerer korpuskulärer (MCH) 1159
– Anämie 1166
– Normwert 1160
Hämoglobinkonzentration (Hb) 1159
– mittlere korpuskuläre (MCHC) 1159
– – Normwert 1160
– Normwert 1160
Hämoglobinurie 858
– paroxysmale nächtliche (PNH) 1187
Hämoglobinzyanose 40
Hämolyse 1184
– Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) 1189
– mechanische 1184
– toxische 1184
Hämolysezeichen 1194
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) 945, 1273
Hämoperfusion 989
Hämophilie A 1299, 1305
Hämophilie B 1299, 1305
Hämoptoe 590
Hämoptyse 443
– Ursache 364
Hämorrhagische Diathese 1295
Hämorrhoidalleiden 581
Hämorrhoiden 581
Hämosiderin 1155
Hämosiderose 619
– Kardiomyopathie 186
Hämostase
– medikamentöse Hemmung 1316
– primäre 1291
– sekundäre 1292
Hand-Fuß-Mund-Krankheit 1088
Hand-Schüller-Christian-Erkrankung 1265
Handlinien, hyperpigmentierte (Hämochromatose) 621
Hantavirus-Infektionen 1095
HAP (hospital-acquired pneumonia) 395
Harninkontinenz 1468
– funktionelle 1469
Harnsäure 938
– Kristalle 868
– Nephropathie 937
– Steine 733, 937, 939
Harnstoff 869, 957
– Ausscheidung, fraktionelle 896
– bei akutem Nierenversagen 895
– Clearance 985
– Quotient Serumkreatinin zu Serumharnstoff 875
^{13}C-Harnstoff-Atemtest 509
Harnwegsinfekt
– bei chronischer Niereninsuffizienz 885
– komplizierter 885
Harnwegsobstruktion 892
Hartes-Wasser-Syndrom 802, 977
Hartmann-Operation 578
Hashimoto-Thyreoiditis 786
Haupthistokompatibilitätskomplex, Histokompatibilitätskomplex 1333
Hauptzellen 507
Hausnotrufsystem 1463
Haut
– Blutung
– – flächenhafte 1067
– – flohstichartige 1067
– – petechiale 641
– Diphtherie 1059
– Emphysem 443, 450
– Infarkt 268
– Milzbrand 1047
– Nekrosen 1067
– Test, Allergiediagnostik 361
– Tuberkulose 409
– Tumoren, Mycosis fungoides 1256
– Veränderungen
– – altersbedingte 1455
– – Glukagonom 687
HAV (Hepatitis-A-Virus) 605
Hb (Hämoglobinkonzentration) 1159
HbA_1 (Hämoglobin A_1) 1194
HbA_2 (Hämoglobin A_2) 1194
HbA1c-Bestimmung 697
HbC-(Hämoglobin-C-)Krankheit 1193
HbF (Hämoglobin F) 1194
HbS (Hämoglobin S) 1191
HBV (Hepatitis-B-Virus) 604, 607
HCC (Leberzellkarzinom, primäres) 653
hCG (humanes Choriongonadotropin) 753
HCM (hypertrophe Kardiomyopathie) 181
HCV (Hepatitis-C-Virus) 604, 611
HDL (high density lipoprotein) 720
HDL-Cholesterin 64
– Zielwert 725
HDV (Hepatitis-D-Virus) 604, 610
Head-Zone 475
Hedinger-Syndrom 550
Heide-Syndrom 551
Heilung
– funktionelle, HIV 1122
– HIV 1121
– sterilisierende, HIV 1122
Heinz-Innenkörper 1161, 1189
Helferzelle 1328
Helicobacter pylori 512
– Eradikationstherapie 521
– Infektion 516
– Nachweis 513
Helminthen-Infektionen 1138
Hemiblock
– linksanteriorer 126
– linksposteriorer 126
Hemmkonzentration, minimale 1031
Hemmkörperhämophilie 1308
Henderson-Hasselbalch-Gleichung 457
Henle-Schleife 850
Heparin 1296, 1316
– beim akuten Koronarsyndrom 92
– fraktioniertes 1317
– hochmolekulares 1316
– niedermolekulares (NMH) 328, 426, 1317
– Thromboseprophylaxe 1317
– unfraktioniertes (UFH) 328, 1316
– Wirkmechanismus 1317
Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) 328, 1318
Heparinisierung, Lungenembolie 426
Heparinoid 1316
Heparintherapie
– Kontraindikationen 1318
– nach Embolie 1317
– nach Thrombose 1317
– Überwachung 1296

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Hepatitis
– chronisch-autoimmune
– – Typ 1 618
– – Typ 2 618
– chronische 612
– medikamentöse 635
– Typ A 604
– – akute 605
– – Impfindikation 606
– Typ B 604
– – akute 607
– – chronische 609, 613
– – Impftiterkontrolle 610
– Typ C 604
– – akute 611
– – chronische 616
– Typ D 604
– – akute 610
– – chronische 615
– Typ E 604
– – akute 611
– virale
– – akute 604
– – chronische 612
Hepatitis-A-Virus (HAV) 605
Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin 609
Hepatitis-B-Virus (HBV) 604, 607
Hepatitis-C-Virus(HCV) 604, 611
Hepatitis-D-Virus (HDV) 604, 610
Hepatitis-E-Virus(HEV) 604, 611
Hepatojugulärer Reflux 49
Hepatopulmonales Syndrom (HPS) 650
Hepatorenales Syndrom (HRS) 649
Hepatotoxine
– direkte 634
– indirekte 634
Hepatozyten 596
– Aufgabe 597
Hepcidin 620, 1181
Heptest 327
Hereditäres angioneurotisches Ödem 1332
Hering-Breuer-Reflex 346
Hernie
– axiale 500
– paraösophageale 500
Herpangina 1088
Herpes
– genitalis 1097
– labialis 397
– zoster 1098
– – N. trigeminus 1098
Herpes-simplex-Infektion 1096
Herpes-simplex-Virus (HSV) 1096
– Enzephalitis 1097
– Meningitis 1097
– Typ 1 1096
– Typ 2 1096
Herpesvirus, humanes (HHV) 1096
Herz
– Aktionspotenzial 34
– Blutversorgung 31
– CT 67
– elektrische Leitung 35
– Entwicklung 29
– Erregungsleitungssystem 29
– Holzschuh-Form 201
– Innervation 32
– Muskelkontraktion 35
Herz-Kreislauf-System, Alters-veränderungen 1454
Herzaktion
– diastolische 38
– systolische 36
Herzauskultation 51
Herzbeuteltamponade 163
Herzbinnenraumszintigrafie 58
Herzbögen 356
Herzbuckel 49, 191
Herzfehlbildungen, angeborene 190
Herzfehlerzellen 220
Herzfrequenz 38
Herzgeräusch 51
– akzidentelles 52
– funktionelles 52
Herzglykoside 155
Herzhypertrophie
– apikale 181
– bei Hypertonie 1009
– exzentrische 213
– Yamaguchi-Typ 181
Herzinsuffizienz 99
– akute 108
– bei akuter Endokarditis 172
– bei Hypertonie 1009
– chronische 102, 109
– Diagnostik 105
– diastolische 100
– Einteilung nach Roskamm 106
– Klinik 104
– mit erhaltener systolischer Funktion (HFpEF) 111
– mit gering eingeschränkter systolischer Funktion (HFmrEF) 111
– nach Myokardinfarkt 97
– NYHA-Klassifikation 106
– systolische 100
– Therapie 108
Herzkatheter
– bei Herzinsuffizienz 107
– Untersuchung 59
Herzklappe 30
– Erkrankung 226
– Ersatz 207
– Fehler, erworbener 206
– – Diagnostik 206
– medikamentöse Therapie 207
– operative Therapie 207
– Rekonstruktion 207
Herzklopfen 49
Herzkrankheit, hypertensive 1009
Herzkranzgefäße 31
Herzminutenvolumen 33
Herzpalpation 50
Herzpatient 1448
Herzperkussion 50
Herzrasen 49
Herzrhythmusstörung 115
– bradykarde 97, 117
– Diagnostik 118
– elektrophysiologische Untersuchung 122
– kardiale Ursachen 116
– Langzeit-EKG 121
– nichtkardiale Ursachen 116
– supraventrikuläre 121
– tachykarde 96, 117
– – Therapie 151
Herzschrittmacher 129
– Code 130
– Fehlfunktionen 132
– frequenzadaptiver 132
– passagere Stimulation 132
– transkutane Stimulation 132
– transvenöse Stimulation 132
Herzspitzenstoß 50
Herzstolpern 49
Herztod, plötzlicher 156, 180, 184
Herztöne 51
Herztransplantation 113
– Indikationen 113
Herztumoren 227
– benigne 227, 229
– Lipom 231
– maligne 227, 232
– Myxom 229
– primäre 227
– Rhabdomyom 230
– Sarkom 232
– sekundäre 227
Herzvergrößerung, körperliche Untersuchung 178
Herzwandaneurysma 98
Herzzeitvolumen 33
HEV (Hepatitis-E-Virus) 604, 611
Hexachlorcyclohexan 636
HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion) 111
HFrmEF (Herzinsuffizienz mit gering eingeschränkter systolischer Funktion) 111
HHL (Hypophysenhinterlappen) 739
HHV (Herpesvirus, humanes) 1096
Hiatus leucaemicus 1209, 1225
Hiatushernie 453, 500
HIDS (Hyper-IgD-Syndrom) 1410
High-output-failure 99
Himbeerzunge 1079
Hippel-Lindau-Syndrom 834
Hirninfarkt 295
Hirsutismus 820, 831
Hirudin 1318
Histidyl-Transfer-RNA-Synthetase-Antikörper 1388
Histiozytosis X 1264
Histon-Deacetylase-Inhibitoren 1257
HIT (heparininduzierte Thrombozytopenie) 328, 1318
Hitzenberger-Schnupfversuch 453
HIV (Immundefizienz-Virus, humanes) 1105
– Heilung 1121
– – funktionelle 1122
– Krankheitsphase 1110
– Prophylaxe 1108
– Stadieneinteilung 1111
– sterilisierende Heilung 1122
Hkt (Hämatokrit) 1159
HL (Hodgkin-Lymphom) 1235, 1237
HLA (Human Leucocyte Antigen) 1333
– Transplantation 1280
HLA-B27 1367
HLA-DR4 1357
HLA-Histokompatibilitätsgruppen 1348
HLA-System 1333
hMG (humanes Menopausengonadotropin) 753
HMG-CoA-Reduktasehemmer 726
HMG-CoA-Reduktase-Hemmung 64
HMV (Herzminutenvolumen) 33, 106
HNCM (hypertrophisch nicht-obstruktive Kardiomyopathie) 181
HNPCC (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis) 576
Hochdruckenzephalopathie, akute 1010
Hochdrucksystem 249, 251
Hochfrequenz-Rotablation 81
HOCM (hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie) 181
Hodgkin, Morbus 1235
Hodgkin-Lymphom (HL) 1235, 1237
– Fallbeispiel 1242
– gemischtzelliges (MCHL) 1237
– klassisches 1237
– lymphozytenarmes (LDHL) 1237
– lymphozytenreiches (LRHL) 1237
– nodulär sklerosierendes (NSHL) 1237
– noduläres Lymphozyten-prädominantes 1237, 1242
– Studiengruppe, deutsche (DHSG) 1240
Hodgkin-Zellen 1239
Höhenaufenthalt 366
Höhenlungenödem 429
Holiday Heart Syndrome 137
Honey Combs 363
Honey Moon-Effekt 1450
Honeymoon period 693
Honigwabenlunge 420
Horner-Syndrom 435, 788
Hornhaut-Transplantation 1348
Hospital acquired pneumonia 395
Howell-Jolly-Körperchen 1161, 1279
HPL (humanes Plazentalaktogen) 715
HPS (Syndrom, hepatopulmonales) 650
HR Manometrie 491
HRS (Sternberg-Reed-Zellen) 1237
HRS (Syndrom, hepatorenales) 649
hs-CRP (high sensitive CRP) 67
HSV (Herpes-simplex-Virus) 1096
Hüftprotektor 1463
Humanes Choriongonadotropin 753
Humanes Menopausengonadotropin 753
Humaninsulin 710
Hundebandwurm 1139
Hunter-Glossitis 1177
Hurler, Morbus, Kardiomyopathie 186
HUS (hämolytisch-urämisches Syndrom) 945, 1273
Husten
– akuter 363
– als Leitsymptom 362
– chronischer 363
– Diagnostik 362
– Differenzialdiagnose 362
– Ursache 363

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

HVL (Hypophysenvorderlappen) 739
HVS (Hyperviskositätssyndrom) 1263
Hybernating myocardium 62
Hydralazin 1019
Hydrochlorothiazid, bei Herzinsuffizienz 109
Hydrogencarbonat 962
Hydrokolloidverband 1472
Hydrokortison **753**, 819, 828, 832
– Substitution 829
Hydronephrose 892
Hydroureter 892
5-Hydroxy-Indolessigsäure 687
Hydroxychloroquin, bei RA 1363
Hydroxyharnstoff 1215
– CML 1210
5-Hydroxyindolessigsäure 550
11β-Hydroxylase-Defekt 831
21-Hydroxylase-Defekt 831
3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt 831
Hydroxyurea (Sichelzellkrankheit) 1192
Hypalbuminämie 878
Hyperaldosteronismus
– Bluthochdruck 1006
– idiopathischer 826
– primärer 826
– sekundärer 641, 827
Hyperbilirubinämie 599
Hypercholesterinämie 720
– familiäre 722
– Manifestationen 724
– polygene 721
– Therapie 726
Hyperchylomikronämie 723
Hyperemesis gravidarum, Ikterus 639
Hypereosinophilie-Syndrom 185
Hyperfibrinolyse 1304
– sekundäre 1309
Hypergastrinämie 512
Hyperglykämie 1458
– Spät-Dumping 532
Hyperhydrosis 966
Hyperhydratation 965
Hypericum 1427
Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) 1410
Hyper-IgE-Syndrom 1345
Hyper-IgM-Syndrom 1345
Hyperinsulinismus 730
Hyperkaliämie 974
– bei akutem Nierenversagen 898
Hyperkalzämie 793, 839, 977
– Bronchialkarzinom 435
– familiäre benigne hypokalzurische 798, 977
– infantile idiopathische 977
– medikamentös induzierte 977
– symptomatische Therapie 799
Hyperkalzämie-Syndrom 796
Hyperkalzämische Krise 797, 978
Hyperkapnie 345, 354, 464
– permissive 432
Hyperkoagulabilität 323, 1309
Hyperkortisolismus 821
– Differenzialdiagnose 823
Hyperlipidämie, familiäre kombinierte 721
Hyperlipoproteinämie 719
– familiäre kombinierte 723
– primäre 720
– sekundäre 721
– Typ-I 723
– Typ-III 723
– Typ-IV 722
– Typ-V 721
Hypermagnesiämie 982
Hypernatriämie 963, 971
Hypernephrom 996
Hyperosmolalität 963
Hyperostosesyndrom, akquiriertes 1373
Hyperparathyreoidismus
– autonomer 803
– bei Tumorerkrankung 799
– intestinaler sekundärer (isHPT) 802
– primärer (pHPT) 795
– renaler sekundärer (rsHPT) 800
– sekundärer (sHPT) 800
– – bei normaler Nierenfunktion 802
– tertiärer 803
Hyperphosphatämie 980
Hyperphosphaturie, PTH-induzierte 796
Hyperplasie
– fokale noduläre 653
– foveoläre, Magen 515
– glanduläre, Magen 515
– nodulär regenerative 653
Hyperprolaktinämie 745
Hyperpyrexie 1039
Hyperreaktivität, bronchiale 353, 389
Hypersensitive Vaskulitis, Vaskulitis, hypersensitive 1400
Hypersensitivitätspneumonitis 411
Hypersensitivitätsreaktion, renale 926
Hypersensitivitätssyndrom 1335, 1342
Hyperspleniesyndrom 1278
Hypersplenismus 1184, 1278
Hypersthenurie 865
Hypertension, portale 644
hypertensive emergency 1008
– Therapie 1021
Hypertensive Herzkrankheit 1009
Hypertensive Krise 1008
Hypertensive Nephropathie 1010
Hypertensive Retinopathie 1010
Hypertensive urgency 1008
– Therapie 1021
Hypertensiver Notfall 1008
Hyperthermie 1040
Hyperthyreose 769
– in der Schwangerschaft 772
– latente 766, 769
– manifeste 766, 769
– sekundäre 766
– tertiäre 766
Hyperthyreosis factitia 770
Hypertonie
– arterielle 63, **1000**, 1003, 1007, 1009, 1011, 1014, 1016, 1020
– endokrine 1005
– essenzielle 1001
– in der Schwangerschaft 1006, 1022
– isolierte systolische 1003
– maligne 1007
– primäre 1002
– pulmonale 377, **422**, 427
– renale 1004, 1022
– renoparenchymatöse 1004, 1022
– renovaskuläre 1005, 1022
– sekundäre 1001, 1004, **1006**
– venöse 331
Hypertrichose 820
Hypertriglyzeridämie 720
– familiäre 722
– Manifestationen 724
– Therapie 726
Hypertrophie
– dorsozervikale 633
– exzentrische 103, 213
– konzentrische 103
– lipomatöse 231
– myokardiale 103
Hyperurikämie 732
– primäre 733
– sekundäre 733
Hyperventilation 374
– akute 374
– chronische 374
Hyperventilationstetanie 465
Hyperviskositätssyndrom (HVS) 1263
Hypervolämie, venöse 316
Hypnotherapie 1441
Hypnotika, geriatrische Patienten 1458
Hypoadrenalismus, akuter 829
Hypoalphalipoproteinämie, familiäre 728
Hypochondrische Störung 1433
Hypochromie 1173
Hypoglycaemia factitia 686
Hypoglykämie 716
– postprandiale 717
– reaktive 717
Hypogonadismus, bei Akromegalie 748
Hypokaliämie 462, 973
– EKG 974
Hypokalzämie 793, 976
Hypokapnie 465
Hypokortisolismus 827
Hypomagnesiämie 981
Hyponatriämie 963, 968
– ADH-Sekretion 968
Hypoosmolalität 963
Hypoparathyreoidismus 803
Hypophosphatämie 980
Hypophysäres Koma 754
Hypophyse 739
Hypophysenhinterlappen
– Hormone 739
– Insuffizienz, Substitutionstherapie 758
Hypophysentumoren
– endokrine
– – aktive 743
– – inaktive 755
– Nachsorge 750
– Therapie 751
Hypophysenvorderlappen
– Hormone 739
– – Hypersekretion 742
– – Mindersekretion 742
– Insuffizienz 751
– – Substitutionstherapie 753
– Makroadenome 743
– Mikroadenome 743
Hypopituitarismus 751, 839
Hypoproteinämie 878
Hyposensibilisierung 392, 1343
Hyposthenurie 865
Hypotension 888
– orthostatische 237
Hypothalamus 739
– Funktionsstörungen 742
Hypothyreose 780
– latente 766
– manifeste 766
– primäre 765, 781
– sekundäre 766, 784
– tertiäre 766, 784
Hypotonie 233
Hypoxämie 345, 354, 369
– arterielle 464
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel 733
Hypoxia inducilbe factor 855
HZL (Haarzell-Leukämie) 1252
HZV (Herzzeitvolumen) 33

