

Diagnostik und Therapie

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) mit der Ultraschall-Dopplerdruckmessung ist der Basisstandardtest der Praxis. Bei einem ABI von $< 0,9$ ist eine AVK anzunehmen. Jede neu entdeckte AVK erfordert eine sofortige Überprüfung der Risikofaktoren und erhöhte Risikofaktoren induzieren eine sofortige Suche nach einer AVK. Die neu entdeckte pAVK indiziert das systematische Suchen nach weiteren konkomitanten arteriosklerotischen Erkrankungen, sei es in eigener Praxis, sei es beim Gebietsarzt. Bei einem Dopplerindex von $< 0,8$ muss immer eine angiologische Zusatzdiagnostik angestrebt werden mit der Frage eventueller invasiver Diagnostik wie therapeutischer Interventionen. Zur Verlaufsbeurteilung therapeutischer Interventionen ist die konsequente Bestimmung des ABI dominantes Kriterium vor Anamnese, Inspektion und Palpation.

Widmer hat in den 60er Jahren in der Basler-Studie (2) nachgewiesen, dass die Claudicatio intermittens, das typische Leit- und Leid-Symptom der AVK „nur“ eine Spezifität von 30 % und eine Sensitivität von knapp 70 % hat und dass nur 1/3 aller Stenosen überhaupt klinische Beschwerden verursachen. Deshalb provoziert dieser „Standard“ ein zu spätes Erkennen und falsches Abschätzen der Risikostruktur mit dem Risiko einer hohen Zahl von Amputationen – und dennoch beharrt man auf diesem rein klinischen „goldenen Standard“ der Diagnostik der AVK, ja man ist wieder zu ihm zurückgekehrt! Die Bestimmung des Knöchel-/Arm-Index (ABI „Ankle-Brachial-Index“) mit der Ultraschall-Dopplerdruckmessung gilt als die sicherste, nicht invasive Methode zum Nachweis arterieller Verschlusskrankheiten (3–5) und in vielen Studien weist ein ABI von weniger als 0,9 im Vergleich zum Angiogramm als Standard mit einer

25 % verschlechtern sich, 10–20 % erleiden einen Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der nächsten fünf Jahre.

- 70 % der AVK-Patienten versterben an einem Herzinfarkt, 5 % an einem ischämischen Insult.
- Die Prognose eines an AVK erkrankten Patienten ist schlechter als bei Morbus Hodgkin.

Auch die Kosten sind bei der AVK nicht zu unterschätzen. So kostete im Jahr 2005 ein Patient mit AVK 4211 €, eine Fußamputation z.B. 23 704 €. Dazu ist die pAVK eine „Marker-Erkrankung“, die auf einen global arteriosklerotisch geschädigten Patienten hinweist, mit weiteren nicht unerheblichen Kosten, z.B. koronare Herzerkrankung 3184 €, Myokardinfarkt 16 767 €, Bypass-Operation 11 412 €, Dilatation 11 015 € oder ein Apoplex gar 20811 €.

Die epidemiologischen Studien belegen weiter, dass es sich bei der AVK um eine der häufigsten Erkrankungen in der BRD handelt. Man kann davon ausgehen, dass zwischen vier und fünf Millionen Patienten betroffen sind, wobei nur 1/3 davon auch manifeste typische klinische Symptome aufweist. Systematische Screening-Untersuchungen mit Hilfe der Dopplersonographie ergaben eine Prävalenz in der Einzelpraxis (3) von 7,4 %, die mit zunehmendem Alter ansteigt. So zeigt auch der German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index (Get-ABI-Study) bei Patienten älter als 65 Jahre eine AVK von 18 % (19,8 % der Männer und 6,8 % der Frauen) (2).

In unserer immer älter werdenden Bevölkerung ist die Zunahme von arteriosklerotischen bzw. arteriothrombotischen Herz- und Gefäßerkrankungen eine logische immanente zunehmende Bedrohung, was die Notwendigkeit umfassender Maßnahmen zur Früherkennung, zur individuellen Risikoreduktion, zur risikoadaptierten Prävention und zur kausal orientierten Therapie unterstreicht (9). Das systematische Suchen und Bekämpfen der pAVK ist ein spezifisches Aufgabengebiet vor allem des Hausarztes, der nach wie vor 70 % aller Patienten primär betreut und begleitet (10, 11). So sind Schmerzen im Bereich der Beine, z.B. nach dem Bundesgesundheitsreport von 1998 (12), bei 22 % der Frauen und 18 % der Männer zu finden

und nach der EVAS-Studie (13) nimmt der Beinschmerz unter den 20 häufigsten Hauptanliegen, die einen Patienten zum Aufsuchen seines Hausarztes bewegen, die 14. Stelle ein.