I

IABP (intraaortale Ballonpumpe) 245
Ibandronat 815, 978
Ibritumomab 1254
Ibrutinib 1250
Ibuprofen 786, 1192, 1369
Ibutilide 154
ICB (intrazerebrale Blutung) 298
ICD (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) 112, 180
ICD (international classification of diseases) 1421
ICT (intensivierte konventionelle Insulintherapie) 712
Icterus intermittens juvenilis 599
Idealgewicht 729
Idelalisib 1250, 1254
IDL (intermediate density lipoproteins) 719
IDPMN (Neoplasien, intraduktale papillär muzinöse) 688
IE (infektiöse Endokarditis) 169
IFG (impaired fasting glucose) 696
Ig (Immunglobulin), s. Immunglobulin
IgA
– Defekt 1346
– Mangel, selektiver 350, 544
– Myelom 1258
– Vaskulitis 943
IgD-Myelom 1258
IgE-Myelom 1258
IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) 746
IgG
– im Urin 864
– Myelom 1258
IgG4-assoziierte Erkrankung 1414
IgM-Myelom 1258
IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) 406
IGT (impaired glucose tolerance) 696
IH (Inhibiting-Hormone) 740
IIFT (Immunfluoreszenztest indirekter) 1036
IIP (idiopathische interstitielle Pneumonitis) 419

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Ikterus 599
– falscher 600
– hämolytischer 599
– hepatischer 599
– Hyperemesis gravidarum 639
– posthepatischer 599
– prähepatischer 599
IL (Interleukin) 1364
IL-1-Rezeptorantagonisten, RA 1364
Ileitis terminalis, siehe auch Crohn, Morbus 561
Ileo-Koloskopie 557
Ileumresektion 546
Ileus 587
– funktioneller 587
– hoher 587
– mechanischer 587
– paralytischer 587
– primär vaskulär bedingter 588
– spastischer 587
– tiefer 587
Iloprost 289, 428
Imatinib 1209, 1235
IME (Intima-Media-Einheit) 257
Imipenem 1032
Imipramin 1427
Immunadsorption 989
Immunadsorptionstest, enzymgekoppelter = EIA 1036
Immundefekt 1335, 1345
Immundefizienz-Virus, humanes (HIV) 1105
– Krankheitsphase 1111
– Replikation 1106
Immundepletion 1339
Immundeprivation 1339
Immune Escape 1107
Immunfluoreszenztest, indirekter (IIFT) 1036
Immungenetik 1338
Immunglobulin 1328, 1330
– Substitution 1341
Immunglobulin A (IgA) 1331
– Defekt 1346
– Mangel, selektiver 350, 544
– Myelom 1258
– Vaskulitis 943
– Vermehrung 1337
Immunglobulin D (IgD) 1331
– Myelom 1258
Immunglobulin E (IgE) 1332
– Hyper-IgE-Syndrom 1345
– Myelom 1258
– Vermehrung 1337
Immunglobulin G (IgG) 1330
– im Urin 864
– Myelom 1258
– Vermehrung 1337
Immunglobulin M (IgM) 1330
– Hyper-IgM-Syndrom 1345
– Vermehrung 1337
Immunhämolyse 1184
Immunhyperthyreose 773
Immunintervention 1341
Immunisierung
– aktive 1029
– Hepatitis
– – Typ A 606
– – Typ B) 609
– passive 1030
Immunkrankheit 1335
– Diagnostik 1337
– Therapie 1340
Immunmangelzustand 1335, 1345
Immunmodulation 1341
Immunneutropenie, medikamenteninduzierte 1204
Immunozytom, IgM-Paraproteinämie 1251
Immunreaktion 1328
– humorale 1329
– pathogene 1333
– permissive 1333
– unzureichende 1335
– zelluläre 1329
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) 1121
Immunrestauration 1341
Immunschutz
– aktiver 1341
– passiver 1341
Immunstatus 1338
Immunstimulation 1341
Immunsuppression 1340
– Schwangerschaft 1344
Immunsystem 1327
– externe Einflüsse 1334
– interne Einflüsse 1334
Immuntherapie 1339
– spezifische 1343
Immunthrombozytopenie (ITP) 1270
Immunvaskulitis 1392
Imodium 485
Impetigo contagiosa 469, 1078
Impfdokumentation 1030
Impfempfehlungen 1029
Impfkomplikation 1030
Impfreaktion 1030
Impfung 1029
– nach Milzverlust 1279
Implantable-Loop-Recorder 239
Indacaterol 379
Indikationsimpfung 1029
Infantilismus, lienaler 1185
Infarktkaverne 423
Infarktpneumonie 403, 422
Infektionskrankheiten 1027
– Anamnese 1035
– grippaler 1094
– meldepflichtige 1038
– opportunistische (Aids) 1114
Infektionsschutzgesetz 1037
Infektionssyndrom, akutes (HIV) 1112
Infektiosität 1027
Inflammasom 1410
Influenza 1101
– Schutzimpfung 379
– Viren 1101
INH (Isoniazid) 407, 409
Inhalationsallergene 387
Inhibiting-Hormone 740
Inkretinmimetika 709
Inkubationszeit 1028
Inositolnicotinat 727
Inotropie 36
– negative 38
– positive 39
INR (international normalized ratio) 327, **1296**
Inselzellantikörper 697
Inselzelltumoren 685
Insomnie, letale familiäre 1146
Inspektion, Pneumologie 349
Insuffizienz, respiratorische 354, **369**
– hypoxämische 370
– hypoxische 354
Insulin 691
– Analogikum
– – kurz wirkendes 711
– – lang wirkendes 711
– Autoantikörper 697
– Bedarf
– – basaler 712
– – prandialer 712
– geriatrische Patienten 1458
– Hypoglykämietest 741
– Infusion, kontinuierlich subkutane 714
– Mast 686
– Präparate 711
– Pumpentherapie 714
– Resistenz 693
– – periphere 693
– Sensitizer 709
– Therapie 710
– – Indikationen 710
– – intensivierte konventionelle 712
– – konventionelle 711
– – prandiale 713
– – supplementäre 713
– Wirkung 692
Insulinom 685, 839
– Endosonografie 686
Integrase-Inhibitoren 1120
Interferon-Gamma-Release-Assay 406
Interferon 1331
– α 1033
– – CML 1210
– Therapie
– – Kontraindikationen 614
– – pegylierte Interferone 614
Interleukine 1331
Intermediärinsulin 711
international normalized ratio 327
International Normalized Ratio (INR) 327, 1296
Interview
– psychoanalytisches 1420
– standardisiertes 1421
Intima-Media-Einheit (IME) 257
Intoleranz-Syndrom 1336
Intoxikation
– Blausäure 366
– Kohlenmonoxid 366
– Opioide 366
– urämische 957
Intrakutan-Test, nach Mendel-Mantoux 406
Intrazellulärraum 962
Intrinsic Factor 510
– Antikörper 512
Inverted-Dipper 1012
Inzidentalom, Nebenniere 830
Ionenaustauscherharze 65
IPEX-Syndrom 1329
IPF (idiopathic pulmonary fibrosis) 419
IPI (Prognoseindex, internationaler) 1247
Ipratropium 379
Ipratropiumbromid, bei Bradykardie 133
IPS (Prognose-Score, internationaler) 1219, 1241
Irenat 772
IRIS (Immunrekonstitutionssyndrom) 1121
IRV (inspiratorisches Reservevolumen) 351
Ischämie 282
– akute 283
– – mesenteriale 553
– chronische 283
– Extremitätenischämie 282
– Organischämie 282
– periphere 282
Iscover 288
ISDN (Isosorbiddinitrat) 78
ISH (isolierte systolische Hypertonie) 1003
isHPT (intestinaler sekundärer Hyperparathyreoidismus) 802
ISMN (Isosorbidmononitrat) 78
Isoagglutinine 1198
Isoantikörper 1198
Isoniazid 407, 409
Isoprenalin, bei Bradykardie 133
Isosorbiddinitrat 78
– bei Herzinsuffizienz 109
Isosorbidmononitrat 78
– bei Herzinsuffizienz 109
Isosthenurie 865, 956
ISS-Klassifikation 1262
ITGV (intrathorakales Gasvolumen) 353
Itraconazol 1033
Ivabradin 78
IVR (intravaskulärer Raum) 962
IVUS (intravaskulärer Ultraschall) 75
IZR (Intrazellulärraum) 962

J

JAK2-(Januskinase 2-)Mutation 1210, 1216
Janeway-Läsionen 169
Januskinase 2-(JAK2-)Mutation 1210, 1216
Japanische Enzephalitis 1090
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 148
JET (junktionale ektope Tachykardie) 139
JIA (juvenile idiopathische Arthritis) 1365
Jo-1-Antikörper 1375
Jo-1-Antikörper-Syndrom 1388
^{131}Jod-Metajodbenzylguanidin 835
Jodfehlverwertung 768
Jodid-Substitution 768
Jodination 761
Jodisation 761
Jodmangel 767
Jodmangel-Struma 767
Joggers´ nephritis 857
Jugularvenendruck 49
Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) 1365
Juxtaglomerulärer Apparat 852

K

K-ras-Mutation 573
Kahler, Morbus 1257
Kala-Azar 1130
Kalibersprung 428
Kalium **963**, 972
– Aufnahme 972
– Ausscheidung 972
– bei chronischer Niereninsuffizienz 956
– Depletion, chronische 941
– Regulation 972
– Verteilung 972
Kalkaneodynie 1370
Kalkspritzer, Pankreatitis, akute 672
Kälteangina 67

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Kälteautoantikörper 1197
Kältehämoglobinurie, paroxysmale 1197
Kalzitonin 766, 791, 793
– bei Hyperkalzämie 978
Kalzitriol 792, 794, 796
Kalzium 792, 962, 975
– Aufnahme 976
– Ausscheidung 976
– bei chronischer Niereninsuffizienz 956
– Regulation 976
– Verteilung 976
Kalziumantagonisten 79, 1019
Kalziumhomöostase 792
Kalzium-Phosphathomöostase 793
Kalziumoxalatkristalle 868
Kalzium-Scoring 74
Kalziumsensitizer, bei Herzinsuffizienz 110
Kammerflattern 150
Kammerflimmern 150
Kandidamykose 1124
Kandidose 1124
– mukokutane 1125
– orale 1125
– submammäre 1125
– systemische 500
– systemische invasive 1125
Kapillargefäßsystem 250
Kapillarmikroskopie 260
– bei Raynaud-Syndrom 303
Kaposi-Sarkom (KS) 1115, 1118
Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV) 1096
Kapselendoskopie 538
Kardiomegalie, Röntgen-Thorax 179
Kardiomyopathie 176
– arrhythmogene rechtsventrikuläre (ARVC) 186
– bei Amyloidose 185
– bei Hämosiderose 186
– bei Sarkoidose 186
– dilatative 177
– familiär bedingte 177
– hypertrophe 181
– – nichtobstruktive 181
– – obstruktive 181
– primäre 176
– restriktive 184
– – sekundäre 185
– sekundäre 176
– spezifische 178
– unklassifizierte 187
Kardiospasmus 491
Kardiotoxizität, Überwachung 179
Kardioversion
– bei Vorhofflattern 137
– bei Vorhofflimmern 139
– elektrische 97
Kardioverter, implantierbarer, bei Herzinsuffizienz 112
Kardioverter-Defibrillator, implantierbarer 180
Karditis, rheumatische 166
Karnofsky-Index 437
Karotispulskurve 59
Karotissinusmassage 238
– bei HRST 120
Karotisstenose, symptomatische 298
Karotissinus-Syndrom 128
Karpaltunnelsyndrom, bei RA 1358
Karzinoembryonales Antigen (CEA) 766, 791
Karzinogene 434
Karzinoid 839
– Dünndarm 549
– Pankreas 687
– Syndrom 550, 839
– Tumoren, Lunge 440
Karzinom
– Gallenblase 666
– Gallengang 667
– hepatisches (HCC) 653
– kolorektales, siehe kolorektales Karzinom 575
– Pankreas 683
Kasabach-Merritt-Syndrom 1301
Katarakt, tetanische 805
Katayama-Syndrom 1144
Katecholamine, bei Herzinsuffizienz 109
Katheterablation
– bei Herzrhythmusstörungen 155
– bei Vorhofflattern 137
– bei Vorhofflimmern 139
Katzenkratzkrankheit 1048
Kaverne 405
Kawasaki-Syndrom 1402
Kayser-Fleischer-Kornealring 623
KBR (Komplementbindungsreaktion) 1036
KBT (konzentrative Bewegungstherapie) 1426
KD (kortikale Demenz) 1464
KE (Kohlenhydrateinheit) 706
KE/BE-Faktor 712
Keratoconjunctivitis
– herpetica 1097
– sicca 1385
Keratokonjunktivitis, chronische 1054
Kerley-A-Linien 179, 356
Kerley-B-Linien 179, 356
Kern-Plasma-Reifungsdissoziation 1177
Kernig-Zeichen 1066
Ketoazidose 460, 698
Ketonkörper 698
– Bestimmung 696
Ketonurie 866
Kevatril 474
KHK (koronare Herzkrankheit) 61
Kimmelstiel-Wilson, Nephropathie 903
Kinderlähmung 1089
Kinine 846
Kininogen 1293
Kinking 280
Kipptischtest 239
Kissing Disease 1099
Kissing ulcer 1408
Klappenöffnungston 51
Klassifikation
– Binet 1249
– Bismuth-Corlette 668
– Child-Pugh 642
– ISS (Plasmozytom) 1262
– RAI 1249
– REAL (Lymphom) 1244
– Salmon-Durie-Plus 1261
– TIGAR-O 678
Klatskin-Tumor 668
Klon 1328
Klonalitätsanalyse 1338
Klopfschall 350
– gedämpfter 349
– hypersonorer 349
– sonorer 349
KMT (Knochenmarktransplantation) 1280, 1348
Kneifdruck 581
Knisterrasseln 363
Knöchel-Arm-Index 258
Knochendichtemessung 795
Knochenhistologie 795
Knochenmark
– Aspiration 1164
– Ausstrich, gefärbter 1165
– Befund, Folsäuremangel 1177
– Biopsie 1165
– leeres 1183
– Transplantation (KMT) 1280, 1348
– Untersuchung 1164
Knochentophi 735
Knollenblätterpilzvergiftung 636
Knopflochdeformität 1358
Koagulopathie
– bei Gerinnungsfaktormangel 1295
– Defektkoagulopathie 1304
– Immunkoagulopathie 1304
– kongenitaler Faktorenmangel 1305
– nephrogene 1313
– plasmatisch bedingte 1304
– Ursachen 1304
Koch, Morbus 404
Kochsalzbelastungstest 826
Kohärenztomografie, optische (OCT) 75
Kohle-Kompretten 485
Kohlendioxid-Eliminierung, extrakorporale 432
Kohlenhydrateinheit (KE) 706
Kohlenhydratstoffwechsel, hepatischer 597
Kohlenmonoxid
– Transferfaktor 354
– Vergiftung 366
Kohlenstoffdioxid-Eliminierung, extrakorporale 432
Kolchizin 736
Kolektomie, totale, bei FAP 575
Kolikschmerz 477
Kolitis 559
– ischämische 555
– Kollagenkolitis 544
– pseudomembranöse 560
– ulzerative, s. auch Colitis ulcerosa 561
Kollagenkrankheit, gemischte 1390
Kollagenose 1353
– Autoantikörper 1374
– Lungenbeteiligung 415
– Nierenbeteiligung 871
– undifferenzierte 1390
Koller-Test 1313
Kolon
– Adenom 572
– – Früherkennungsuntersuchung 579
– Divertikel 569
– Doppelkontrastuntersuchung 557
– Karzinom, siehe kolorektales Karzinom 575
– Polyp 572
– – Einteilung 573
– Transitzeit 539
Kolonisation 1027
Kolorektales Karzinom 575
– chirurgische Therapie 578
– DD Divertikulitis 572
– Diagnostik 578
– hereditäres, ohne Polyposis (HNPCC) 576, 579
– Klinik 577
– Stadieneinteilung 576
– Therapie 578
– TNM-Klassifikation 576
– UICC-Klassifikation 576
Koloskopie 557
Koma
– hyperkapnisches 464
– hyperosmolares 698
– hypophysäres 754
– ketoazidotisches 698
Kommissurotomie, bei Mitralstenose 222
Komorbidität, psychische 1417
Kompensation
– metabolische 458
– respiratorische 458
Komplementbindungsreaktion (KBR) 1036
Komplementfaktor C3 871
Komplementfaktor C4 871
Komplementsystem 1331
Kompressionssyndrome, neurovaskuläre 276
Kompressionstherapie, bei tiefer Beinvenenthrombose 330
Kompressionsultraschall (KUS) 263
Konflikt, unbewusster intrapsychischer 1418
Konjunktiven, ikterische 600
Konjunktivitis
– Chlamydien 1054
– chronische, follikuläre 1054
Kontagiosität 1027
Kontaktekzem 1329
Kontamination 1027
Kontinenztest 581
Kontrastechokardiografie 55
Konvektion 983
Konversion 1433
Koplik-Flecken 1102
Koproporphyrie, hereditäre 625
Koproporphyrin 628
Korkenzieher-Ösophagus 494
Kornea, Kupferablagerungen 623
Koronarangiografie 60, 74
– bei Herzinsuffizienz 107
Koronarangioplastie, bei Herzinsuffizienz 112
Koronararterie
– linke 31
– rechte 31
Koronare Herzkrankheit 61, 1009
– Diagnostik 68
– EKG-Veränderungen 69
– Klinik 67
– Therapie 76
Koronargefäßstenose 62
Koronarintervention, perkutane 80
Koronarischämie 44
– stumme 67
Koronarperfusion 62
Koronarreserve 62
Koronarsyndrom, akutes (ACS) 44, 62, 83
Körperschema-Störung 1437
Körperwasser, Verteilung 962

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Kortikosteroide 1341
– inhalative 392
Kortikotropin-Releasing-Hormon 818
Kortisol 818
Kortisolmessung 819
Kortison 818
Kortisonazetat 828
Kostmann-Syndrom 1204
KPE (komplexe physikalische Entstauungstherapie) 337
Krampfadern 318
Kraniopharyngeom 755
Krankheitstheorie, subjektive 1420
Kratzauskultation 601
Kreatinin 869, 955, 957
– bei akutem Nierenversagen 895
– Clearance, Formel 955
– Erhöhung 859
– Quotient Serumkreatinin zu Serumharnstoff 875
Kreatinkinase, bei Myokardinfarkt 88
Kreiserregung 117
Kreiserregungstachykardie 117
Kreislauf, enterohepatischer 656
Kreon 485, 681
Kretinismus 781
Kreuzprobe 1284
Krise
– aplastische 1185
– hämolytische 1185
– hyperkalzämische 797, 978
– thyreotoxische 773
– – Therapie 775
Kristallarthropathie 1355
KRK (kolorektales Karzinom), s. auch kolorektales Karzinom 577
Krossektomie 320
Krukenberg-Tumor 526
Kryoglobulinämie 1400
– essenzielle 943
– Morbus Waldenström 1252
Kryoglobuline, bei Nierenerkrankungen 871
KS (Kaposi-Sarkom) 1118
KSHV (Kaposi-Sarkom-Herpesvirus) 1096
Kugelzellen, erythrozytäre 1186
Kugelzellenanämie 1185
– Fallbeispiel 1187
Kühlschranktest 725
Kumarin 1296
– Derivat 1316
– – Warfarin 1319
– Nekrose 327, 1304, 1320
– Therapie, Überwachung 1296
Kunstherz 114
Kupferablagerungen 623
Kupferstoffwechsel, gestörter 622
Kupffer-Zellen 596
Kuru 1146
Kurzdarmsyndrom 547
KUS (Kompressionsultraschall) 263
Kußmaul-Atmung 368, 461, 698
Kußmaul-Zeichen 161, 164
Kyphoskoliose 454

L

L&H-Zellen 1237
α-L-Iduronidasemangel, Kardiomyopathie 186
L-Thyroxin 753
Lackzunge 1177
LAD (left anterior descending) 32
LADA (late onset autoimmunity diabetes in the adult) 693
Lagerungsprobe nach Ratschow 256
LAH (linksanteriorer Hemiblock) 126
β-Laktam-Antibiotika 1032
Laktasemangel 539
Laktat 243
Laktatazidose 460
Laktatdehydrogenase (LDH) 601
– bei Myokardinfarkt 89
Laktoseintoleranz 549
– Laktosetoleranz-Test 539
Laktose-Toleranztest 539
Laktulose 481, 652, 1469
Lakunen 296
Lambert-Eaton-Syndrom 435
Lamivudin 615, 1033
Langerhans-Inseln 670
Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH) 418, **1264**
Langzeit-Blutdruckmessung 52
Langzeit-EKG 54
Langzeit-pH-Metrie 510
Lanreotid 750
Lansoprazol 522
Lanz-Punkt 586
Laparoskopie, Leber 603
Laryngitis gastrica 364
Laser-Doppler-Fluxmetrie 260
Late-onset-RA 1365
Latex-Agglutinationstest 558
Läuserückfallfieber 1048
Lavage, bronchoalveoläre 357
Laxanzien, im Alter 1469
Laxoberal 481
LCA (Left coronary Artery) 32
LCDD (Light Chain Deposition Disease) 909
LDH (Laktatdehydrogenase) 601
– bei Myokardinfarkt 89
LDHL (Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarmes) 1237
LDL (low density lipoprotein) 720
LDL-Cholesterin 64
– Erhöhung, Therapie 65
– Zielwert 725
LDL/HDL-Cholesterin-Quotient 725
Leber
– Aminosäurenstoffwechsel 597
– Anatomie 595
– Bildgebung, diagnostische 602
– Biotransformation 598
– Diagnostik 600
– Eiweißstoffwechsel 597
– Fettstoffwechsel 597
– Kohlenhydratstoffwechsel 597
– Laparoskopie 603
– Physiologie 597
– Stoffwechselfunktionen 597
Leberabszess, Amöben 1127
Leberazinus 595
Leberenzyme
– Halbwertszeiten (HWZ) 602
– mitochondriale 601
– zytoplasmatische 601
Lebererkrankung
– alkoholische 630
– genetisch bedingte 619
– Hämostasestörungen 1312
– Leitsymptome 598
– schwangerschaftsspezifische 639
Leberfunktionseinschränkung, Testverfahren 602
Leberfunktionsproben 601
Lebergalle 655
Lebergranulome, medikamentöse 635
Leberhämangiom 653
Leberhautzeichen 600, 640
Leberläppchen 595
Leberparenchymschaden, Koagulopathie 1312
Leberparenchymzellen 596
Leberpforte 595
Leberpunktion 603
Leberschaden
– alkoholischer 629
– medikamentöser 634
– nahrungsmittelbedingter 636
Lebersinusoide 595
Lebertransplantation 643
Lebertumoren
– benigne 653
– Differenzialdiagnose 654
– maligne 653
– medikamentöse 636
Lebervenenthrombose 325
Leberverfettung 630
Leberversagen
– akutes, Ursachen 651
– Hämostasestörung 1312
Leberzelladenom 653
Leberzellkarzinom, primäres (HCC) 653
Leberzellverfettung 630
Leberzerfallskoma 636
Leberzirrhose 639
– alkoholische 630, 632
– kardial bedingte 106
– Koagulopathie 1312
– Komplikationen 644
– kryptogene 640
– primär biliäre (PBC) 636
– α_1-Antitrypsinmangel 624
LED (Lupus erythematodes disseminatus) 1375
Leflunomid, bei RA 1364
Left ventricular assist device 114
Legionärskrankheit 1062
Legionella pneumophila 1062
Legionellose 1062
Leichtkettenablagerung 909
Leichtketten-Myelom 1258, 1260
Leinsamen 1469
Leishmaniose 1129
– kutane 1130
– mukokutane 1130
– viszerale 1130
Leitsymptome, Lebererkrankungen 598
Leitungsbahn, akzessorische (AL) 141
Lenalidomid 1220, 1263
Lentigo senilis 1455
Lepirudin 1318
Leptospirose 1063
Lercanidipin 79
Leriche-Syndrom 292
Lesch-Nyhan-Syndrom 733
Leukämie 1221
– akute
– – lymphatische (ALL) 1221, 1231
– – myeloische (AML) 1221, 1224
– – Therapieprinzipien 1222
– – undifferenzierte (AUL) 1221
– chronische
– – lymphatische (CLL) 1247
– – myeloische (CML) 1206
– Induktionstherapie 1222
– myelomonozytäre 1227
– undifferenzierte 1227
Leukämiemarker 1227
Leukapherese 1339
Leukopoese 1154
Leukostasesyndrom 1210
Leukotrienantagonisten 392
Leukozyten 1151, 1153
– Applikation 1350
– Eigenschaften 1153
– Erkrankungen 1201
– Funkton 1153
– Morphologie 1162
– Reifung 1154
– Zahl, Normwerte 1160
– Zylinder 867
Leukozytopenie 1203
Leukozytose 1201
Leukozyturie 865
– sterile 866
Levofloxacin 1032
Levosimendan 110
LH (luteinisierendes Hormon) 739
Libman-Sacks-Endokarditis 174, 1376
Lichtreflexionsrheografie 263
Lidocain 152
Light Chain Deposition Disease 909
Limited Disease 439
Lincosamide 1032
Linezolid 1032
Links-rechts-Shunt 190
– Operationsindikation 192
Linksherzbelastung 191
Linksherzinsuffizienz 99, 105
– Diagnostik 104
– Klinik 104
Linksherzkatheteruntersuchung 60
Linksschenkelblock 126
Linksseitenappendizitis 570
Linksverschiebung 1163
– pathologische 1163
– – CML 1209
– reaktive 1163
Linksversorgungstyp, Herz 32
LIP (lymphoide interstitielle Pneumonie) 419
Lipaseerhöhung 674
Lipid-Speicherkrankheiten, Kardiomyopathie 186
Lipidapherese 990
Lipidsenkende Therapie 64
Lipidsenkung, bei Niereninsuffizienz 960
Lipidstoffwechsel, Störungen 719
Lipidurie 867
Lipödem 338
Lipodystrophia intestinalis, siehe Whipple, Morbus 544

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Lipohypertrophie, dorsozervikale 633
Lipom
– Herz 231
– Leber 653
Lipoprotein (a) 67, 720
Lipoproteinlipase-Mangel, familiärer 721, 723
Lippenbremse 380
Lippenherpes 1096
Liquemin 328
Liquor, Aufbewahrung 1037
Listeria monocytogenes 1065
Listeriose 1065
Lithiumnephropathie 931
Lithocholsäure 656
Litholyse 664
Lithotripsie, mechanische 657
Livedo
– racemosa 253
– reticularis 253
LKM-1 (Antikörper, antimikrosomale gegen Cytochrom P450 II D6) 618
Loa loa 1141, 1143
Loaiasis 1143
Lobärpneumonie, Klinischer Fall 402
Löffler-Endokarditis 174, 185
Löffler-Syndrom 419
Löfgren-Syndrom 417, 1355
Löhlein-Herdnephritis 168
Lone atrial Fibrillation 137
Long Term Non Progressor 1107
Long-QT-Syndrom 148
Looser-Umbauzonen 809
Loperamid 485, 567
LORA (Late-Onset-RA) 1365
Lorazepam 1467
Los Angeles-Klassifikation 496
Losartan, bei Herzinsuffizienz 109
Lovastatin 65, 726
Low-output-Syndrom 104
Low-Risk-Adenokarzinom, Kolon 575
Lown-Ganong-Levine-Syndrom 142
Lp (a) (Lipoprotein a) 720
LPH (linksposteriorer Hemiblock) 126
LPL (Lymphom, lymphoplasmozytisches) 1251
LQT-(Long-QT-)Syndrom 148
LRH (Lungenrundherd) 442
LRHL (Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreiches) 1237
LSB (Linksschenkelblock) 126
Lücke, osmotische 484
Lues 1081
Luftnot 365
Luftsichel, subphrenische 509
Lunge
– Abwehrmechanismen
– – humorale 346
– – zelluläre 347
– Anatomie 341
– Compliance 343
– Dehnbarkeit 343
– Diffusion 344
– Perfusion 344
– Reinigungsmechanismen 346
Lungenabszess 397, 404
Lungenaktinomykose 1046
Lungenasbestose 413
Lungenbiopsie, transthorakale 358
Lungendurchblutung 344
Lungenembolie 422
– Diagnostik 424
– Fibrinolysetherapie 426
– gekreuzte 423
– Heparinisierung 426
– Klinik 423
– orale Antikoagulation 1319
– Risikofaktoren 422
– Therapie 426
– thorakale Angio-CT 425
– Wells-Score 424
Lungenemphysem 376, 382
– operative Therapieoptionen 381
– panlobuläres 382
– zentrilobuläres 382
Lungenerkrankung
– chronisch obstruktive 376
– durch Medikamente 415
– eosinophile 419
– interstitielle 411
– Labordiagnostik 350
– toxische 414
Lungenfibrose 430
– Fluss-Volumen-Diagramm 352
– idiopathische 420
Lungenfunktionsanalyse 351
Lungeninfarkt, hämorrhagischer 423
Lungeninsuffizienz, akute, transfusionsinduzierte (TRALI) 1286
Lungenkapazität, totale (TLC) 351, 353
Lungenkarzinoid 440
Lungenkollaps 443
Lungenlappen 341
– Resektion 439
Lungenmetastasen 441
– kurative Chirurgie 442
Lungenmilzbrand 1046
Lungenödem 429
– alveoläres 179
– Höhenlungenödem 429
– interstitielles 430
– kardiales 429, 431
– neurogenes 430
– nicht kardiales 429
– toxisches 429
Lungenparenchymversagen 369
Lungenpest 1086
Lungenrundherde
– Differenzialdiagnosen 442
– Dignitätskriterien 441
– solitäre 437, 442
Lungenschädigung
– direkte 430
– indirekte 430
Lungensegment 341
– Resektion 439
Lungensportgruppe 380
Lungentuberkulose 404
– Chemoprävention 410
– Chemoprophylaxe 410
– Diagnostik 406
– Klinik 405
– Meldepflicht 410
– Primäraffekt 405
– Primärinfektion 405
– Primärkomplex 405
– Therapie 407
Lungentuberkulose siehe auch Tuberkulose 404
Lungentumoren
– epitheliale 433
– gutartige 433
– mesenchymale 433
Lungenversagen 369
– akutes 430, 432
Lupus erythematodes
– Antikörper 1375
– Diagnostik 1377
– diskoider 1376
– disseminatus 1375
– Klinik 1376
– medikamenteninduzierter 1379
– SLE-Kriterien des American College of Rheumatology 1378
– systemischer 1375
– Therapie 1379
Lupus erythematodes-like-Syndrom 1378
Lupusantikoagulans 1300, 1377
Lupusnephritis 920, 1377
Lupus-Syndrom, neonatales 1380
Luteinisierendes Hormon 739
Lutzner-Zellen 1256
Lyme-Arthritis 1355
Lyme-Borreliose 1048
Lymphadenopathie 1043
Lymphangiom, Leber 653
Lymphangiosis carcinomatosa 441
Lymphgefäßsystem 250
Lymphknotenhyperplasie, angiofollikuläre 1265
Lymphknotensyndrom, mukokutanes 1402
Lymphknotentuberkulose 406
Lymphknotenvergrößerung
– Differenzialdiagnosen 1043
– Differenzialdiagnostik 1240
Lymphödem 336
– primäres 336
– sekundäres 337
Lymphoedema
– praecox 336
– tardum 336
Lymphogranuloma
– inguinale 1054
– venereum 1054
Lymphogranulomatose 1235
Lymphom
– anaplastisches großzelliges (ALCL) 1244
– follikuläres (FL) 1244, 1253
– kleinzelliges lymphozytisches 1247
– lymphoblastisches 1232
– lymphoplasmozytisches (LPL) 1251
– malignes 1235
– Typen 1243
– zentrozytisch-zentroblastisches 1253
Lymphozytäre Kolitis 544
Lymphozyten 1154, 1329
– Normwert 1160
– Typ B 1154
– Typ T 1154
Lymphozytopenie 1205
– absolute 1205
– relative 1205
Lymphozytose 1035, 1203
– absolute 1203
– relative 1203
Lynch-Syndrom 576
Lysetherapie
– bei Myokardinfarkt 91
– Kontraindikationen 94
LZH (Langerhans-Zell-Histiozytose) 1264

M

M-Gradient
– Eiweißelektrophorese 1252
– Plasmozytom 1260
MAC (Membrane Attack Complex) 1331
Macitetan 428
Macrogol 1469
Macula densa 852
Madenwurm 1141
Magen 507
– migrierender Motorkomplex 508
– nervöser 472
– operierter 530
– Syndrom des zu kleinen Magens 534
Magenadenom 529
Magenausgangsstenose 518
Magenbypass 535
Magenfrühkarzinom 524
Magenfundusvarizen 644
Magenkarzinom 524
– Diagnostik 526
– Klinik 526
– Risikoerkrankungen 526
– Therapie 526
– TNM-Klassifikation 525
Magen-Lymphom 528
Magenmotilitätsmessung 510
Magenmotorik 508
Magenpolypen 528
Magenresektion
– metabolische Folgezustände 534
– Verfahren 530
Magensaftsekretion 507
– Analyse 510
Magensäureproduktion 508
Magenschleimhautentzündung siehe Gastritis 510
Magenschutztherapie 523
Magenstumpfkarzinom 533
Magentumoren
– benigne 528
– mesenchymale maligne 528
Magnesium 962, 981
– Aufnahme 981
– Ausscheidung 981
– Regulation 981
– Substitution 982
– Verteilung 981
Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) 658
Magnetresonanztomografie (MRT)
– kardiale 57, 72
– Leber 603
Mahaim-Fasern 142
– EKG 143
Major Histocompatibility Complex (MHC) 1333
Makroalbuminurie 863
Makroangiopathie 273
– diabetische 704
Makrocheilie 469
Makroglobulinämie, Waldenström 1251
α2-Makroglobulin 1294, 1321
Makrohämaturie 864
Makrolide 1032
Makrozyten 1161
Makulopathie, diabetische 700
Mal perforans 703
Malabsorption 540

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Malaria 1131
– Blutausstrich 1134
– Endemiegebiete 1131
– Plasmodien (Entwicklungszyklus)
– Prophylaxe 1135
– quartana 1133
– tertiana 1133
– Toxine 1133
– tropica 1131, 1133
– zerebrale 1133
Malarone 1135
Malassimilationssyndrom 540
– Mangelerscheinungen 541
Maldigestion 540
Malignom, Aids 1118
Mallory-Bodies 630
Mallory-Weiss-Syndrom 501
MALT (Mucosa-associated-lymphoid tissue, mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe) 528, 1254, 1327
MALT-Lymphom 1244, 1254
– primäres gastrointestinales 528
Maltafieber 1050
Mangelernährung, im Alter 1469
Manometrie, anorektale 581
Mantelpneumothorax 443
Mantelzell-Lymphom 1244
MAO (maximal acid output) 510
Marchiafava-Anämie 1187
Marcumar 328, 1296
– Lungenembolie 426
Marfan-Habitus 840
Marfan-Syndrom 279, 1301
Marginalzonen-B-Zell-Lymphom, extranodales des MALT 1254
Mariske 583
Markschwammniere 934
Marschhämoglobinurie 1200
Maschinengeräusch 198
– Differenzialdiagnose 199
Masern 1102
Masernexanthem 1042
Mastozytose 1264
– kutane 1264
– systemische 1264
Mastzell-Leukämie 1264
Matched Related Donor 1280
Matched Unrelated Donor 1280
Maturity onset diabetes of the young (MODY) 694
Maximal acid output (MAO) 510
Maximaler exspiratorischer Fluss (MEF) 352
May-Hegglin-Anomalie 1268
MC (Morbus Crohn) 564
McBurney-Punkt 586
MCH (Hämoglobingehalt, mittlerer korpuskulärer) 1159
MCHC (Hämoglobinkonzentration, mittlere korpuskuläre) 1159
MCHL (Hodgkin-Lymphom, gemischtzelliges) 1237
MCKD (Medullary Cystic Kidney Disease) 935
MCP (Metakarpophalangealgelenk) 1361
MCTD (mixed connective tissue disease) 1390
MCV (Volumen, mittleres korpuskuläres) 1159
MDK (medizinischer Dienst der Krankenkassen) 1460
MDR (Multi-Drug-Resistance) 409
MDRD-Formel 870
MDRD-Studie (Modification of Diet in Renal Disease) 870
MDS (Syndrom, myelodysplastisches) 1217
MEA (multiple endokrine Adenomatose) 838
Meclozin 474
Mediadegeneration, zystische 279
Medianekrose, zystische 279
Mediasklerose 275
Mediastinalemphysem 443, 450
Mediastinalfibrose 449
Mediastinaltumoren 451
Mediastinitis 449
– akute 449
– chronische 449
Medikamente
– antiretrovirale 1033
– hepatotoxische 634
– nephrotoxische 895
Medikamentenidiosynkrasie 634
MEF (maximaler exspiratorischer Fluss) 352
Megakaryoblastenleukämie 1227
Megakolon 840
– nicht toxisches 588
– toxisches 563
Megaloblast 1177
Megalozyt 1161, 1177
Megaösophagus 491
Mehrschicht-CT, kardiale 73
Meläna 486, 590
MELD-Score 643
Meldepflicht 1038
– Infektionskrankheiten und Erregernachweis 1038
Melkersson-Rosenthal-Syndrom 469
Melperon 1467
Membran
– hyaline 430
– semipermeable 983
Membrane Inhibitor of reactive Lysis (MIRL) 1187
MEN (multiple endokrine Neoplasie) 688, 838
MEN 2a 834
MEN-Gen 839
Mendel-Mantoux-Tuberkulintest 406
Mendelson-Syndrom 403
Ménétrier, Morbus 515
Menghini-Technik (Leberpunktion) 603
Menin-Gen 839
Meningeosis leucaemica 1232
Meningismus 1066
Meningitis 1065
– aseptische 1088
– Liquorbefunde 1067
– tuberculosa 406
Meningoenzephalitis 1065, 1103
Meningokokken 1066
– Impfung 1068
– Meningitis 1065
Mennell-Griff 1370
Menopausengonadotropin, humanes 753
Mepolizumab 392
Mercaptopurin, CED 567
Meropenem 1032
Merseburger-Trias 773
Mesalazin 567
Mesenterialarterieninfarkt
– akuter 552
– non okklusiver 554
Mesenterialvenenthrombose 325, 554
Mesenterikografie 539
Metabolische Kompensation 458
Metabolisches Syndrom 693
Metajodbenzylguanidin 835
Metallkugeltest 581
Metanephrin 835
Metaplasie, intestinale 512, 517
Metformin 706
Methacholin 353
Methacholintest 390
Methämoglobinämie 42
Methicillinresistenter Staphylococcus aureus 245
Methimazol 772
Methotrexat
– bei RA 1363
– CED 567
Methylprednisolon 819
Metoclopramid 474
Metoprolol 77, 152, 1021
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
– beim akuten Koronarsyndrom 92
Metronidazol 522, 1032, 1128
– CED 567
– pseudomembranöse Kolitis 560
Mexiletin 152
MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) 1260
MHC 1348
MHC (Major Histocompatibility Complex 1333
Mi-2-Antikörper 1375
MIBG (^{131}Jod-Metajodbenzylguanidin) 835
Micafungin 1033
Micral-Test 863
Miglitol 709
Mikroalbuminurie 701, 863
Mikroangiopathie 273
– diabetische 700
– thrombotische (TMA) 1273
– tumorthrombotische 441
α_1-Mikroglobulin, im Urin 858
– Urinmarkerproteine 864
Mikrohämaturie 864
Mikrosphärozyten 1186
Mikrostomie 1382
Mikrozyten 1161
Milchglastrübung 363, 412
Miliartuberkulose 406
Milrinon, bei Herzinsuffizienz 110, 112
Milz
– Erkrankungen 1277
– vergrößerte 1277
Milzbrand 1046
Milzbrandkarbunkel 1046
Milzruptur 1279
– zweizeitige 1279
Milzvenenthrombose 325
Milzverlust 1279
Minderwuchs
– hypophysärer 751
– renaler 800
Mineralokortikoide 818
Mini Nutritional Assessment 1470
Minimal Residual Disease (MRD) 1234
Minimal surgery 567
Minimal-Change-Glomerulopathie 906
Mini-Mental-Status 1457
Minirin 758
Minitransplantation 1282, 1350
Minocyclin 1032
Minortest 1284
Minoxidil 1019
Mirizzi-Syndrom 662
MIRL (Membrane Inhibitor of reactive Lysis) 1187
Mirtazapin 1427, 1468
Mischkollagenosen 1390
Mitralinsuffizienz 215
– Auskultation 217
– Klappenrekonstruktion 219
– Klinik 217
– nach Myokardinfarkt 85, 98
– relative 105
– Therapie 219
Mitralklappenersatz, bei Mitralstenose 222
Mitralklappenfehler, angeborener 205
Mitralklappenprolaps 216
Mitralklappenrekonstruktion, bei Mitralinsuffizienz 219
Mitralöffnungston 221
Mitralstenose 220
– Auskultation 221
– Ballonmitralvalvuloplastie 222
– Klappenersatz 222
– Klinik 220
– Kommissurotomie 222
Mittelmeerfieber 1050
– familiäres (FMF) 1410
MM (Myelom, multiples) 1257
MMS (Mini-Mental-Status) 1457
Mobilitätseinschränkung 1462
Mobitz I, AV-Block 125
Mobitz II, AV-Block 125
Möbius-Zeichen 777
Moclobemid 1427
MODY (maturity onset diabetes of the young) 694
Molsidomin 78
Monarthritis 1356
Mönckeberg-Sklerose 275
Monoblast 1154
Monoblastenleukämie 1227
Monoklonalität 1338
Mononeuropathie, diabetische 702
Mononucleosis infectiosa 1099
Monozyten 1154
– Normwert 1160
Monozytopoese 1154
Monozytose 1202
Montelukast 392
Morbilli 1102
Morbus
– Addison 827
– – iatrogener 836
– Alzheimer 1464
– Bang 1050
– Basedow 773
– Bechterew 1369
– Behçet 1408
– Berger 912
– Biermer 1176
– Boeck 416
– Buerger 301
– Crohn, s. Crohn, Morbus 561