● Diagnostik

In mehr als 90 % aller Fälle (14) können in der hausärztlichen Praxis durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Ultraschall-Dopplerdruckmessung klinisch relevante arterielle Verschlusskrankheiten mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden.

● Anamnese

Die Anamnese als diagnostisches Kriterium richtet sich nach den Stadieneinteilungen nach Fontaine. Das Festhalten an dieser „anamnestischen Diagnostik“ verlässt den Patienten wie seinen betreuenden Hausarzt gleichermaßen wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität! Die Ursachen langjähriger Beschwerdefreiheit bzw. -armut der Patienten sind vielschichtig:

1. Arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen werden erst spät, nämlich ab einem Stenosegrad von 80–90 % hämodynamisch wirksam
 2. Aufgrund der langsamen Entwicklung einer Gefäßstenose können sich ausreichende Kollateralkreisläufe bilden
 3. Begleiterkrankungen (Bewegungsapparat, Herzinsuffizienz) verursachen Einschränkungen in der körperlichen Belastbarkeit
 4. Störungen der Schmerzperzeption können die Symptomatik verschleiern (z. B. Diabetes mellitus)
- Hinzu kommt die Tatsache, dass das Leitsymptom Claudicatio intermittens bei einer Reihe weiterer Erkrankungen auftreten kann, die differenzialdiagnostisch abgeklärt bzw. ausgeschlossen werden müssen.

● Differenzialdiagnose

(Claudicatio intermittens)

Neurologische Erkrankungen (Wurzelerregungssyndrom, Spinalkanalstenose, periphere, sensible Nervenläsionen, Polyneuropathie)

- Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems (Gelenkaffektionen, Calcaneussporn, Myogelosen)
- Entzündliche Erkrankungen
- Stauungssyndrome (venöse Rückflussstörung, Lymphabflussstörung)

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Zeitschrift „Kompendium Herz-Kreislauf“ (Kompendium Herz-Kreislauf 2007; 3 (1)). Alle Rechte vorbehalten.

- Statische Insuffizienz (Beckenschiefstand, Beinverkürzung, Senk-, Spreizfüße)

Selbst bei 65 % der Patienten mit gesicherter AVK können neurologische und/oder orthopädische Erkrankungen die Symptome überlagern oder bei asymptomatischen Stadien einer AVK ein symptomatisches vor-täuschen (3, 4, 15).

● Inspektion

Erfassen im Seitenvergleich Veränderungen der Hautfarbe (Blässe, livide Verfärbung) und trophische Läsionen

● Palpation

Etagenweise, stets im Seitenvergleich durchzuführende Palpation der Arteria radialis und ulnaris, Arteria femoralis, Arteria poplitea, Arteria tibialis posterior und Arteria dorsalis pedis. Fehlende Pulse weisen auf Obstruktionen hin und können Aufschluss geben über die Lokalisation der Läsion. Verbreiterte und verstärkte Pulsationen, z. B. der Arteria poplitea, lassen an ektatische/aneurysmatische Veränderungen denken.

● CAVE:

- Negative Fußpulse bei Gefäßgesunden infolge Normvarianten
- bei Diabetikern mit Mediasklerose fehlt der periphere Puls trotz durchgängiger Gefäße
- tastbare Fußpulse schließen wegen der distalen Verteilungsmuster der AVK bei Diabetikern einen schwereren Grad der Durchblutungsstörung nicht aus.

● Auskultation

Eine Gefäßauskultation kann die klinische Untersuchung vervollständigen. Gefäßgeräusche in Ruhe weisen auf eine Pathologie hin. Das punctum maximum liegt an der Stelle der verursachenden Läsion. Anamnese, Inspektion, Palpation und Auskultation haben zwar eine relativ hohe Spezifität, aber eine sehr schlechte Sensitivität, sodass sie als Basis-Screeninguntersuchungen eher negativ zu bewerten sind.