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

– Cushing, s. Cushing, Morbus 821
– Fabry, Kardiomyopathie 186
– Fahr 805
– Felty 1365
– Forrestier 1370
– Gaucher, Kardiomyopathie 186
– Gilbert-Meulengracht 599
– Günther 625
– Hodgkin 1235
– – Therapieschema 1242
– Horton 1404
– Hurler, Kardiomyopathie 186
– Kahler 1257
– Koch 404
– Ménétrier 515
– Moschcowitz 1273
– Ormond 306
– Osler-Weber-Rendu 1302
– Paget 816
– – Bildgebung 794
– Pompe, Kardiomyopathie 186
– Shulman 1411
– Uhl 187
– Vasquez-Osler 1210
– von Willebrand-Jürgens
– Waldenström 1251, 1261
– – Vasopathie 1302
– Wegener, Nierenbeteiligung 942
– Weil 1064
– Werlhof 1270
– Whipple 544
– – Klinischer Fall 545
– Wilson 622
Morgagni-Hernie 453
Morphea 1384
Morphiumsulfat, beim akuten Koronarsyndrom 92
Moschcowitz, Morbus 1273
MÖT (Mitralöffnungston) 221
Motilitätstest, nach Tinetti 1457
Motilium 474
Motorkomplex, migrierender 508
MOTT (mycobacteria other than tuberculosis) 410
Moxifloxacin 1032
MPA (mikroskopische Polyangiitis) 942, 1396
MPL-Exon10-Mutation 1216
MPN (Neoplasien, myeloproliferative) 1205
MPS (Phagozytensystem, monozytäres) 1153
MPS (Syndrom, myeloproliferatives) 1205
MR-Angiografie (MRA) 260
MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie) 658
MRD (Minimal Residual Disease) 1234
MRSA (Staphylococcus aureus, multiresistenter) 1076
MSCT (Multislice-CT) 73
MTC (medulläres Schilddrüsenkarzinom) 790
MTP (Metatarsophalangealgelenk) 1361
Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT, Mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe) 528, 1254
Mukokutanes Lymphknotensyndrom 1402
Mukoviszidose 385
– Pankreatitis, chronische 678
Mukoziliäre Clearance 346, 376
Multi-Drug-Resistance 409
Multiglanduläre Autoimmunatrophien 841
Multiple endokrine Adenomatose 838
Multiple endokrine Neoplasie 838
– Typ 1 838
– Typ 2 840
– Typ 2a 840
– Typ 2b 840
Multislice-CT 73
Mundgeruch 470, 490
Mundsoor 1125
Mundtrockenheit 469
Murexidprobe 735
Murphy-Zeichen 660
MUSE-Klassifikation 496
Muskelpumpe 315
Muskelrelaxation, progressive 1426
Myastenia gravis, Thymom 452
Mycobacterium
– africanum 404
– avium intracellulare 410
– bovis 404
– chelonae 410
– kansasii 410
– tuberculosis 404
Mycobacterium-tuberculosis-Komplex 404
Mycosis fungoides 1256
Myelinolyse, pontine 970
Myeloblast 1154
Myeloblastenleukämie 1227
Myelofibrose
– chronische idiopathische 1215
– primäre (PM) 1206, 1215
Myelom
– asekretorisches 1258
– multiples (MM) **1257**, 1261
Myelomniere 935
Myelose, funikuläre 513, 1176
MYH9-Makrothrombozytopenie 1268
Mykobakteriose, nicht tuberkulöse 410
– Aids 1117
Mycoplasma pneumoniae 1069
Mykoplasmen-Infektionen 1069
– urogenitale 1070
Mykoplasmenpneumonie 1069
Mykose 1123
– perianale 487
Mykotoxine 636
Myoglobinurie 858
Myokard
– Biopsie 60, 108
– hybernating myocardium 62
– Hypertrophie 103
– im Winterschlaf 62
Myokardinfarkt 83
– Diagnostik 84
– EKG 85
– Klinik 84
– Komplikationen 96
– Labor 88
– perkutane Koronarintervention 92
– präklinische Therapie 91
– präklinische Thrombolyse 91
– rechtsventrikulärer 87
– Sekundärprophylaxe 96
– stationäre Therapie 92
– Thrombolyse 92
Myokardischämie 61
Myokarditis 187
– Dallas-Klassifikation 188
Myokardszintigrafie 58, 72
Myopathie
– immunvermittelte 1386
– nekrotisierende autoimmune 1375, 1386
Myosinantikörper, bei Myokarditis 189
Myxödem 47, 781
– Herz 781
– Koma 781
– – Therapie 783
– prätibiales 773
Myxom, Herz 229

N

N-terminales pro-BNP, bei Aortenstenose 212, 215
Nachlast 35, 37
Nackensteifigkeit 1066
Nadelstichverletzung 1029
Nadroparin 328, 1317
NAFL (Fettleber, nichtalkoholische) 632
Naftidrofuryl 288
Nagelpsoriasis 1372
Nahrungsbedarf, im Alter 1470
Nahrungsmittel
– Allergene 387
– hepatotoxische 636
– Allergene 387
– Intoleranz
– – funktionelle 548
– – Nahrungsmittelallergie 548
– – spezifische 548
– – unspezifische 548
Naloxon 1441
Narkolepsie 373
NASH (Fettleberhepatitis, nichtalkoholische) 632
NAST (Nierenarterienstenose) 300
Nateglinid 708
Natrium 962, 964, 967
– Aufnahme 967
– Ausscheidung 967
– – fraktionelle 896
– bei chronischer Niereninsuffizienz 956
– Konzentration, Plasma 963, 965
– Regulation 967
– Verteilung 967
Natriumaurothiomalat 1363
Natriumpicosulfat 481
Natural Killer-(NK-)Zellen 1154
Navoban 474
Near fatal asthma 394
Nebengeräusch 350
– Atmung 350
Nebennierenrindenadenom 824, 826
Nebennierenrindenhormone 818
Nebennierenrindenhyperplasie 821, 826
Nebennierenrindeninsuffizienz 827
– akute 829
– primäre 827
– sekundäre 828
– tertiäre 828
Nebennierenrindenkarzinom 824
Nebennierenrindentumor, kortisolbildender 822
Nebenschilddrüse
– Adenom 796, 798
– Hyperplasie 796
– Tumor, Lokalisationsdiagnostik 798
Nebivolol 77
Necator americanus 1141
Neisseria gonorrhoeae 1061
Nelson-Syndrom 823, 825
Nematoden 1138
– Infektionen 1141
Neoplasie
– intraduktale papillär muzinöse (IDPMN) 688
– multiple endokrine (MEN) 688
– myeloproliferative (MPN) 1205
– Pankreas 688
Nephelometrie 863
Nephritis
– Anti-GBM-Nephritis 943
– IgA-Nephritis 912
– interstitielle 882, 895, 929, 941
– – akute 926,
– joggers´ nephritis 857
– Lupusnephritis 920
– tubulointerstitielle 926
Nephritisches Sediment **880**, 901
Nephritisches Syndrom 880, 912, 916
Nephroblastom 996
Nephrologische Diagnostik 861
Nephron 846
Nephronophthise 935
Nephropathie
– diabetische 701, 902
– hyperkalzämische 940
– hypertensive 1010
– IgA-Nephropathie 912
– membranöse 904
– obstruktive 898
Nephrotisches Sediment 878, 881, 901
Nephrotisches Syndrom 878, 880, 901, 916
Nephrotoxine 890
NERD (non-erosive reflux disease) 496
Nervensystem, Altersveränderungen 1455
Nervenwurzelkompressionssyndrom 266
NET (neuroendokriner Tumor) 549
Neugeborenenkonjunktivitis 1054
Neurasthenie 1433
Neurofibromatose von Recklinghausen 834
Neuroglukopenie 686
Neuroleptika
– Erbrechen 474
– geriatrische Patienten 1458
– hochpotente 1467
– niederpotente 1467
Neurome 840
Neuronenspezifische Enolase (NSE) 437
Neuropathie
– autonome 837
– – diabetische 702
– diabetische 702
– periphere ischämische 286
– symmetrische motorische 702

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Neurosyphilis 1082
Neurotensin 686
Neurozystizerkose 1139
Neutropenie 1203
Neutrophilie 1202
Nexium 522
NHL (Non-Hodgkin-Lymphom) 1119, 1235, 1243
Nicht invasive Beatmung (NIV) 381
Nichthypoglykämie 718
Niederdrucksystem 249, 251
Niedervoltage 161
Niere 845
– autonome Innervation 856
– Duplexsonografie 872
– Gefäßversorgung 847
– Hauptfunktionen 846
– in der Schwangerschaft 946
Nierenarterie
– akuter Verschluss 299
– Cholesterinembolie 950
– Embolisation 999
– Farbduplexsonografie 1014
– Thrombose 950
– Verschluss 950
Nierenarterienstenose 300, 889
– arteriosklerotische 1005
– perkutane transfemorale Angioplastie 873
Nierenarteriografie 873
Nierenbeteiligung, bei Gefäßerkrankungen 942
Nierenbiopsie 874
Nierenerkrankung
– Abklärung 875
– interstitielle 925
– intrinsische 875
– Koagulopathie 1313
– polyzystische 932
Nierenersatzverfahren 983
Nierenfunktion
– Altersveränderungen 1455
– Einschätzung 859
– Versagen, akutes, Klassifikation 877
Niereninsuffizienz
– antihypertensive Therapie 960
– bei Herzinsuffizienz 889
– chronische 885, 954, 956, 959
– – Stadieneinteilung 957
– Diagnostik 860
– Koagulopathie 1313
– terminale 883, 954
Nierenlager, Schmerzen 857
Nierenrindennekrose 952
Nierenschmerzen 857
Nierenschwelle, Glukose 696, 866
Nierensonografie 871, 873
Nierentransplantation 990
– Immunsuppression 992
– Komplikationen 993
– Kontraindikationen 990
– Organabstoßung 994
Nierentumoren 996
Nierenvenenthrombose 325, 950
Nierenversagen
– akutes (ANV) 877, 886, **893**, 898
– bei nephrotischem Syndrom 889
– polyurische Erholungsphase 851
– postrenales 887, **892**, 897
– prärenales 887, 894
– renales 887, **890**, 894
Nierenzellkarzinom 996
– Diagnostik 997
– Klinik 996
– paraneoplastische Symptome 997
– Prognose 999
– Therapie 999
Nierenzysten 932
– multiple 935
– solitäre 935
Nifedipin 79
Nikotinsäure 65, 727
– Derivate 727
– Präparate 65
Nilotinib 1209
Nintendanib 421
NIPD (nächtliche intermittierende Peritonealdialyse) 987
Nitrate 78
– antianginöse Therapie 94
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
– beim akuten Koronarsyndrom 92
Nitrattoleranz 78
Nitroimidazole 1032
Nitroprussid 1021
Nitroprussid-Na 836
– bei Herzinsuffizienz 109, 111
Nitroureasen, Nephrotoxizität 931
NIV (nichtinvasive Beatmung) 381
Nivolumab 1240
NK-(Natural Killer-)Zellen 1154
NMH (niedermolekulares Heparin) 1317
NNM (Nebennierenmark) 833
NNR (Nebennierenrinde) 818
NNRTI (nicht nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) 1120
No-Touch-Technik 578
– beim Phäochromozytom 836
NOMI 554
Non small cell lung cancer (NSCLC) 434
Non-CF-Bronchiektasen 383
Non-Compaction-Kardiomyopathie 187
Non-Dipper 1012
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) 1235, 1243
– Aids 1119
– disseminierts, leukämisches 1244
– Fallbeispiel 1247
– hochmalignes, aggressives 1244
– niedrigmalignes, indolentes 1244
– primäres
– – extranodales 1244
– – nodales 1244
Noradrenalin 102, 833
Normal-Dipper 1012
Normaldruckhydrozephalus 1464
Normalgewicht 729
Normalinsulin 711
Normetanephrin 835
Normoblast 1152
Normosang 628
Normozyten 1161
Norovirus-Infektion 1103
NPH (Nephronophthise) 935
NPH (Neutral Protein Hagedorn) 711
NPH (Normaldruckhydrozephalus) 1464
NPH-Insulin 711
NRTI (nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) 1120
NSAID, akute interstitielle Nephritis 927
NSAR, bei RA 1363
NSCLC (non small cell lung cancer) 434
NSE (neuronenspezifische Enolase) 437
NSHL (Hodgkin-Lymphom, nodulär sklerosierendes) 1237
NSIP (nicht spezifische interstitielle Pneumonie) 419
NSTEMI 83
– EKG-Veränderungen 86
– Therapie 94
NTM (nicht tuberkulöse Mykobakteriose) 1117
NTX (Nierentransplantation) 990
Nüchternglukose, abnorme 696
Nüchternhypoglykämie 686, 717
Nüchternschmerz 517
NUD (nicht ulzeröse Dyspepsie) 472
Nukleosid-Analoga 1033
– Therapie (Hepatitis, chronische) 614
Nukleotid-Analoga 1033
Nussknacker-Ösophagus 494
NYHA (New York Heart Association) 105
– Klassifikation 106
Nystatin 1033

O

Obesitas-Hypoventilation 368
Obesitas-Hypoventilation-Syndrom 373
Obinutuzumab 1250, 1254
Obstipation 479
– im Alter 1469
– Ursachen 480
Obstruktion
– bronchiale 389
– postrenale 883
Obstruktionsileus 587
Occluder 195
OCT (optische Kohärenztomografie) 75
Octreotid 485, 551, 750
– Szintigrafie 835
– – Insulinom 686
Ödem 46
– beidseitiges 46
– einseitiges 46
– generalisiertes 47
– hereditäres angioneurotisches 1332
– lokalisiertes 47
Odynophagie 471
Ofatumumab 1250
ÖGD (Ösophagogastroduodenoskopie) 490
Ogilvie-Syndrom 588
oGTT (oraler Glukosetoleranztest) 696
Oligoarthritis 1356
– frühkindliche (Typ I) 1365
– spätkindliche (Typ II) 1365
Oligurie 862
Olumiant 1364
Omeprazol 522
Onchocerca 1143
– volvulus 1141
Onchozerkiasis 1143
Onchozerkom 1143
Ondansetron 474
OPD (operationalisierte psychodynamische Diagnostik) 1421
Opioide
– geriatrische Patienten 1458
– Vergiftung 366
Opisthotonus 1066
OPSI (over-whelming post splenectomy infection) 1279, 1342
Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) 696
Orbitopathie
– endokrine 773, 776
– maligne 777
Orciprenalin, bei Bradykardie 133
Organischämie 282
Organspende 1349
Organ-Transplantation 1348
Organtuberkulose 405
Orientbeule 1130
Orificium urethrae, gerötetes 1062
Orlistat 731
Ornithose 1053
Oroya-Fieber 1048
Orthodeoxie 650
Orthopnoe 42, 365
Orthostasetest 827
– Noradrenalinbestimmung 837
Osalazin 567
Oseltamivir 1033
Osler-Knötchen 169
Osler-Weber-Rendu, Morbus 1302
Osmolalität
– Plasma 963
– Störungen 965
Osmoregulation 964
Osmotische Lücke 484
Osmotischer Druck 963
Ösophageale Clearance 490
Ösophagoskopie 490
Ösophagus 489
– atonischer 492
– hyperkontraktiler 494
Ösophagus-pH-Metrie 491
Ösophagusbreipassage 490
Ösophagusdivertikel 502
Ösophaguskarzinom 503
– Diagnostik 505
– Klinik 504
– operative Therapie 505
– Palliativmaßnahmen 505
Ösophagusmanometrie 491
Ösophagusneoplasie, DD Achalasie 492
Ösophagusruptur 501
Ösophagusspasmus, diffuser idiopathischer 494
Ösophagusvarizen 644
– Blutung 644
Ostac 978
Osteoarthropathie, hypertrophische 435
Osteodensitometrie 795
Osteodystrophia deformans 816
Osteoklastär-zystischer Pseudotumor 796

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Osteomalazie 808
– bei rsHPT 800
Osteomyelofibrose 1215
Osteomyelosklerose 1215
Osteopathie, renale 800, 956, 958
Osteoporose 810
– DEXA-Messung 813
– Frakturprophylaxe 1463
– juvenile 811
– Knochendichtemessung 795
– Labordiagnostik, Differenzialdiagnosen 813
– medikamentöse Therapie 815
– postmenopausale 811
– primäre 811
– sekundäre 811
– Stadieneinteilung 813
Ostitis deformans 816
Ostitis fibrosa generalisata cystica von Recklinghausen 796
Ostium-primum-Defekt 192
Ostium-secundum-Defekt 192
Östron 818
Oszillografie, bei Raynaud-Syndrom 303
OTDS (organic toxic dust syndrome) 413
Ott-Zeichen 1370
Outlet obstruction 539
Ovalozytose 1187
Overlap-Syndrom 1390
Overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) 1279, 1342
Oxalatstein 546
Oxazolidinone 1032
Oxygenierung, extrakorporale 432
Oxytocin 739
Oxyuris 1141

P

p-ANCA 871
– Colitis ulcerosa 565
p-mitrale, EKG 222
PA (Plasminogenaktivator) 1293
PA (Pulmonalarteriendruck) 106
Pachydermie (Nasenrücken) 626
Packungsjahre 348
Packyear 348
PAF (plättchenaktivierender Faktor) 243
Paget, Morbus 816
– Bildgebung 794
Paget-von-Schroetter-Syndrom 1314
PAI (Plasminogenaktivator-Inhibitor) 1294
Palpation, Leber 601
Palpitation 49
Pamidronat 978
PAN (Panarteriitis nodosa) 943
Panarteriitis nodosa (PAN) 943
– klassische 1401
Panbronchiolitis 386
Pancoast-Tumor 435
Pancreas
– anulare 669
– divisum 669
Pandemie 1027
Panenzephalitis, subakute sklerosierende (SSPE) 1103
Panhypopituitarismus 751
Panikstörung 1431, 1434
Pankreas
– Anatomie 669
– Bildgebung 670
– Erkrankungen 672
– Funktionsdiagnostik 671
Pankreasabszess 673
Pankreasamylaseerhöhung 674
Pankreasanomalien 669
Pankreasapoplexie 672
Pankreasenzyme 670
– Substitution 681
Pankreasfibrose, zystische 678
Pankreasfunktion, exokrine 672
Pankreasheterotopie 529
Pankreasinsuffizienz
– exokrine 540
– relative 534
Pankreaskarzinoid 687
Pankreaskarzinom 683
Pankreaskopfkarzinom 668
– ERCP-Befund 684
Pankreaspseudozyste 673, 678, 682
Pankreastumoren 682
– hormonell aktive 685
– zystische 688
Pankreasverkalkung 680
Pankreatikografie, endoskopisch-retrograde (ERP) 657
Pankreatin 681
Pankreatitis
– akute 672
– – Prognoseparameter 675
– autoimmune 678
– biliäre 675
– chronische 678
– hämorrhagisch-nekrotisierende 672
– nekrotisierende 675
Panmyelopathie 1182
Panmyelophthise 1182
Pannikulitis 1412
Pannus 1361
Pantoprazol 522
Panzerherz 164
Panzytrat 485, 681
PAP (Lungenarteriendruck) 422
PAP (positive airway pressure) 371
PAP-Beatmung 371
Papilläres Fibroelastom 229
Papillotomie, endoskopische 657
Pappenheim-Körperchen 1161
Paracetamol, geriatrische Patienten 1458
Paradoxe Zwerchfellbeweglichkeit 453
Paraffinöl 481
Paragangliom, Phäochromozytom 833
Paragranulom, noduläres 1242
Paraneoplastisches Syndrom 435
Paraösophagealhernie 500
Parasitosen 1126
Parasympatholytika, bei Bradykardie 133
Parasystolie 134
Parathormon 793
– PTH 855
Paratyphus 1082
– Infektionen 1084
Parazentese 649
Pardée-Q 86
Parenchymzellen, hepatische 596
Parietalzell-Antikörper 513
Parotitis, eitrige 1077
Paroxetin 1427
Partiell reversibles ischämisch neurologisches Defizit (PRIND) 296
PAS (polyglanduläre Autoimmun-Syndrome) 841
Paspertin 474
Passivimpfung, Hepatitis, Typ B 609
PAT (perkutane Aspirationsthrombektomie) 289
Pathergie-Test 1408
Patient-Arzt-Interaktion 1419
Patientenverfügung 1461
Patientenwille, mutmaßlicher 1461
Pautrier-Abszess 1256
PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) 284
PBC (Leberzirrhose, primär biliäre) 636
PBMV (perkutane Ballonmitralvalvuloplastie) 222
PBSCT (Blutstammzell-Transplantation, periphere) 1280
PC (Pulmonalkapillardruck) 106
PCI (perkutane Koronarintervention) 80, 92
PCP (Pentachlorphenol) 636
PcP (Pneumocystis-jirovecii -Pneumonie) 402, 1114
PCR (Polymerase-Kettenreaktion) 1036
PCSK9-Inhibitor 65, 727
PCT (Porphyria cutanea tarda) 629
PCWP 244
PDA (persistierender Ductus arteriosus Botalli) 197
Peak bone mass 811, 813
Peak exspiratory flow (PEF) 352
Peak Flow 352
Pectus excavatum 454
PEEP (positiver endexspiratorischer Beatmungsdruck) 432
PEF (peak exspiratory flow) 352
PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) 506
Pegvisomant 750
Peitschenwurm 1141
Pel-Ebstein-Fieber 1238
Pelger-Huët-Kernanomalien 1162, 1218
Pembrolizumab 1240
Penicillin 167, 1032
Pentachlorphenol (PCP) 636
Pentagastrin-Simulationstest 510
Pentaerythrityltetranitrat 78
Pentostatin 1253
Penumbra 297
PEP (Postexpositionsprophylaxe), HIV-Infektion 1108
Peptid, zyklisch zitrulliniertes (CCP) 1360
Perchlorat 772
Peremesin 474
Perforation
– freie 518
– gedeckte 518
Perforationsschmerz 477
Perforine 1329
Perianalthrombose 583
Periaortitis chronica 306
Periarteriitis nodosa 1401
Pericarditis epistenocardica 98
Peridivertikulitis 570
Perikardektomie 164
Perikarderguss **160**, 164
Perikardfensterung 164
Perikarditis 160
– akute 87, 160
– chronische 160
– – konstriktive 164
– rheumatoide 166
Perikardpunktion 60, 163
Perikardtamponade 163
Perikardzysten 165
Perimetrie 741
Perimyokarditis, EKG 87
Periphere arterielle Verschlusskrankheit 284
– Diagnostik 287
– Klinik 285
– Lokalisation 286
– Stadieneinteilung nach Fontaine 285
– Stadieneinteilung nach Rutherford 285
– Therapie 288
Peritonealdialyse 984, 986
Peritonitis 479
– diffuse 585
– generalisierte 479
– lokalisierte 479
– spontan bakterielle (SBP) 647
Perkussion
– Leber 601
– Lunge 349
Perniziosa 513, 1176
– Fallbeispiel 1179
Persönlichkeitstheorie, psychodynamische 1418
Pest 1086
– septische 1084
PET (Positronenemissionstomografie) 58
Petechien 641, 1067, 1266, 1295
– Unterschenkelexanthem (Dengue-Fieber) 1091
Pethidin 293
Peutz-Jeghers-Syndrom 573
PFA (Platelet Function Analyser) 1298
Pfeiffer-Drüsenfieber 1099
Pflastersteinrelief 561
Pflege, geriatrische 1456
Pflegebedürftigkeit 1460
Pflegegrade 1460
Pflegeversicherungsrecht 1460
Pfortaderhochdruck 644
Pfortaderthrombose 325
Pfötchenstellung 976
PGI (polyglanduläre Insuffizienz 841
PH (pulmonale Hypertonie) 422, 427
Phagozyt 1331
Phagozytensystem, monozytäres (MPS) 1153
Phalloidin 636
Phäochromoblastom, malignes 836
Phäochromozytom 840
– Differenzialdiagnose 836
– malignes 836
Phenacetinniere 929
Phenothiazine 474
Phenoxybenzamin 836
Phenprocoumon 327, 1319
– Lungenembolie 426
Philadelphia-Chromosom 1206
Philadelphia-Translokation 1231
Phlebodynamometrie 263

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

Phlebothrombose 266, 321
– Antikoagulation 327
– Klinik 325
– Rekanalisationstherapie 329
– Risikofaktoren 322
– Schwangerschaft 328
– Sonografie 263
Phlegmasia coerulea dolens 266, 330
Phobie 1431
Phonokardiografie 59
Phosphat 792, 962, 979
– Aufnahme 979
– Ausscheidung 979
– bei chronischer Niereninsuffizienz 956
– Regulation 979
– Substitution 980
– Verteilung 979
Phosphatase
– alkalische794
– tartratresistente saure 1252
Phosphatbinder 981
Phosphatdiabetes 809
Phosphodiesterase-5-Inhibitor 428
– bei Herzinsuffizienz 110, 112
pHPT (primärer Hyperparathyreoidismus) 795, **839**
Phytobezoarbildung 532
PI (Protease-Inhibitoren) 1120
α1-PI-Mangel (α1-Proteaseinhibitor-Mangel) 382
Pickwick-Syndrom 368, 373
Pierre-Marie-Bamberger-Krankheit 435
Pigmentfleckenpolypose 573
Pigmentsteine 662
– schwarze 663
Pigmentzirrhose 620
Pilokarpin-Iontophorese-Schweißtest 385
Pilzinfektionen 1123
Pilzpneumonie 403
Pilztoxine 636
Pink Puffer 378
Pioglitazon 709
PIP (proximales Interphalangealgelenk) 1361
Pipamperon 1467
Pirfenidon 421
PIT-Zellen 596
PJRT (permanente junktionale Reentry-Tachykardie) 142
Plaque 62
– atherosklerotische 274
– Mycosis fungoides 1256
Plasmaaustausch 989
Plasmafiltration 989
Plasmainsulin 697
– Bestimmung 697
Plasmaosmolalität 963
Plasmapherese 989
Plasmaseparation 989
Plasmathrombinzeit (PTZ) 1296
Plasmazelle 1155, **1329**
Plasmazell-Leukämie 1258, 1264
Plasmazelltumor 1257
Plasminogenaktivator 1293
– Inhibitoren 1294, 1321
Plasmodium falciparum 1131
Plasmozytom 1257
– Fallbeispiel 1263
– Skelettszintigrafie 795
– solitäres 1258, 1261, 1264
Platelet Function Analyser 1298
Plättchenaktivierender Faktor 243
Plavix 288
Plazentalaktogen, humanes (HPL) 715
Pleconaril 189
Plethora 1211
Pleura-Laktatdehydrogenase (Pleura-LDH) 446
Pleura-pH-Wert 447
Pleura-Totalprotein (Pleura-TP) 446
Pleuraasbestose 413
Pleurabiopsie 447
Pleuraempyem 397, **447**
Pleuraerguss 445
– Exsudat 445
– Fibrinolyse 447
– Hämatothorax 446
– hämorrhagischer 446
– maligner 447
– parapneumonischer 397, 447
– Transsudat 445
Pleurakarzinose 441
Pleuramesotheliom 447
Pleurapumpe 342
Pleurapunktion 358, 445
– diagnostische 359, 446
Pleuraraum 342
Pleuraverschluss, Pleuradränage 445
Pleuritis tuberculosa 405
Pleurodese 447
Pleurodynie 1088
Plexus cardiacus 32
Plummer-Vinson-Syndrom 471, 1173
Pluriglanduläre Syndrome 838
PM (Polymyositis) 1386
PM (Myelofibrose, primäre) 1206, 1215
PM-Scl-Antikörper 1375
PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) 1118
PMR (Polymyalgia rheumatica) 1404
PMR (progressive Muskelrelaxation) 1426
PMT (perkutane mechanische Thrombektomie) 289
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP) 402, 1114
Pneumokokken 396, 1066
– Meningitis 1065
– Pneumonie 396
– Schutzimpfung 379, 401, 1068
Pneumokoniose 413
Pneumonie 395
– akute interstitielle (AIP) 419
– ambulant erworbene 395
– Antibiotikatherapie 399
– Aspergillus-Pneumonie 404
– bakterielle 397
– bei Immunschwäche 402
– Candida-Pneumonie 403
– CRB-65-Score 397
– CURB-Score 397
– des beatmeten Patienten 395
– desquamative interstitielle 419
– Diagnostik 397
– eosinophile 419
– interstitielle 396
– karnifizierende 397
– Klinischer Fall 402
– kryptogen organisierende 419
– lymphoide interstitielle (LIP) 419
– nicht spezifische interstitielle 419
– nosokomiale 395
– Pilzpneumonie 403
– Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie 402
– Pneumokokkenpneumonie 396
– poststenotische 403
– Retentionspneumonie 435
– Therapie 399
– tuberkulöse 405
Pneumonitis, idiopathische interstitielle 419
Pneumothorax 443
– geschlossener 443
– offener 443
– traumatischer 443
Pneumozyt 342
PNH (Hämoglobinurie, paroxysmale nächtliche) 1187
Podozyten 848
Podozytopathien 906
POEMS-Syndrom 1264
Poikilozytose 1161, 1173
Poliomyelitis 1089
– abortive 1089
Polyangiitis, mikroskopische 415, 942, 1396
Polyarteriitis 942
Polyarthritis 1356
Polychondritis, rezidivierende 1413
Polychromasie 1161
Polycystin 932
Polycythaemia vera (PV) 1169, 1206, **1210**
Polydipsie 757
– primäre 970
– psychogene 758
Polyene 1033
Polyglanduläre Autoimmuninsuffizienz 841
Polyglanduläre Insuffizienz 841
Polyglobulie 1168
– familiäre (kongenitale) 1169
– primäre 1169
– relative 1169
– sekundäre 1169
Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 1036
Polymyalgia rheumatica 1404
Polymyositis 1386
– Antikörper 1375
– Differenzialdiagnosen 1389
Polyneuropathie 266
– diabetische 265
– symmetrische sensomotorische 702
Polyp 572
– hyperplastischer 573
– juveniler 573
Polypektomie
– endoskopische, Kolon 575
– Kolon 574
Polypeptid, vasoaktives intestinales = VIP 687
Polyposis 572
– coli 572
– familiäre adenomatöse (FAP) 573
– – Früherkennungsuntersuchung 579
– juvenile 573
– nasi 387
Polyposis
Polyposis
– Syndrome
– – hamartomatöse 574
– – intestinale 573
Polysaccharid-Speicherkrankheiten, Kardiomyopathie 186
Polysomnografie 372
Polyurie, ADH-refraktäre 796
Polyvinylchlorid (PVC) 636
Polyzystische Nierenerkrankung 932
Polyzythämie 1168
– primäre 1210
Pomalidomid 1263
Pompe, Morbus, Kardiomyopathie 186
Ponatinib 1209
Pontiac-Fieber 1062
Pontine Myelinolyse 970
Popcorn-Zellen 1237
Poplitea-Aneurysma 307
Popliteal Entrapment-Syndrom 276
Porphobilinogen(PBG), erhöhtes 627
Porphyria
– cutanea tarda (PCT) 625, **628**
– erythropoetica congenita (CEP) 626
– variegata 625
Porphyrie 625
– akute intermittierende (AIP) 626
– chronisch hepatische 625
– erythropoetische 625
– gemischte 625
– hepatische 625
– kongenitale erythropoetische 625
Portalfelder 595
Porzellangallenblase 660
Posaconazol 1033
Positronenemissionstomografie
– Herz 58
– Myokard 73
Post-fall-Syndrom 1463
Postcholezystektomie-Syndrom 665
Postexpositionsprophylaxe (PEP), HIV-Infektion 1108
Postfundoplicatio-Syndrome 535
Postgastrektomiesyndrome 530
Postinfarktangina 67
Postmyokardinfarkt-Syndrom 98
Poststreptokokken-Glomerulonephritis 916
Postthrombotisches Syndrom 331
Posttransfusionshepatitis 616
Postural orthostatic tachycardia syndrome 237
Postvagotomie-Durchfall 532
Postvagotomie-Syndrome 532
Potenzialdifferenz, transepitheliale 385
POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) 237
Pouch 568
PPAR-γ (peroxisomal proliferative activated receptor gamma) 709
PPD (purified protein derivate) 406
PPI (Protonenpumpeninhibitor) 498

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

PPSB (Prothrombinkomplex) 1284, 1311, 1320
Präeklampsie 946
Präexpositionsprophylaxe (PrEP), HIV-Infektion 1108
Präexzitationssyndrome 141
Präkallikrein 1293
Präleukämie 1217
Präputiumödem 1062
Prasugrel, beim akuten Koronarsymdrom 95
Pravastatin 65, 726
Prävention, geriatrische 1456
Praziquantel 1140, 1144
PRCA (Pure Red Cell Aplasia) 1184, 1251
Prednisolon 619, 819
Prednison 413, 418, 819
– bei Hyperkalzämie 978
– CED 567
Preload 35, 37
PrEP (Präexpositionsprophylaxe), HIV-Infektion 1108
Presbyakusis 1455
Presbyopie 1455
Presbyösophagus 495
Presinol 551
Prick-Test 361
Primärharnbildung 848
PRIND (partiell reversibles ischämisch neurologisches Defizit) 296
Prinzmetal-Angina 79
Prionenerkrankungen 1146
Prionenprotein (PrP^C) 1146
PRL (Prolaktin) 739
pro-BNP, bei Aortenstenose 212, 215
Pro-Kalzitonin, beim septischen Schock 243
Proaccelerin 1292
Procainamid 152
Prodromalstadium 1028
Proerythroblast 1152
Prognose-Score, internationaler (IPS) 1219
– Morbus Hodgkin 1241
Prognoseindex, internationaler (IPI) 1247
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Aids 1118
Progressive Muskelrelaxation 1426
Proguanil 1135
Prokonvertin 1292
Proktokolektomie, totale 568
Proktoskopie 581
Prolaktin 739
Prolaktinom 743
– Nachsorge 750
– Therapie 751
Proliferation, monoklonale 1338
Promethazin 1467
Promyelozytenleukämie 1225, 1227
– akute (AML-M3) 1226
Propafenon 152
Propranolol 77, 152
Propycil 772
Propylthiouracil 771
Prostaglandine 288, 846
– Ulkustherapie 521
Prostanoide 428
Prostavasin 289
Protamin 1318, 1324
Protaminchlorid 1318, 1324
Protease-Inhibitoren (PI) 1120
α1-Proteaseinhibitor-Mangel 382
Protein C 1293
– Mangel 323, 1300
– reaktives = CRP 1035
Protein S 1293
– Mangel 323, 1300
α1-Proteinaseinhibitor 351
– Mangel 377, 382
Protein
– Ausscheidung, im Urin 850
– niedermolekulares 850
Protein-Kreatinin-Quotient 878
– Selektivität, Glomerulus 849
Proteinurie 857, 862
– Anstrengungsproteinurie 857
– glomeruläre 858, 863
– kombinierte 858
– nephrotische 863
– orthostatische 857
– postrenale 858
– prärenale 106, 857
– renale 858
– selektive 863
– tubuläre 858, 863
– Überlaufproteinurie 857
– unselektive 860, 863
Prothrombin 1292
Prothrombinasekomplex 1292
Prothrombin-Fragment 1297
Prothrombinkomplex (PPSB) 1312, 1320
Prothrombinmutation 323
Prothrombinzeit 1296
Protonenpumpeninhibitoren **498**, 521
Protoporphyrie, erythropoetische (EPP) 626
Protoprophyrin, erhöhtes 626
Protozoen 1126
– Infektionen 1126
Provokationstest, inhalativer 353
PrP^C (Prionenprotein) 1146
Pruritus
– ani 487
– Differenzialdiagnose 638
PSC (Cholangitis, primär sklerosierende) 638
Pseudo-Pelger-Kern 1162
Pseudo-Vitamin-D-Mangelrachitis 808
Pseudoachalasie 491
Pseudoaneurysma 283
Pseudoappendizitis 586, 1085
Pseudochylothorax 445
Pseudodemenz 1465
Pseudodiarrhö 481
Pseudodivertikel
– Kolon 569
– Ösophagus 502
Pseudodivertikulose, Ösophagus 494
Pseudodysphagie 470
Pseudogicht 796
Pseudohermaphroditismus femininus 831
Pseudohypertonie 1012
Pseudohyponatriämie 970
Pseudohypoparathyreoidismus 807
Pseudoikterus 600
Pseudoimmunopathie 1336
Pseudomelanosis coli 481, 559
Pseudoobstruktion, intestinale 588
Pseudoperitonitis 461, 479
Pseudopubertas praecox 831
Pseudothrombozytopenie 1268
Pseudotumor, osteoklastär-zystischer 796
Pseudozyste, Pankreas 682
Psittakose 1053
Psoasschmerz 586
Psoriasis-Arthritis 1372
Psychische Störung 1418
– Diagnostik 1421
– Therapieprinzipien 1421
Psychische Struktur 1418
Psychodynamische Theorie 1418
Psychoonkologie 1446
Psychopharmaka 1426
– Nebenwirkungsprofil 1427
Psychosomatik
– allgemeine 1417
– Diagnostik 1419
– integrierte internistische 1417
– Symptom 1418
Psychosyndrom
– akutes hirnorganisches 1466
– endokrines 796
Psychotherapie 1422
– kognitiv-behaviorale 1425
– psychodynamische 1425
– tiefenpsychologisch orientierte 1425
– Ziele 1435
PTA (perkutane transluminale Angioplastie) 289
PTC (Cholangiografie, perkutane transhepatische) 658
PTCA (Koronarangioplastie) 112
PTH (Parathormon) 793
PTHrP (PTH-ähnliches Peptid) 799
PTS (postthrombotisches Syndrom) 331
PTT (partielle Thromboplastinzeit) 1296
PTZ (Plasmathrombinzeit) 1296
Puffer
– extrazellulärer 458
– Gewebspuffer 458
– intrazellulärer 458
Puffersystem 458
Pulmonalarterien-Angiografie 425
Pulmonalarteriendruck 244
Pulmonalarterien-Embolektomie 426
Pulmonalatresie 191
Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose 418
Pulmonalinsuffizienz 225
Pulmonaliskatheter 244
Pulmonalkapillardruck 244
Pulmonalstenose 191
– angeborene 199
Pulmorenales Syndrom 1394
Pulsatilität 271
Pulsdefizit 50
Pulsionsdivertikel
– Kolon 569
– Ösophagus 502
Pulsoxymeter 354
Pulsstatus 50, 253
Pulsus
– celer et altus 50
– paradoxus 50, 161, 163
– parvus et tardus 50, 209
Punctio sicca 1216
Pure Red Cell Aplasia (PRCA) 1180, 1184, 1251
Purified Protein Derivate (PPD) 406
Purpura 1266, 1295
– posttransfusionelle 1286
– thrombotisch-thrombozytopenische (TTP) 945, 1273
Purpura Schoenlein-Henoch 943, 1398
Push-Enteroskopie 538, 590
PV (Polycythaemia vera) 1206, 1210
PVC (Polyvinylchlorid) 636
PW (pulsed wave) 54
Pyelografie
– anterograde 873
– retrograde 873
Pyelonephritis
– akute 928
– chronische 928
Pylephlebitis 585
Pyoderma gangraenosum 564
Pyrazinamid 407, 409
Pyridinolin 816
– Crosslinks 794
Pyrogene, bakterielle 1045
Pyrophosphat-Analoga 1033
Pyruvatkinasemangel 1190
PZA (Pyrazinamid) 407, 409