● Ultraschall-Dopplerdruckmessung

Der Knöchel-Arm-Druckindex (Ankle-Brachial-Index, ABI) mittels Dopplersonographie ist die valide, unkomplizierte, nichtinvasive Methode zur Erfassung der pAVK einerseits als möglicher Indikator für sonstige arteriosklerotische Gefäßerkrankungen und andererseits ein ideales Mittel der Verlaufskontrolle. Als pathologischen Befund gelten Werte unter 0,9, diese erfordern eine konsequente erweiterte Diagnostik und intensive präventiv-medizinische Betreuung.

In der Praxis der Hausärzte dominieren frühe Formen der pAVK, in der Klinik werden nach Selektionsprozessen

meist erst Patienten im fortgeschrittenen Stadium der AVK behandelt. Studien aus der Praxis (3) zeigen folgende Verteilungsmuster des ABI bei an AVK erkrankten Patienten:

- Index $< 0,8 = 47,4 \%$
- Index $0,8 - 0,9 = 48,7 \%$
- Index $0,9 - 1,0 = 3,9 \%$

● Methodik

Prinzipien und Ablauf der Bestimmung des ABI:

- Benötigte Ausstattung: Übliche Blutdruckmanschette (zur Messung an allen vier Extremitäten), Dopplersonde 8–10 mHz
- Patienten in liegender Position (Kopf kann mit Kissen unterstützt werden) ruht ca. 10 min.
- Dopplersonographische Messung des systolischen Blutdrucks an den Knöchelarterien: Messung über A. tibialis posterior und A. tibialis anterior, jeweils bds. den höheren der beiden Drucke am gleichen Bein verwenden
- Dopplersonographische Messung des systolischen Blutdrucks über der A. brachialis, wiederum beidseits, hier den Mittelwert verwenden. Ausnahme ist ein Druckunterschied von < 10 mmHg, dann den höheren Druck verwenden
- Separate Berechnung für jedes Bein: Höchster Knöcheldruck geteilt durch mittleren (bzw. höheren – wie bereits beschrieben) Armdruck
- Interpretation: Falls der ABI $< 0,9$ an einem Bein beträgt, besteht eine periphere arterielle Verschlusskrankheit.

● Einschränkungen des Verfahrens

Beim Vorliegen von kalzifizierenden Arterien, insbesondere bei Diabetikern (Mönckeberg-Mediasklerose) oder sehr alten Patienten werden wegen der Inkompressibilität der Arterien sehr hohe und damit falsch irreführende ABI-Werte bestimmt ($> 1,5$). Weitere Fehlerquellen können Weichteilveränderungen (z. B. Ulzerationen), kurzfristige Blutdruckschwankungen, Arrhythmien, Missverhältnisse zwischen Manschettbreite und Extremitätenumfang sowie willkürliche Muskelanspannungen oder zu lockerer Manschettensitz sein.

● ABI als Prädiktor

Die Bestimmung des ABI lässt sich auch als Prädiktor für das Überleben der Patienten benutzen, wie Studien gezeigt haben (3, 4, 16). Daten des MONICA-Projektes, einer prospektiven Studie mit mehr als 13 000 Teilnehmern über 13 Jahre hat gezeigt, dass das Risiko für einen Myokardinfarkt um 22 % erhöht ist, wenn der Knöchel-Arm-Index (ABI) um 0,1 Einheiten vermindert ist (16). Eine ABI-Abnahme um 0,1 erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

Definition der AVK

Die arterielle Verschlusskrankheit (AVK) umfasst stenosierende und okkludierende Veränderungen der Aorta und der extremitätenversorgenden Arterien. Diese sind zum großen Teil arteriosklerotisch bedingt, entzündliche, dyskinetische und traumatische Gefäßerkrankungen treten in einer Häufigkeit von 5–10 % der AVK auf (1).

Sensitivität von bis 85 % auf eine AVK hin und schließt umgekehrt die Erkrankung mit nahezu 100%iger Spezifität bei gesunden Personen aus (5).

Die AVK stellt eine „Marker-Erkrankung“ auf dem Gebiet arteriosklerotisch bedingter Gefäßerkrankungen dar (6).