Q

Q-Fieber 1070
– Endokarditis 1071
Q-Zacke, pathologische 86
QCT (quantitative Computertomografie) 795
Quadrigeminus 145
Quantalan 485, 638
Quarzstaub 349, 413
QuaSi-Niere 954
Quellmittel 481
Quetelets-Index 1437
Quetiapin 1467
Quick-Wert 1296
– bei Leberfunktionsstörung 1313
Quinagolid 750
Quincke-Ödem 469
Quotient, respiratorischer 355

R

RA (Rheumatoide Arthritis) 1357
RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) 854
Rabeprazol 522
Rabies 1104
Rachendiphtherie 1059
Rachitis 808
– kalzipenische 809
– phosphopenische 809
– X-chromosomale hypophosphatämische 808
Radiofrequenzablation der Septumhypertrophie, endokardiale (ERASH) 184
Radiojodtherapie 769, 772, 775
– Schilddrüsenkarzinom 789
Radiokupferkinetik 624
Radionuklidventrikulografie 58
Radiosynoviorthese 1364
RAI-Klassifikation 1249
Raloxifen 815
Ramipril, bei Herzinsuffizienz 109

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K
t to terms and conditions of license.

RANKL-(Receptor-Activator of nuclear-)Factor 1259
Ranolazin 79
Rasselgeräusch
– feuchtes 350
– grobblasiges 429
– klingendes 350
– trockenes 350
Ratschow-Lagerungsprobe 256
Rattenbissnekrose 1382
Raubwanzen 1138
Rauchen, als kardiovaskulärer RF 63
RAV (resistenzassoziierte Virusvariante) 617
Raynaud-Phänomen 1381
Raynaud-Syndrom 302
– primäres 302
– sekundäres 302
RBILD (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease) 419
RCA (Right coronary Artery) 32
RCM (restriktive Kardiomyopathie) 184
RCT (Resynchronisationstherapie) 112
RCX (Ramus circumflexus) 31
RDS (Reizdarmsyndrom) 558
ReA (reaktive Arthritis) 1367
Reaktion, leukämoide 1163
REAL-(Revised European-American Lymphoma-)Klassifikation 1244
Reanimation, kardiopulmonale 157
Receptor-Activator of nuclear-(RANKL-)Factor 1259
Rechts-links-Shunt 190
Rechtsherzbelastung 191
– akute, EKG 424
Rechtsherzhypertrophiezeichen, EKG 201
Rechtsherzinsuffizienz 99, **106**
Rechtsherzkatheter-Untersuchung 59, 361
Rechtsschenkelblock 126
Rechtsverschiebung 1163
Rechtsversorgungstyp, Herz 32
Reduce-Size-Modifikation 643
Reentry 117
Reentry-Tachykardie, permanente junktionale 142
– EKG 143
Reexpansions-Lungenödem 429
Reflux
– hepatojugulärer 49
– vesikoureteraler 929
Refluxgastritis 512
Refluxkrankheit 495
– Diagnostik 496
– Klinik 496
– medikamentöse Therapie 498
– operative Therapie 499
Refluxnephropathie 928
Refluxösophagitis 496
Reflux-Szintigrafie 491
Regulatorzelle 1328
Regurgitation 471
Rehabilitation, geriatrische 1456, 1459
– Fähigkeit 1459
Reibtest 361
Reisediarrhö 1060
Reiseimpfung 1029
Reiter-Syndrom 1368
Reiter-Tetrade 1368
Reiter-Trias 1368
Reizbildungsstörung 123
Reizdarmsyndrom 558
Reizkolon 558
Reizleitungsstörung 123
Reizmagen 472
Rektoskopie 557
Rektumexstirpation, abdominoperineale 578
Rektumkarzinom siehe kolorektales Karzinom 575
Rektumprolaps 583
Rektumresektion, anteriore 578
Rekurrensparese 775, 788
Releasing-Hormone 740
– hypothalamische 739
Remergil 1468
Remodeling
– Arterien 274
– negatives 84
– Venen 317
Renal tubuläre Azidose, distaler Typ 809
Renin 854
– Inhibitor 1019
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 854
– Aktivierung bei Herzinsuffizienz 102
Repaglinid 708
Repellenzien 1135
Reperfusionstrauma 292
Replikation, virale (HIV) 1106
Reservevolumen
– exspiratorisches (ERV) 351
– inspiratorisches (IRV) 351
Residualvolumen (RV) 351, 353
Resilienz 1417
Resistance Index 873
Resistenzassoziierte Virusvariante (RAV) 617
Resistenztest, osmotischer 1186
Reslizumab 392
Respiratorische Kompensation 458
Respiratorischer Quotient 355
Resynchronisationstherapie
– bei Herzinsuffizienz 112
– kardiale 180
RET-Protoonkogen 840
– Mutation 790
Retentionspneumonie 435
Retentionswerte 869
Retikulozyt 1152, 1164
– Anzahl 1163
Retikulozytenkrise 1178
Retinolsäure-Rezeptor-Protein 1225
Retinopathie
– diabetische 700
– hypertensive 1010
Retrobulbärbestrahlung 777
Retroviren 1106
Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
– nicht nukleosidale (NNRTI) 1120
– nukleosidale (NRTI) 1120
Reversibles ischämisch neurologisches Defizit (RIND) 296
Revised European-American Lymphoma-(REAL-)-Klassifikation 1244
β-Rezeptor-Blocker 77
– akutes Koronarsyndrom 92
– antianginöse Therapie 95
– geriatrische Patienten 1458
– Herzinsuffizienz 111
– Hypertonie 1018
α-Rezeptorinhibitoren 1019
Rezidivulkus 531
– Klinischer Fall 531
RF (Risikofaktoren) 62
RG (Rasselgeräusch) 350
RH (Releasing-Hormone) 740
Rhabdomyolyse 890
Rhabdomyom, Herz 230
Rhagozyt 1357
Rheumafaktor 1337, 1357, 1360
– bei Nierenerkrankungen 871
– Vorkommen 1360
Rheumaknötchen 166
Rheumaknoten 1359
Rheumatisches Fieber 165
– Jones-Kriterien 167
Rheumatoide Arthritis 1353, 1357
– Arthrosonografie 1361
– Basistherapeutika 1362
– Diagnostik 1359
– extraartikuläre Manifestationen 1359
– Klassifikation 1361
– Klinik 1358
– Kriterien 1361
– Late-Onset-RA 1365
– maligne 1359, 1365
– Röntgenaufnahme 1360
– seropositive 1360
– Sonderformen 1365
– Synovialanalyse 1360
– Szintigrafie 1361
– Therapie 1361
Rheumatologie 1353
– Anamnese 1353
– Labordiagnostik 1354
– Serologie 1354
– Untersuchung 1354
Rhinitis 1094
– chronische 363
Rh-Inkompatibilität 1198
rHuEPO (Erythropoetin, rekombinantes humanes) 1180
RI (Resistance Index) 873
Ribavirin 614, 1033
Richter-Syndrom 1251
Rickettsiose 1072
Riedel-Struma 787
Riesenfaltengastritis 515
Riesenmetamyelozyten 1177
Riesenzellarteriitis 1404
Rifabutin 522
Rifampizin 407, 409
Riley-Day-Syndrom 837
RIND (reversibles ischämisch-neurologisches Defizit) 296
Rinderbandwurm 1139
Ringsideroblast 1179
Rippenusuren 202
Risedronat 815
Risikofaktor, kardiovaskulärer 62
Risperidon 1467
Ristocetin-Kofaktor 1299
Risus sardonicus 1058
Rituximab 1234, 1246, 1350, 1364
RIVA (Ramus interventricularis anterior) 31
Riva-Rocci-Methode 1011
Rivaroxaban, Phlebothrombose 327
RIVP (Ramus interventricularis posterior) 32
Rizinusöl 481
RMP (Rifampizin) 407, 409
Rocaltrol, bei Hypoparathyreoidismus 806
Roemheld-Komplex 558
Roemheld-Syndrom 44
Roflumilast 379
Romano-Ward-Syndrom 148
Romidepsin 1257
Röntgen-Thorax-Übersicht 56, 355
– Befundungsschema 356
– bei Herzinsuffizienz 107
– Normalbefund 57, 355
– pathologische Muster 356
Röntgentechnik, Zwei-Energie-Röntgentechnik 795
Rosenthal-Faktor 1292
Roseolen (Typhus) 1083
Ross-Prozedur 212
Rotavirus-Infektion 1103
Rötelnexanthem 1042
Rovsing-Zeichen 586
Roxithromycin 1032
RPD (Right posterior Descending) 32
RPGN (rapid progressive Glomerulonephritis) 922
RPL (Ramus posterior lateralis) 32
RQ (respiratorischer Quotient) 355
RR (Riva-Rocci) 1011
RSB (Rechtsschenkelblock) 126
rsHPT (renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus) 800
rt-PA (rekombinanter Tissue-Plasminogen-Activator) 1323
Rubeosis
– diabetica 695
– faciei 674
Rückenschmerz, entzündlicher 1366
Rückfallfieber 1048
Rückwärtsversagen 104
Ruheangina 67
Ruhedyspnoe 365
Ruheschmerz, ischämischer 286
Ruhr 1075
Rumpel-Leede-Test 1298
Rumpfdarm 507
Rundwürmer 1141
Ruxolitinib 1213
RV (Residualvolumen) 351, 353

S

SA (sinuatriale) Blockierung 123
SA-Protein 910
SAA (Serum-Amyloid-A-Protein) 910
SAAG (Serum-Aszites-Albumin-Gradient) 648
SAB (Subarachnoidalblutung) 298
Säbelscheiden-Tibia 816
Säbelscheiden-Trachea 765
Sacubitril, bei Herzinsuffizienz 109
Saint-Louis-Enzephalitis 1090
Sakroiliitis 1370
– radiologische Zeichen 1366
Salizylate 567
Salmeterol 392
Salmon-Durie-Plus-Klassifikation 1261
Salmonella
– enterica 1073
– typhi/paratyphi 1083
Salmonellen-Enteritis 1073
Salven 145

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Salzverlustsyndrom 832
– adrenogenitales 831
Sammelrohrsystem 853
Sandmücken 1129
Sandostatin 551, 750
SAPPHO-Syndrom 1373
Sarkoidose 416, 1414
– akute 417
– chronische 417
– Kardiomyopathie 186
– Nierenbeteiligung 940
Sarkom, Herz 232
SARS (severe acute respiratory sydrome) 396
Sattelnase 1393
Sauerstoff
– Bindungskurve 346
– Gabe 370
– Langzeittherapie, COPD 380
– Partialdruck, transkutane Messung 260
– Sättigung, transkutane Messung 260
– Therapie 464
– Transport, im Blut 345
Säuglingsbotulismus 1057
Saugwurm 1138
Säure-Basen-Haushalt
– Diagnostik 457
– Homöostase 458
– Kompensationsmechanismen 458
– Normabweichungen 459
– Normwerte 459
– Störungen 457, 465
Säureclearance, Ösophagus 491
Savary-Miller-Klassifikation 496
SBAS (schlafbezogene Atemstörung) 371
SBP (Peritonitis, spontan bakterielle) 647
Scaffold 81
Schanker, harter 1081
Scharlach 1079
– Enanthem 1080
– Exanthem 1080
Schaumzellen 62
Schellong-Test 237
– Noradrenalinbestimmung 837
Schenkelschall 349
Schießscheibenzellen 1162
Schilddrüse 761
– Adenom, solitäres autonomes 767
– Antikörper 766
– Auskultation 763
– Autonomie 767, 777
– Biopsie 765
– Entzündung siehe Thyreoiditis 784
– Feinnadelbiopsie 763
– Feinnadelpunktion 765
– Funktionsparameter 765
– Hormone 762
– – periphere 766
– – Synthese 761
– Inspektion 763
– Malignom 787
– Palpation 763
– Sonografie 763
– Szintigrafie 764
– Tumoren, s. auch Schilddrüsenkarzinom 787
– Volumen 763
Schilddrüsenkarzinom
– anaplastisches 790
– follikuläres 788
– medulläres 790, 840
– Metastasen 442
– papilläres 788
Schilddrüsenknoten
– echoarmer 763
– echodichter 763
– echofreier 763
– heißer 763
– kalter 763
– warmer 764
Schilling-Test 510, 1178
Schirmer-Test 1386
Schirmfilter, bei rezidivierenden Lungenembolien 330
Schistosoma
– haematobium 1144
– japonicum 1144
– mansoni 1144
Schistosomiasis 1144
Schistozyt 1161
Schlafapnoe 368
– gemischtförmige 372
– obstruktive 371
– Polysomnografie 372
– zentrale 372
Schlafapnoe-Syndrom 371
Schlafkrankheit 1137
Schlaganfall
– hämorrhagischer 298
– ischämischer 295
Schlagvolumen 33
Schleifen-Rekorder, implantierbarer 239
Schleifendiuretika
– bei Herzinsuffizienz 109
– Wirkung 852
Schmerz
– chronischer 1440
– Behandlung
– – medikamentöse 1441
– – WHO-Stufenschema 1441
– somatischer 475
– viszeraler 475
Schmerzpsychotherapie 1441
Schmerzstörung
– anhaltende somatoforme 1432
– chronische 1439
Schnappatmung 368
Schneckenfraßulzera 561
Schober-Zeichen 1370
Schock 241
– Diagnostik 243
– endokriner 243
– hypoglykämischer 699
– hypovolämischer 242
– kardiogener 97, 242, 244, 423
– Klinik 243
– neurogener 243
– septischer 243, 245
– Therapie 244
– vasodilatativer 242
Schockmediatoren 243
Schockniere 243
Schrittmacher, biventrikulärer 112, 180
Schrittmacherzentrum
– sekundäres 35
– tertiäres 35
Schultergürtelsyndrome, neurovaskuläre 276
Schüttelfrost 1040
Schwanenhalsdeformität 1358
Schwangerschaft
– Bluthochdruck 1006, 1022
– Lebererkrankungen 639
– Medikamente 949
– Nierenerkrankungen 948
Schwangerschaftscholestase 639
Schwangerschaftsfettleber, akute 639
Schwartz-Bartter-Syndrom 759
Schweinebandwurm 1139
Schweißtest 385
Schwerketten-Krankheit 1264
Schwermetalle 636
Schwimmbadkonjunktivitis 1054
Schwindsucht 404
SCLC (small cell lung cancer) 434
Scleroderma renal crisis 944
Scopoderm TTS 474
Scopolamin 474
Score-Algorithmus 63
Screeningfragebogen 1421
SCT (Stammzell-Transplantation) 1348
SD (subkortikale Demenz) 1464
Sebastian-Syndrom 1268
Sechs-Minuten-Gehtest 378
Sediment
– nephritisches **880**, 901
– nephrotisches 878, 881, 901
^{15}SeHCAT (^{15}Selenohomocholsäure-Taurin) 539
– Test 539
Sehnenxanthome 722
Seitenastvarizen 318
Sekretin 524
– Test 672
Sektglasform, Achalasie 492
Sekundärinfektion 1027
Sekundärversagen 693
Selbstkongruenz 1420
Selektiv proximale Vagotomie 523
Sengstaken-Blakemore-Sonde 645
Sensibilisierung 1338
Sepsis 1040, 1045
Septumdefekt, atrioventrikulärer 193
Serokonversion 606
Serologie
– Hepatitis B 608
– Hepatitis D 611
Serotonin 550
Serotoninantagonisten, Erbrechen 474
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
– geriatrische Patienten 1458
– selektive (SSRI) 1427
Sertralin 1427, 1468
Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG) 648
Serumeisen 1173
Serumelektrophorese
– normale 1260
– Plasmozytom 1260
Serumferritin 1173
Serumkupfer 623
Severe acute respiratory Sydrome (SARS) 396
Severe asthma 388
Sexually transmitted diseases (STD) 1054
Sézary-Syndrom 1256
Sézary-Zellen 1256
SGLT-2-Hemmer 710
Shared epitope 1357
Sharp-Syndrom 1390
– Antikörper 1375
Sheehan-Syndrom **751**, 828
Shiga toxin-producing Escherichia coli HUS (STEC-HUS) 1273
Shiga-Toxin 1060, 1075
Shigellen 1075
Shigellen-Ruhr 1075
Short-QT-Syndrom 149
sHPT (sekundärer Hyperparathyreoidismus) 800
Shulman, Morbus 1411
Shunt
– arteriovenöser 369
– transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (TIPS) 646
Shy-Drager-Syndroms 837
SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) 435
SIADH-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Bildung) 759
Sialadenitis, fokale 1386
Sicca-Syndrom 1385
Sichelzellen 1161
Sichelzellenanämie 1190
– Fallbeispiel 1192
Sichelzellkrise 1191
Sick Sinus Syndrome 123
Siderose 619
Siderozyt 1161
Siegelringzellkarzinom 524, 526
Sigmadivertikel 570
Sigmoidoskopie 557
Signalinhibitor, bei RA 1364
Silberdrahtarterie 1013
Sildenafil 428
Silent chest 377, 390
Silikose 413
Silikotuberkulose 413
Siltuximab 1265
Simultandiagnostik 1419
Simultanimpfung 1030
Simvastatin 65, 726
Singultus 454, 587
Sinusbradykardie 123
Sinusendothelzellen, hepatische 596
Sinusitis, chronische 363
Sinusknoten-Syndrom 123
Sinusvenenthrombose 298, 325
Sinus-venosus-Defekt 192
Sipple-Syndrom 834, 840
SIRS 1045
SIRT (selektive interne Radiotherapie) 551
SIT (spezifische Immuntherapie) 1343
SIT (supplementäre Insulintherapie) 713
Situs inversus 205
Sjögren-Syndrom 1385
– Antikörper 1375
– primäres 1385
– sekundäres 1385
Skelettszintigrafie 794
Skeletttuberkulose 406
Skip lesions 561
Sklerodaktylie 1382
Sklerodermie 1381
– Nierenbeteiligung 943
– Therapie 1384
– zirkumskripte 1384
Sklerose
– glomeruläre 903
– systemische
– – Antikörper 1375
– – diffuse 1381
– – limitierte 1381

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Sklerotherapie (Ösophagusvarizenblutung) 645
SKS (Syndrom des kranken Sinusknotens) 123
SLA (Antikörper gegen lösliches zytoplasmatisches Leberantigen) 618
SLE (systemischer Lupus erythematodes) 1375
SLE-Vaskulitis 1377
SLL (Small lymphocytic Lymphoma) 1247
Slow Transit Obstipaton 539
SMA (Antikörper gegen glatte Muskulatur) 613, 618
Small cell lung cancer (SCLC) 434
Small lymphocytic Lymphoma (SLL) 1247
Smouldering Myelom 1261
Sodbrennen 471, 495
Somatisierung 1433
Somatisierungsstörung 1433
Somatoforme autonome Funktionsstörung 1432
Somatoforme Störung 1432
Somatostatin 524, 739, 747
Somatostatin-Analogon 551
Somatostatinom 687
Somatotropes Hormon 739
Somatuline 750
Somogy-Effekt 713
Sonnenblumenkatarakt 623
Sonografie
– Angiologie 254
– bei Venenerkrankungen 263
– Leber 602
– Pankreas 670
– thorakale 357
Soorösophagitis, Aids 1116
Sorbit 481
Sotalol 152
SpA (Spondyloarthritis) 1366
Spannungspneumothorax 443
Spät-Dumping 532
Spätsyphilis 1082
SPC-Zellen (sickle form particle containing cells) 544
Spenderniere 991
Sphärozyt 1162, 1185
Sphärozytose, hereditäre 1185
Spiegelbildung, Darm 588
Spina iliaca posterior superior
– Knochenmarkaspiration 1164
– Knochenmarkbiopsie 1165
Spinalerkrankung, funikuläre 1176
Spinalstenose 266
Spiroergometrie 355
Spirometrie 351
Spironolacton, bei Herzinsuffizienz 109
Splenektomie 1186, 1341
– autogene 1191
Splenomegalie 1277
– Diagnostik 1278
Split-Lebertransplantation 643
Spondarthritis 1353
– Sonderformen 1373
Spondylitis
– ankylosierende (AS) 1369
– hyperostotica 1370
Spondyloarthritis 1366
Spondylodiscitis tuberculosa 406
Spontanblutung 1295
Spontanpneumothorax 443
Sportlerherz 182
Sprosspilze 1124
Sprue 541
– Differenzialdiagnosen 544
– kollagene 544
Spulwurm 1141
Sputum, siehe auch Auswurf 364
– Aufbewahrung 1037
SPV (selektiv proximale Vagotomie) 523
SQT-(Short-QT-)Syndrom 149
SS-A-Antikörper 1375
SS-B-Antikörper 1375
SSc (systemische Sklerose) 1381
SSPE (Panenzephalitis, subakute sklerosierende) 1103
SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) 1427
SSS (Sick Sinus Syndrome) 123
ST-Hebung 70
ST-Strecken-Senkung 70
Stammvarize 318
Stammzelle 1152
Stammzellgewinnung 1280
Stammzelltherapie, bei Herzinsuffizienz 113
Stammzelltransplantation (SZT) 1224, **1280**, 1348
– allogene 1280
– autologe 1280
– Durchführung 1281
– Komplikationen 1281
– nichtmyeloablative 1282
– Prognose 1282
– syngene 1280
Standard-Bikarbonat 457, **458**
Standardimpfung 1029
Staphylococcus aureus
– Infektion 1076
– methicillinresistenter 245
– multiresistenter (MRSA) 1076
Staphylokokken
– Endokarditis 171
– Scharlach 1077
– Toxine 1077
Statine 64, 77, 726
Status
– asthmaticus 389
– – Therapie 393
– tetanicus 806
Stauungsniere 106
Stauungssyndrom, arthrogenes 333
STD (sexually transmitted diseases) 1054
Steatorrhö 481, 485, 679
Steatosis hepatis 630
STEC-HUS (Shiga toxin-producing Escherichia coli HUS) 1273
Stechapfelform 1190
Stehtest 237
Stellwag-Zeichen 777
STEMI 83
– EKG-Veränderungen 85
– Therapie 92
Stemmer-Zeichen 336
Stent, Drug-eluting-Stent 81
Sterbebegleitung, ärztliche 1461
Sternberg-Reed-Zellen (HRS) 1237, 1239
Sternenhimmel-Exanthem 1098
Sternzellen, hepatische 596
Steroiddiabetes 694
Steroide, bei RA 1363
STH (somatotropes Hormon) 739
Stickstoffmonoxid, inhaliertes 428
Stiernacken 633
Still-Syndrom 1365
Stimmfremitus 349
Stoffwechselfunktionen, hepatische 597
Stokes-Kragen 1238
Stomatitis aphthosa 469, 1097, 1408
Störung
– funktionelle 1432
– hypochondrische 1433
– psychische 1418, 1421
– somatoforme 1432
– strukturelle 1418
Stoßwellenlithotripsie, extrakorporale (ESWL) 665
Strahlenenteritis
– akute 560
– chronische 560
Strahlenenterokolitis 560
Strahlenkolitis 560
Strahlenpneumonitis 415
Strahlenproktitis 560
Strangulationsileus 587
Streptococcus pneumoniae 396
Streptokinase 1322, 1324
Streptokokken
– Angina 1079
– Endokarditis 171
– Infektion 1078
– Pharyngitis 1080
Stress-Echokardiografie 55
Stressinkontinenz 1469
Stress-MRT 72
Stressulkus 523
Striae rubrae 822
Stridor 763
– inspiratorischer 767
Stromatumoren, gastrointestinale 528
Strömungsgeschwindigkeit 270
Strömungsgeschwindigkeitspuls 270
Strongyloides stercoralis 1141
Strontiumranelat 815
Strukturelle Störung 1418
Struma 767
– eisenharte 787
– endemische 767
– maligna, DD Struma nodosa 788
– nodosa, DD Struma maligna 788
Strumaprophylaxe 769
Stuart-Prower-Faktor 1292
Stuhlfettgehalt 672
Stuhlgewicht 672
Stuhlinkontinenz 487, 1469
Stuhlinspektion 484
Stuhlkontinenz 580
Stuhlosmolalität 484
Stuhlprobe, Aufbewahrung 1037
Sturzneigung 1462
Sturzprophylaxe 1463
Subarachnoidalblutung 298
Subclavian-Steal-Syndrom 294
Subileus 587
Subtraktionsangiografie, digitale 260
Succinyl-CoA 1158
Suffusion 1295
Sugillation 1266, 1295
Suizid 1444
Suizidalität 1444
Suizidanamnese 1444
Suizidmethode 1444
Suizidversuch 1444
Sulfamethoxazol 1032
Sulfasalazin 567
– bei RA 1363
Sulfat 962
Sulfhämoglobin 42
Sulfonamide 1032
Sulfonylharnstoffanaloga 708
Sulfonylharnstoffe 708
– geriatrische Patienten 1458
Sulfosalizylsäureprobe 863
Sunitinib 551
Suppressionsszintigrafie 764
Suppressorzelle 1328
Surfactant 346
Surfactant-Pumpe 346
SVES (supraventrikuläre Extrasystolen) 134
Sweet-Syndrom 564
Switch-Operation 205
Sympathomimetika
– bei Bradykardie 133
– inhalative 379, 392
Syndesmophyt 1370
Syndrom
– autoinflammatorisches 1410
– der blinden Schlinge 533
– der inadäquaten ADH-Bildung 759
– der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) 435
– der leeren Sella 754
– der zuführenden Schlinge 533
– des hypersensitiven Karotissinus 128
– des kranken Sinusknotens 123
– des niedrigen T_3 783
– des zu kleinen Magens 534
– geriatrisches 1462
– hepatopulmonales (HPS) 650
– hepatorenales (HRS) 649
– myelodysplastisches (MDS) 1217
– myeloproliferatives (MPS) 1205
– TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches (TRAPS) 1410
Synkope 234, 1463
– arrhythmogene 240
– Klassifikation 235
– orthostatische 237
Synovialanalyse 1354
– bei RA 1360
Synovialitis, sterile 1367
Syphilide 1082
Syphilis 1081
– latente 1082
– primäre 1081
– sekundäre 1082
Systemische Sklerose siehe Sklerodermie 1381
Szintigrafie, bei Arthritis 1354
SZT (Stammzelltransplantation) 1224

T

T_3 (Trijodthyronin) 761
T_3-Hyperthyreose 779
T_4 (Thyroxin) 761
T-CO (Kohlenmonoxid-Transferfaktor) 354
T-Lymphozyt 1154, 1327, **1329**

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

t-PA (tissue plasminogen activator) 1293
– als atherogener RF 67
T-Score, DEXA-Messung 813
T-Zelle 1329
– Defekt 1346
– Hemmung, RA 1364
– Lymphom 1236
– – niedrigmalinge kutane (CTCL) 1256
Tabaksbeutelmund 1382
Tabes dorsalis 1082
TACE (transarterielle Chemoembolisation) 551
Tachyarrhythmie 101
Tachykardie 101, 118
– atrioventrikuläre 141
– ektope atriale 134
– junktionale ektope 139
– supraventrikuläre 117
– – EKG 120
– Therapie 151
– ventrikuläre 97, **145**
– – EKG 120
Tadalafil 428
TAE (transarterielle Embolisation) 551
Taenia
– saginata 1139
– solium 1139
Takayasu-Arteriitis 1403
Tako-Tsubo-Kardiomyopathie 187
Tamm-Horsfall-Mukoprotein 858, 867
Target-Zellen 1195
Targeted therapy 1344
Targetzellen 1162
TASH (transkoronare Ablation der Septumhypertrophie) 184
TAT-Komplex (Thrombin-Antithrombin-Komplex) 1297
Tavor 1467
Tbc siehe Tuberkulose 404
TBG (thyroxinbindendes Globulin) 761
TBPA (thyroxinbindendes Präalbumin) 761
Tdp (Torsade-des-pointes) 147
TEA (Thrombendarteriektomie) 289
TEE (transösophageale Echokardiografie) 55
Teerstuhl 486, 590
Telbivudin 1033
Teleskop-Phänomen 535
Temperatur, subfebrile 1039
Tenderpoints 1442
Tenesmen 1075
Tenofovir 615
Teriparatide 815
Territorialinfarkt 296
Testosteron 818
Tetanie
– Anfall 804, 806
– hypokalzämische, Differenzialdiagnose 805
– normokalzämische, Differenzialdiagnose 806
– parathyreoprive 804
Tetanus 1057
– Immunglobulin (TIG) 1058
Tetrahydrofolat (THF) 1158
Tetrazyklin 485, 522, 1032
TFPJ 1293
TG (Thyreoglobulin) 766
TgAK (Thyreoglobulin-Antikörper) 786
Thalassaemia
– major, Fallbeispiel 1196
– Typ α 1194
– Typ β 1194
Thalassämie 1174, 1193
Thalidomid 1263
Theophyllin 393
Therapie, antiretrovirale 1119
Therapieverfahren, körperorientierte 1425
THF (Tetrahydrofolat) 1158
Thiamazol 771
Thiazide, bei Herzinsuffizienz 109
Thiazolidindione 709
Thibiérge-Weissenbach-Syndrom 1382
Thoracic-Inlet-Syndrom 276
Thoracic-Outlet-Syndrom 276
Thorakoskopie 360
Thorakoskopischer Pleuraverschluss 445
Thoraxschmerz 44
– Ursachen 45
Thoraxsyndrom, akutes (ATS) 1191
Thrombangiitis obliterans 301
Thrombektomie, perkutane mechanische 289
Thrombendarteriektomie 289
Thrombin 1292
Thrombin-Antithrombin-Komplex 1297
Thrombinzeit (TZ) 1296
Thromboembolie, orale Antikoagulation 1319
Thrombohämorrhagisches Syndrom **1303**, 1314
Thrombolyse
– bei Myokardinfarkt 91
– Kontraindikationen 94
Thrombolytika 1322
Thrombopathie 1275
Thrombophilie 322
– Diagnostik 1300
– Screening 325
– Ursachen 1300
Thrombophlebitis 330
– saltans et migrans 331
Thromboplastin 1292
Thromboplastinzeit (TPZ) 1296
– aktivierte partielle (aPTT) 1296
– – Verlängerung 1298
– partielle (PTT) 1296
Thrombopoese 1155
Thrombose
– akute 323
– arterielle 291
– aszendierende 321
– deszendierende 321
– distale 322
– proximale 322
– transfasziale 321
– tumorassoziierte 1314
– venöse 321
– – DD arterieller Verschluss 555
Thromboseneigung, Diagnostik 1300
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) 945, 1273
Thrombotische Mikroangiopathie 945
Thrombozyten 1155
– Abbau 1155
– Adhäsion 1291
– Aggregation 1291
– – Hemmer 1316
– Anzahl 1297
– – Normwerte 1160
– Eigenschaften 1155
– Funktion 1155, 1298
– Konzentrat 1270, **1284**
– Reifung 1155
Thrombozythämie, essenzielle (ET) 1206, 1214
Thrombozytopathie 1295
Thrombozytopenie 1266, 1295
– amegakaryozytäre 1184
– Differenzialdiagnose 1269
– erworbene 1269
– heparininduzierte (HIT) 328, 1318
– hereditäre 1268
– immunologisch induzierte 1269
– leukoerythroblastische 1273
– malignomassoziierte 1314
– medikamentös induzierte 1269
– Ursachen 1267
– X-chromosomale 1269
Thrombozytose 1276
– nach Milzverlust 1279
Thrombus, roter 1292
Thumb printings 555
Thymom 451
Thymuskarzinom 451
Thyreoglobulin 761, 766, 789
Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK) 786
Thyreoid stimulating hormone (TSH) 761, **765**
Thyreoideastimulierende Immunglobuline (TSI) 773
Thyreoideastimulierendes Hormon 739
Thyreoidektomie
– prophylaktische 841
– totale 788
Thyreoiditis 784
– akute 785
– chronische 786
– de Quervain 785
– Hashimoto 786
– postpartale 787
– subakute 785
– symptomlose 787
Thyreostatika 771
Thyreotoxische Krise 773
– Therapie 775
Thyreotropin releasing hormone (TRH) 761
Thyroxin (T_4) 753, 761
Thyroxinbindendes Globulin (TBG) 761
Thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA) 761
TIA (transitorisch-ischämische Attacke) 296, 1010
Ticagrelor, beim akuten Koronarsymdrom 95
Tiffeneau-Index 352
TIG (Tetanus-Immunglobulin) 1058
TIGAR-O-Klassifikation 678
Timed-Up-And-Go-Test 1457
Tinctura opii 485
Tinea 1123
Tinidazol 1032
Tinzaparin 426, 1317
Tiotropium 379
TIPS (Shunt, transjugulärer intrahepatischer portosystemischer) 646
Tirofiban, beim akuten Koronarsymdrom 92, 95
Tissue factor 1292
Tissue-Plasminogen-Activator 1293
– rekombinanter (rt-PA) 1323
TLC (totale Lungenkapazität) 351, 353
TMA (Thrombotische Mikroangiopathie) 1273
TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) 567
TNF-Antikörper, CED 567
TNF-α-Blocker, bei RA 1364
Tobramycin 1032
Tocainid 152
Tofacitinib 1364
Tollwut 1104
Topoisomerase-Antikörper 1375
Torsade-de-pointes-Tachykardie 147
Totenstille, im Bauchraum 588
Totraumventilation 343
Totraumvolumen 343
Toxic-Shock-Syndrome 1077
Toxoplasmose 1136
– pränatale 1137
– zerebrale 1114
TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) 1082
TPO (Thyreoperoxidase) 786
TPO-Antikörper 786
TPZ (Thromboplastinzeit) 1296
Trachea, Anatomie 341
Tracheazielaufnahme 765
Tracheobronchitis 375
Tracheomalazie 765, 767
Trachom 1054
TRAK (TSH-Rezeptor-Autoantikörper) 773
Traktionsdivertikel 502
TRALI (Lungeninsuffizienz, akute transfusionsinduzierte) 1286
Tranexamsäure 1322, 1324
Transcobalamin-II-Mangel 1176
Transfer-RNA-Synthetase-Antikörper 1375
Transferrin 1157
Transferrinrezeptor, löslicher 1173
Transfusion
– autologe 1283
– Durchführung 1284
– Infektion 1286
– Komplikationen 1285
Transfusionsmedizin 1348
Transfusionsreaktion
– akute 1285
– allergische 1286
– febrile, nichthämolytische 1286
– hämolytische 1285
– – akute 1198
– – Fallbeispiel 1287
– – verzögerte 1198
– verzögerte 1285
Transfusionstherapie 1283
Transfusionszwischenfall 1285
Transitorisch-ischämische Attacke (TIA) 296, 1010
Transjugulärer portosystemischer Shunt (TIPS) 646
Transkortin 819
Translokation, t9;22 (CML) 1207