Dass neben der KHK und zerebrovaskulären Erkrankungen gerade die AVK in ihrer Gefährlichkeit deutlich unterschätzt wurde und wird, sagen neueste epidemiologische Studien:

- Jeder 5. AVK-Patient stirbt innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung.
- Die allgemeine Lebenserwartung der AVK-Patienten vermindert sich um zehn Jahre.
- Von 100 Patienten mit Claudicatio intermittens stabilisieren sich 75 %, 25 % verschlechtern sich, 10–20 % erleiden einen Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der nächsten fünf Jahre.

um 35 % und weist auf ein über 32 % erhöhtes Sterberisiko (17).

● Koinzidenz arteriothrombotischer Erkrankungen

Die AVK ist nicht als isolierte Erkrankung anzusehen, sondern vielmehr eine Manifestationsform einer generalisierten Arteriosklerose. So liegen bei 30,2 % der Patienten mit pAVK weitere arteriosklerotische Erkrankungen vor. Die mittlere Anzahl komorbider koronarer und cervikocerebraler Durchblutungsstörungen bei AVK-Patienten korreliert mit der Höhe des ABI. So steigt die mittlere Anzahl von 0,4 bei einem Index von 0,9 bis 1,0 auf über 1,6 an.

● Erweiterte Gefäßdiagnostik

Jeder an pAVK erkrankte Patient ist ein Hochrisikopatient und verlangt eine konsequente erweiterte Diagnostik der kardialen und zerebralen Strombahn zum Ausschluss weiterer hämodynamisch wirksamer arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen CAVE: Bauchwandaneurysma nicht vergessen!!!

● Erweiterte Labordiagnostik

Belegt und in einer Vielzahl von Studien bestätigt ist ein Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Erkrankungshäufigkeit an arteriosklerotischen Erkrankungen. Bekannt ist weiterhin die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren überadditiv ansteigt. So liegt das relative Risiko für die Entwicklung einer AVK bei Diabetikern bei 4, bei Rauchern bei 2,5, bei Hypertonikern bei 1,5 und bei erhöhtem Cholesterin bei 1,1.

● Mindestlaborprogramm

- Blutbild (Hämochromatose? Polyzythämie? Thrombozytämie? Polyglobulie?)
- Nüchtern-Blutzucker, postprandialer Blutzucker, HbA_{1c}
- Serum-Kreatinin
- Lipidprofil (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride)

● Notfalldiagnostik

Ärzte verknüpfen die AVK oft mit einem hohen Amputationsrisiko. Dies trifft jedoch nur bei ca. 2 % der Patienten zu. Meist ist die Amputation Folge eines akuten Gefäßverschlusses oder von ischämischen Gewebsnekrosen bei fortgeschrittener AVK (Stadium 4).

● Akuter Gefäßverschluss

Hier kommt es postokklusiv zu einem kritischen Druckabfall und eine adäquate Gefäßversorgung mit Substraten und Sauerstoff ist nicht mehr gewährleistet. Eine plötzliche Ischämie kann auftreten bei einer akuten arteriellen Embolie oder bei einer sich schnell entwickelnden lokalen Thrombose. Zerebrale Embolien führen bereits nach mehreren Minuten zu schwersten irreversiblen Schäden im Gehirn. Im Gegensatz dazu kann das Haut- und Muskelgewebe längere Ischämie-

perioden ohne Gewebsuntergänge oft stundenlang überleben.

Arterielle Thromboembolien sind mit 80 % primär für einen akuten peripheren Verschluss verantwortlich zu machen. Als Emboliequelle gelten Ventrikeltromben, Thromben aus einem Aortenaneurysma, Vorhofthromben bei Vorhofflimmern, Thromben von Herzklappen sowie paradoxe Embolien aus dem venösen System über offene Foramen ovale.