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Transplantation 1348
– psychische Belastung 1449
Transposition
– große Arterien 191
– große Gefäße 205
Transsudat 359, 647
– Pleuraerguss 445
TRAPS (TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) 1410
TrasP (Treatment as Prevention), HIV-Infektion 1109
Traumaprophylaxe 1463
Treatment as Prevention (TrasP), HIV-Infektion 1109
Treatment-resistant severe asthma 388
Treitz-Band 589
Trematoden 1138
– Infektion 1144
Treponema pallidum 1081
– Antikörper-Absorptionstest (FTA-ABS) 1082
– Hämagglutinationstest (TPHA) 1082
TRH (thyreotropin releasing hormone) 761
Triäthylen-Tetramin-Dihydrochlorid 624
Trichinella spiralis 1141
Trichinellose 1142
Trichterbrust 356, 454
Trichuris trichiura 1141
Tricolore-Phänomen 303
Trientine 624
Trigeminus 145
Triglyzeride 64
– Erhöhung 64
– Zielwert 725
Trijodthyronin (T_3) 761
Trikuspidalatresie 191
Trikuspidalinsuffizienz 223
– relative 427
Trikuspidalstenose 224
Trimethoprim 1032
Trimipramin 1427
Tripel-Therapie 521
– französische 522
– italienische 522
Triplet 145
Tris-Puffer 461
Trismus 1058
Trommelschlägelfinger 49
Tropfen, dicker (Malaria) 1133
Tropheryma whipplei 544
Tropisetron 474
Tropismus 1106
Troponin
– Bestimmung, bei NSTEMI 88
– Erhöhung, Differenzialdiagnose 89
– I 69, 88
– – Lungenembolie 424
– T 69, 88
– – Lungenembolie 424
Trousseau-Phänomen 1314
Trousseau-Zeichen 805
Trypanosoma
– brucei 1137
– cruzi 1137
Trypanosomenschanker 1138
Trypanosomiasis 1137
Tsetse-Fliege 1138
TSH (thyreoid stimulating hormone, thyreoideastimulierendes Hormon) 739, 761, 765-766
– Screening 781
TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) 773
TSI (thyreoideastimulierende Immunglobuline) 773
TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) 945, 1273
Tuberkulinreaktion 1329, 1343
Tuberkulin-Test 405
Tuberkulose (Tbc), siehe auch Lungentuberkulose 404, 1117
– Aids 1117
– aktive 407
– geschlossene 407
– latente 405, 410
– offene 407
– postprimäre 405
– primäre 405
– Schutzimpfung 409
– Test, Ex-vivo 406
Tuberkulosepsis 406
Tuberöse Sklerose 834
Tubuläre Funktionsstörung 955
Tubuloglomeruläres Feedback 852
Tubulointerstitielle Erkrankungen 925
Tubulus
– distaler 852
– proximaler 850
Tubulusnekrose, akute 890
Tumor
– brauner 796
– endokriner (NET) 549
– Pankreas 682
– – hormonell aktive 685
– – maligne 683
Tumoranämie 1174, 1181
– Fallbeispiel 1182
Tumorerkrankung
– Hämostasestörung 1314
– psychisches Erleben 1446
Tumorhypoglykämie 718
Tumorlysesyndrom 1224
Tumormarker
– Bronchialkarzinom 437
– Schilddrüse 766
Tumorpatient 1446
Tüpfelung, basophile 1161
Turcot-Syndrom 573
Tütenrückatmung 374
Typ A-Gastritis 512
Typ B-Gastritis 512
Typ C-Gastritis 512
Typhus 1082
Tyrosinkinase-Inhibitor 1209, 1235
TZ (Thrombinzeit) 1296
TZA (trizyklische Antidepressiva) 1427

U

u-PA (Urokinase-like Plasminogen Activator) 1293
Überdruckbeatmung 373
Übergewicht, als kardiovaskulärer RF 66
Überlappungssyndrom 1390
Überlaufinkontinenz 1469
Überlaufproteinurie 857
Übertragung 1425
UCTD (undetermined connective tissue disease) 1390
UDCA (Ursodesoxycholsäure) 638
UFH (unfraktioniertes Heparin) 1316
Uhl, Morbus 187
Uhrglasnägel 49
UICC-Klassifikation 576
UIP (usual interstitial pneumonia) 419
Ulcus
– cruris 262
– duodeni 515
– durum 1081
– pepticum jejuni 531
– ventriculi 515
Ulkus 515
– arterielles 268, 286
– gastroduodenales 515
– hepatogenes 641
– ischämisches 267
– neuroischämisches 268
– neuropathisches 268
– NSAR-induziertes 522
– venöses 268
Ulkusblutung 518
– Stadieneinteilung 519
Ulkusdiagnostik 519
Ulkuskomplikationen 518
Ulkuskrankheit, gastroduodenale 515
Ulkuspenetration 518
Ulkusperforation 518
Ulkusprophylaxe 523
Ulkustherapie 520
– medikamentöse 521
– operative 522
Ultrafiltration 983
Ultraschall
– endobronchialer 357
– intravaskulärer (IVUS) 75
Unterernährung 732
Upschaw-Schulman-Syndrom 1273
Upside-down-Magen 500
Urämie 884, 957
Urämische Intoxikation 957
Urapidil 1021
Urat 938
Uratnephrolithiasis 735
Uratnephropathie 735, 937
– chronische 939
Urease-Schnelltest 509
Urethritis gonorrhoica anterior 1062
Urge-Symptom 488
Urikostatikum 736
Urikosurikum 736
Urin
– Albumin 863
– bierbrauner 599
– Bilirubin 866
– braunroter 628
– Eiweiß 863
– Farbe 861
– Geruch 861
– Glukose 866
– Ketonkörper 866
– Kreatinin 863
– Kristalle 868
– Kupfer 623
– Leukozyten 865
– Lipide 867
– Menge 862
– Nitrit 866
– Osmolalität
– – bei akuter Tubulusnekrose 896
– – bei Nierenperfusionstörungen 896
– pH-Wert 865
– Proteinmuster 862
– Proteinnachweis 862
– rötlicher 627
– Sammlung, 24-Stunden- 863
– schäumender 857
– Sediment 862
– – bei akuter Tubulusnekrose 895
– – bei Nierenperfusionstörungen 895
– spezifisches Gewicht 865
– Status 861
– Teststreifen 862
– Trübungsgrad 861
– Untersuchung 861
– Urobilinogen 866
– Zuckerbestimmung 696
– Zylinder 867
Urobilinogenurie 866
Urogenitaltuberkulose 406
Urokinase 1324
Urokinase-like Plasminogen Activator 1293
Uropathie, obstruktive 894
Uroporphyrin III 628
Urothelkarzinom 996
Ursodesoxycholsäure (UDCA) 638, 665

V

Vagale Manöver, bei HRST 120
Vagotomie, selektiv proximale 523
Vakuolenbildung im Neuropil 1147
Valaciclovir 1033
Valganciclovir 1033
Valium 1467
Valsalva-Manöver, HRST 120
Valsartan, bei Herzinsuffizienz 109
Vancomycin 1032
– pseudomembranöse Kolitis 560
VAP (ventilator-associated pneumonia) 395
Varicella-Zoster-Virus (VZV) 1096, 1098
Varikophlebitis 330
Varikosis
– primäre 317
– sekundäre 332
Varikozele, bei Nierenzellkarzinom 997
Varizen
– Blutung, ösophageale 644
– retikuläre 318
Vasculitis allergica 1400
Vaskulitis 275
– allergische 1302, 1304, 1392
– ANCA-assoziierte 415, 1393
– Autoantikörper-assoziierte 1392
– bei Sjögren-Syndrom 1385
– c-ANCA assoziierte 942
– granulomatöse 1392
– Immunkomplex-assoziierte 1392
– immunologisch bedingte 1303
– kryoglobulinämische 1400
– leukozytoklastische 1400
– Lungenbeteiligung 415
– medikamentös induzierte 1303

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

– nicht-ANCA-assoziierte 1398
– Nierenbeteiligung 871, 942
– primäre 1353, 1392
Vasoaktive Substanzen 288
Vasodilatatoren, direkte 1019
Vasokonstriktion, hypoxische 344
Vasopathie 1295
– erworbene 1302
– hereditäre 1301
Vasopressin 739, 855
– bei vWS 1308
Vasospasmus 277
Vasquez-Osler, Morbus 1210
VC (Vitalkapazität) 351
Vemurafenib 1265
Vena(-ae)
– contracta 214, 217
– hepaticae 595
– portae 595
– saphena
– – magna 313
– – saphena parva 313
Vena-cava-Filter 426
Vena-cava-superior-Syndrom 434, 452
Venendruckmessung 263
Venenerkrankungen
– Diagnostik 261
– Duplexsonografie 263
– Sonografie 263
Venenklappen 312
– Funktionsstörung 316
– Insuffizienz, sekundäre 318
Venensklerosierung 320
Venenstenosierung 316
Venensystem 250
– Druck 314
– oberflächliches 312
– tiefes 312
Venenthrombose
– akute 323
– orale Antikoagulation 1319
Venenverödung 320
Venenverschluss 316
– Plethysmografie 263
Venetoclax 1250
Venöse Hypertonie 331
Ventilation 343
– ineffektive 371
Ventilations-Perfusions-Homogenität 344
Ventilations-Perfusions-Mismatch 345
Ventilations-Perfusions-Szintigrafie 424
Ventilationsstörung 369
– obstruktive **344**, 353
– restriktive **344**, 353
Ventilator associated pneumonia 395
Ventrikelatrophie 1147
Ventrikelseptumdefekt 191, 195
– nach Myokardinfarkt 85, 98
Ventrikulografie 60
Verapamil 79, 152, 154
Verbrauchskoagulopathie 1309
– Laborbefunde 1310
– Stadieneinteilung 1310
Verdauungssystem, Altersveränderungen 1455
Verfettung, hepatische 632
Vergiftung siehe Intoxikation 366
Verhaltenstherapie 1425
– kognitive 1441
Verkalkungen, Pankreas 680
Vermeidungsverhalten 1431
Verner-Morrison-Syndrom 687, 839
Verschluss
– arterieller 291
– – akuter 267
– DD venöse Thrombose 555
– Einteilung nach Rutherford 293
Verunreinigung 1027
Verwirrtheitszustand
– akuter 1466
– DD Demenz 1466
Verzögerungsinsulin 711
Vesikuläratmen 350
Vi-Antigen (S. typhi) 1083
Vibrio cholerae 1055
VIP (Polypeptid, vasoaktives intestinales) 687
Vipom 687
Virchow-Drüse 509, 526
Virchow-Trias 322
Virilisierung 820, 831
Virostatika 1033
Virulenz 1027
Virushepatitis
– akute 603
– chronische 603, 612
– Typ B, chronische 613
Virusinfektionen 1087
Virusreplikation (HIV) 1106
Virusschnupfen 1094
Virustatika, Resistenzen 1033
Vitalkapazität, forcierte (FVC) 351
Vitalkapazität (VC) 351
Vitamin B_{12}
– Mangelanämie 512, 1175
– Resorptionstest 510
– Stoffwechsel 1158
– Substitution 514, 1178
Vitamin-C-Mangel, Vasopathie 1302
Vitamin D 792
– Gabe 803, 810
– Hormon 792, 794
– Intoxikation 810
– Prophylaxe 810
Vitamin D_2 794
Vitamin D_3 794, 796
– bei Hypoparathyreoidismus 806
– Intoxikation 979
Vitamin K 1312, 1320
VKA (Vitamin-K-Antagonisten) 1320
VLDL (very low density lipoprotein) 720
– Remnants 719
Vocal Cord Dysfunction 391
Vogelhalterlunge 411
Volhard-Trias 880
Vollblut 1283
Vollblutspende 1283
Volumen, mittleres korpuskuläres (MCV) 1159
– Anämie 1166
– Normwert 1160
Volumen pulmonum auctum 389
Volumenersatz 1171
Volumenmangel 888
Volumenregulation 964
Volumenstatus, Störungen 965
Vomex A 474
Von-Willebrand-Faktor (vWF) 1291
von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 1295, 1299, 1307
– erworbenes 1211
Vorhofflattern 135
Vorhofflimmern 137
– Bradyarrhythmie 128
Vorhofmyxom 229
Vorhofseptumdefekt (ASD) 192
Vorhoftachykardie 134
– multifokale 135
– unifokale 135
Voriconazol 1033
Vorinostat 1257
Vorlast 35, 37
Vorsorgevollmacht 1460
Vorwärtsversagen 104
Voussure 49, 191
VSD (Ventrikelseptumdefekt) 195
VT (ventrikuläre Tachykardie) 145
VVI-Demand-Schrittmacher 130
VVI-Schrittmacher 130
VVP (Venenverschlussplethysmografie) 263
vWF (Von-Willebrand-Faktor) 1291
vWS (Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom) 1307
VZV (Varicella-Zoster-Virus) 1096, 1098

W

Wachstumsfaktor 1349
Waldenström, Morbus 1251
– Vasopathie 1302
Waldenström-Makroglobulinämie 1251
Walk through Angina 44
Walking-Through-Phänomen 285
Warfarin-Natrium 327
Wärmeautoantikörper 1197
Warnvenen 262, 325
Wasserhaushalt 962
Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 1067
WDHA-Syndrom 687
Wedge-Druck 244
Wegener, Morbus, Nierenbeteiligung 942
Wegener-Granulomatose 415, 1393
Weichteiltophi 734
Weil, Morbus 1064
Weizenkleie 1469
Wells-Score 424
Wenckebach, AV-Block 125
Werlhof, Morbus 1270
Wermer-Syndrom 838
Westnil-Fieber 1090
Whipple, Morbus 544
– Klinischer Fall 545
Whipple-Operation, pylorus-erhaltende 685
Whipple-Trias 686, 717
Whitehead-Anus 487
WHO-Klassifikation
– AML 1228
– Hodgkin-Lymphome (HL) 1237
– Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 1236, 1244
WHO-Stufenschema, Schmerzbehandlung 1441
Willebrand-Faktor (vWF) 1291
Willebrand-Jürgens-Syndrom 1295, 1299, 1307
Williams-Syndrom 209
Wilms-Tumor 996
Wilson, Morbus 622
Windkesselfunktion 269, 1003
Windpocken 1098
Wirsungorrhagie 682
Wiskott-Aldrich-Syndrom 1268
Wismutsalz 522
Wolff-Parkinson-White-Syndrom 141, 143
Wolhynisches Fieber 1048
WPW-(Wolff-Parkinson-White-)Syndrom 141, 143
Wuchereria bancrofti 1141, 1143
Wundbotulismus 1057
Wundreinigung, enzymatische 1472
Wundrose 1079
Wundstarrkrampf 1057
Wurm-Infektionen 1138
Wurstfinger 1372

X

Xanthelasmen 722, 724
Xanthome 722, 724
– eruptive 723
Xantinolnicotinat 65, 727
Xeljanz 1364
Xerophthalmie 1385
Xerostomie 469, 1385

Y

Yersinia
– enterocolitica 1085
– pseudotuberculosis 1085
Yersiniose 1084

Z

Zanamivir 1033
Zeckenbissfieber 1072
Zeckenrückfallfieber 1048
Zeckenstich 1049
– Zeckenkörperentfernung 1093
Zelle, zytotoxische 1329
Zellseparation 1339
Zenker-Divertikel 502
Zerkariendermatitis 1144
Zervixkarzinom, invasives, HIV-Infektion 1119
Zestoden 1138
– Infektion 1139
Zieve-Syndrom 632
Zika-Virus 1090
Zilien-Hypothese 932
Zinkprotoporphyrin 1173
Zinksulfat 624
Zirrhose
– hepatische 639
– primär biliäre (PBC) 636
Zofran 474
Zoledronat 815, 978
Zollinger-Ellison-Syndrom 686, 839
Zoloft 1468
Zoster ophthalmicus 1099
Zuckeraustauschstoffe 706
Zuckergusswirbelsäule 1370
Zuckerkandl-Organ 833

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Zwei-Energie-Röntgentechnik 795
Zweikammerschrittmacher 131
Zwerchfell, neuromuskuläre Erkrankungen 453
Zwerchfellhernie 453
Zwerchfellhochstand 453
Zwerchfelllähmung 453
Zwergfadenwurm 1141
Zwiebelschalen-Muster, Nierenarterie 945
Zyanose 40
– kardiale 40
– periphere 40
– pulmonale 40
– zentrale 40, 369
Zyklooxygenase 1 523
Zyklooxygenase 2 523
Zyklisch zitrulliniertes Peptid (CCP) 1360
Zylinder (Urin)
– Formen 868
– granulärer 868
– granulierter 867
– hyaliner 867
– wächserner 867
Zyste, Pankreas 682
Zystennieren 933
Zystische Adventitiadegeneration 276
Zystische Fibrose siehe Mukoviszidose 385
Zystische Mediadegeneration 279
Zystische Medianekrose 279
Zystizerkose 1139
Zytokeratinfragment 21–1 (CYFRA 21–1) 437
Zytokine 1331
Zytomegalie-Retinitis 1115
Zytomegalie-Virus (CMV) 1096, 1100

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.

Laborwerte – Normalbereiche

ACTH morgens nachts	S	5–60 ng/l < 10 ng/l	1,1–13,3 pmol/l < 2,2 pmol/l
Albumin	S	3,5–5,0 g/dl	35–50 g/l
Aldosteron liegend stehend	S	29–145 ng/l 65–285 ng/l	80–400 pmol/l 180–790 pmol/l
ALT (GPT)	S	m: < 50 U/l w: < 35 U/l	
Alkalische Phosphatase (AP, gesamt)	P/S	m: 40–130 U/l w: 55–105 U/l	0,67–2,17 µkatal/l 0,92–1,75 µkatal/l
Alpha-Amylase	P/S U	< 120 U/l < 560 U/l	
Alpha-1-Antitrypsin	S	0,9–1,8 g/l	18–35 µmol/l
Alpha-1-Fetoprotein (AFP)	S	< 10 µg/l	
Ammoniak	P/S	27–90 µg/dl	11–55 µmol/l
Antistreptolysin O (ASO, ASL)	S	Erwachsene ≤ 200 IU/ml; 6–18 Jahre ≤ 200–240 IU/ml; < 6 Jahre ≤ 150 IU/ml	
Antithrombin (AT III)	S	220–350 mg/l	Aktivität 80–130 %
Apolipoprotein A-I	S	m: 1,05–1,75 g/l w: 1,05–2,05 g/l	
Apolipoprotein B	S	m: 0,60–1,40 g/l w: 0,55–1,30 g/l	
Apolipoprotein C-II	S	0,3–0,7 g/l	
Apolipoprotein E	S	3–5 mg/dl	
AST (GOT)	S	m: < 50 U/l w: < 35 U/l	
Bilirubin gesamt direkt	P/S P/S	0,1–1,2 mg/dl bis 0,1 mg/dl	2–21 µmol/l
Blutgase (arteriell) pH $PaCO_2$ PaO_2 BE Standard-Bikarbonat O_2-Sättigung		7,37–7,45 35–46 mmHg 71–104 mmHg –2 bis +3 mmol/l 21–26 mmol/l 92–96 %	 4,7–6,1 kPa 9,5–13,9 kPa 0,92–0,96
Blutungszeit*		2–7 min	
BSG (BKS)	C	m: ≤ 15 mm (1h) w: ≤ 20 mm (1h)	
Carcinoembryonales Antigen (CEA)	S	≤ 1,5–5,0 µg/l*	
Chlorid	P/S	95–105 mmol/l	
Cholesterin gesamt HDL LDL	P/S	≤ 160 mg/dl 40–60 mg/dl < 160 mg/dl	≤ 4,14 mmol/l 0,46–0,69 mmol/l < 4,0 mmol/l
Cholinesterase (CHE)	S	m: 3500–8500 U/l w: 2800–7400 U/l	
Coeruloplasmin	S	20–60 mg/dl	0,94–3,75 µmol/l
C-Peptid (nüchtern)	S	1,0–2,1 µg/l	0,3–0,7 nmol/l
C-reaktives Protein (CRP)	P/S	< 5 mg/l	
Creatinkinase (CK) gesamt	P/S	m: < 190 U/l w: < 170 U/l	
Creatinkinase MB-Isoenzym (CK-MB)	P/S	< 24 U/l (< 6 % der CK)	
D-Dimere	C	20–400 µg/l	
Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S)	S	1000–3000 µg/l	2,5–7,5 µmol/l
Delta-Aminolävulinsäure	U	250–6400 µg/24 h	2–49 µmol/24 h

B = Vollblut, C = Citratblut, E = EDTA-Blut, P = Plasma, S = Serum, U = Urin
* methodenabhängig

e Medizin (ISBN 978-3-13-118164-0), © 2018 Georg Thieme Verlag K

t to terms and conditions of license.