● Ischämische Gewebsnekrosen

Hier liegt ein Zustand chronischer Minderversorgung der Extremitäten vor mit hoher Amputationsgefährdung. Zwei wichtige Kriterien sind bei der ischämischen Gewebsnekrose zu beobachten:

- Andauernder Ruheschmerz, der eine regelmäßige Analgetikagabe notwendig macht, verbunden mit Ulzerationen und/oder
- Gangrän von Fuß oder Zehen mit einem systemischen Knöchelarteriendruck von < 50 mmHg oder Zehendruck von < 30 mmHg. Dies ist meist provoziert durch thermische Schäden wie Heizkissen, Bettflaschen, mechanische Verletzungen wie Maniküre, Pediküre, inadäquates Schuhwerk, Hornhautrhaugen oder interdigitale Nagelmykosen. Die Gefahr des Überganges von einer trockenen zur feuchten Gangrän ist immanent, bedingt durch bakterielle Superinfektion!

● Thrombangiitis obliterans (Bürger-Syndrom)

Die Thrombangiitis obliterans (TAO) ist eine nicht arteriosklerotisch bedingte, multilokuläre, segmentär schubweise verlaufende Gefäßerkrankung im Sinne einer Panangiitis der kleinen und mittelgroßen Arterien und Venen, die zu sekundärer Thrombosierung des Gefäßlumens führt. Männer erkranken deutlich häufiger als Frauen und die Lebenserwartung der Patienten entspricht der Normalbevölkerung, allerdings beträgt die Fünf-Jahres-Amputationsrate 20–30 %. Typische Leitsymptome sind ein Alter bei Erkrankung vor der fünften Lebensdekade, Kältegefühle, Parästhesien, schmerzhaftes Durchblutungsstörungen der Füße, akrale Nekrosen.

● Poplitea-Kompressionssyndrom (Entrapment-Syndrom)

Seltene, meist bei jungen Patienten auftretende Kompression der Arteria poplitea bei anatomischen Varianten des Gefäßverlaufes und/oder der Muskelansätze. Durch wiederholte Traumen werden Arterienwand wie Intima geschädigt, sodass dadurch eine Thrombose, Stenose oder ein Verschluss entstehen kann. Typische Leitsymptome sind neben Claudicatio-Beschwerden eine akute Ischämie, bedingt durch rezidivierende Embolien in den Unterschenkelarterien oder auch ein akuter Verschluss der Arteria poplitea. In Ruhelage sind Pulsstatus und Knöchelarteriendruck normal, durch aktive, isometrische Plantar- oder Dorsalflexion gegen einen Widerstand kann die

Der akute periphere Verschluss

Schlagartiger Beginn mit den Leitsymptomen:

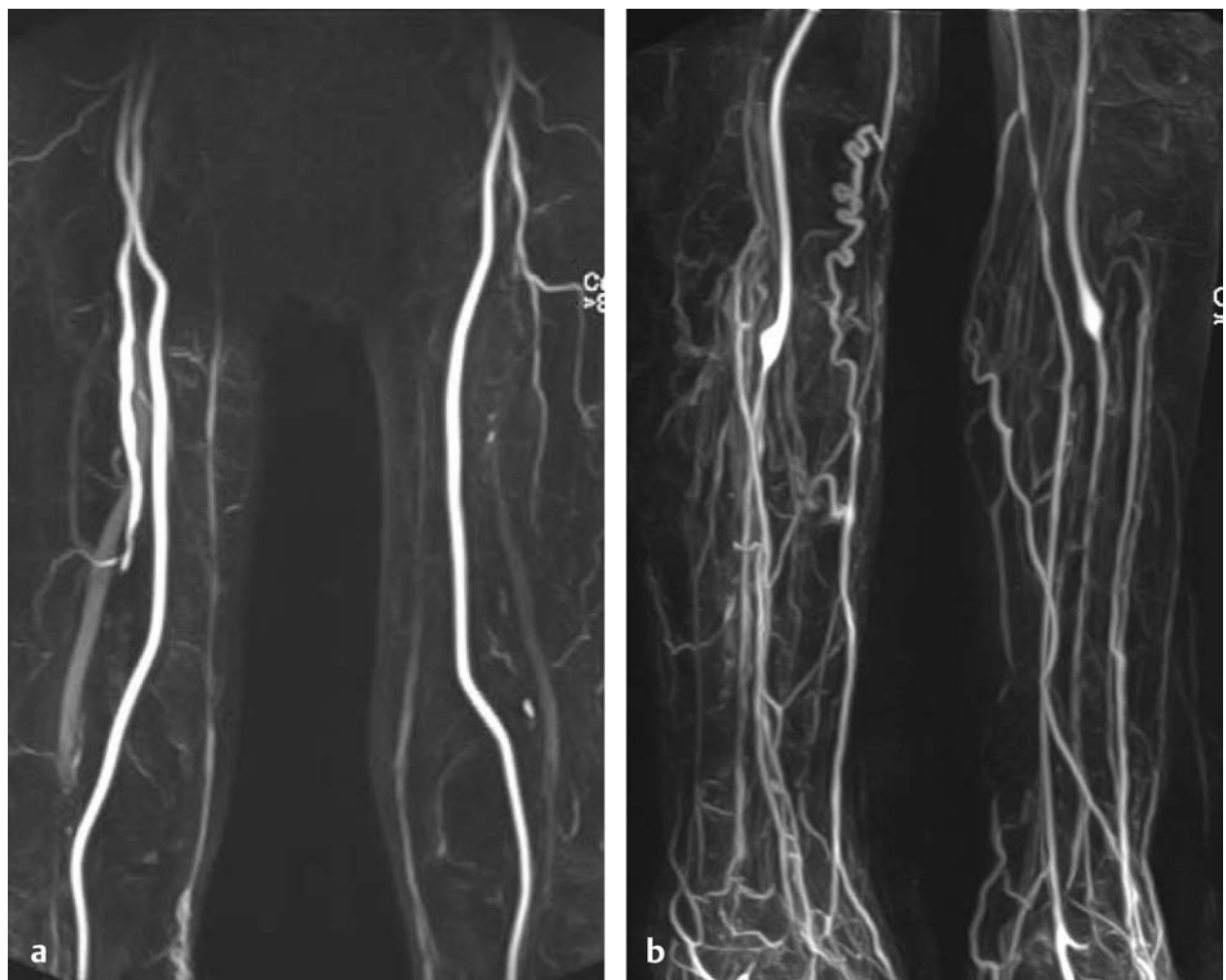
- Paine = Schmerz
- Paleness = Hautblässe (distal des Verschlusses blass bis livide marmorierte Haut)
- Pulselessness = Pulsverlust
- Parästhesia = Missempfindungen
- Paralysis = Lähmungen
- Prostration = Kreislaufchock

Kompression der Arteria poplitea in der Kniekehle nachgewiesen werden. CAVE: Bereits bei Erstmanifestation der Wadenclaudicatio kann eine bereits irreversible Schädigung einer Arterie vorliegen.

Patienten insbesondere dann erfolgen muss, wenn Interventionen oder chirurgische Prozeduren durchgeführt wurden. Das Problem beim Risikofaktorenmanagement liegt nicht in der mangelnden Kenntnis dieser Tatsache, sondern vielmehr in der praktischen Umsetzung und deren Sicherung auf Dauer. So zeigt eine Vielzahl von Studien, so z.B. die PARTNER-Studie (18) gravierende Defizite in der kardiovaskulären Sekundärprävention, insbesondere bei pAVK-Patienten, die deutlich schlechter mit Statinen, Antihypertensiva und Thrombozytenaggregationshemmer versorgt wurden als Patienten mit KHK. Auch in Deutschland zeigte die Get-up-Study (4), dass Patienten mit AVK nur halb so oft ein Statin bekamen wie Patienten mit KHK und nur in 67 % der Fälle gegenüber 73 % einen Thrombozytenaggregationshemmer. Die Gründe sind mannigfach und sicherlich nicht

● Zigarettenrauchen

Dies gilt als stärkster Risikofaktor für die Entstehung und Progression der AVK. Eine Vielzahl von Studien belegt die Besserung der Gehleistung bei Claudicatio-Patienten, die prospektive Amputationsrate korreliert direkt mit der Fortsetzung des Nikotinmissbrauchs. Leider sind die Erfolgsziffern der Nikotinentwöhnung eher dürftig. Selbst bei Patienten mit AVK, die intensive Nichtraucherprogramme durchgeführt hatten, wurden in 22 % der Fälle Nichtraucher und blieben dies länger als 5 Jahre. Tipps für die Praxis sind einmal Alternativen wie die rauchfreie Nikotinzufuhr (Pflaster, Kaugummi), damit können maximal 20 % entwöhnt werden, Akupunktur und Hypnose (mit hoher Rückfallquote) und Zyban® (Bupropion).



Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die Kernspangiographie zeigt außerdem bereits die venöse Füllung.

● Therapie

Therapieziele sind die Beseitigung der ischämischen Symptome, die Verbesserung der Progression der arteriosklerotischen Verschlussprozesse, die Beeinflussung der hohen Komorbiditäts- und Mortalitätsraten und nicht zuletzt das Risikofaktorenmanagement. Die therapeutische Intervention muss neben den oben erwähnten Zielen primär der Verbesserung der Belastbarkeit und Lebensqualität des Patienten dienen und diese über längere Zeitschnitte des Lebens hinweg sichern.

● Risikofaktorenmanagement

Das Risikofaktorenkonzept der Arteriosklerose ist wenig umstritten. Es existieren eine Fülle wissenschaftlich relevanter Endpunktstudien, die die primäre und insbesondere die sekundäre Prävention dahingehend auslegen, dass sie lebenslang bei allen

allein wirtschaftlich mit der Angst vor drohenden Regressen zu begründen. Die mangelnde Versorgung der pAVK-Patienten ist vielmehr dadurch zu erklären, dass sie nach wie vor nur als kleine, weniger gefährliche Variante der arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen angesehen wird. Dies betrifft Ärzte wie Patienten gleichermaßen, weil „dramatische“ Manifestationen im Vergleich zur KHK oder Gefäßsklerose der Gehirnschlagadern deutlich seltener sind.

● Diabetes mellitus

Nicht nur der manifeste Diabetes mellitus, sondern auch die gestörte Glukosetoleranz korreliert mit der Progression des Gefäßleidens. Nur eine „scharfe“ Risikoeinstellung kann die Progression wie Mortalität senken. Eine „physiologische Diabetes-therapie“ ist dabei erforderlich, sie sich hinsichtlich der Blutzuckerprofile und des Plasma-Insulinspiegels an Stoffwechselgesunden orientiert. Nur so lassen sich auch postprandiale Hyperglykämien vermeiden, die

Tab. 1 Gewichtssenkende Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit:		
Wirkstoff	Mittlere Gewichtssenkung	Dosierung
Sibutramin	4–6 kg	10–15 mg
Orlistat	2–4 kg	3 x 120 mg
Rimonabant	4–6 kg	20 mg

inzwischen als vaskuläre Risikofaktoren gelten. Ziele dabei sind ein Nüchtern-Blutzucker von 80–120 mg/dl, postprandial < 180 mg/dl und ein HbA_{1c} < 7%. Neue Substanzen wie Pioglitazon scheinen sich positiv auf das Gefäßsystem auszuwirken. Die PROaktive-Studie konnte gefäßschützende Eigenschaften dieser Substanzklasse belegen, da neben Verbesserung der Stoffwechsellage auch die Endpunkte im Gefäßsystem, wie koronare Ereignisse z. B., gesenkt werden konnten.

● Hyperlipidämie

Hohe LDL-Cholesterin-Konzentration, hohe Triglyzeridspiegel und niedriges HDL-Cholesterin sind verantwortlich für die Entstehung der AVK. In mehreren Studien belegt ist, dass eine gute therapeutische Beeinflussung erhöhter Blutfette die Progression der Arteriothrombose in den Oberschenkelarterien bremsen kann. In einer skandinavischen Simvastatin-Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines neuen Auftretens bzw. einer Progression der Krankheit bei Claudicatio intermittens-Patienten um 38 % abnimmt.

Zielwert ist ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dl. Die Lipidtherapie der Gegenwart hat folgende Stärken und Schwächen:

- Umfassende Evidenz für den präventiven Nutzen von Statinen
- Verbesserung der Prävention in der BRD in Verbindung mit weiter steigendem Verordnungsvolumen für Statine und Hochrechnung auf die Behandlungsmöglichkeit von vier Millionen Patienten mit Standarddosierung
- Deutliche Unterversorgung hinsichtlich eines nach Leitlinien optimalen Zielerreichungsgrades für LDL-Cholesterin

Von elementarer Bedeutung ist es, den Personenkreis mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko frühzeitig, d. h. lange vor dem Auftreten eines Ereignisses zu erfassen und entsprechend zu behandeln, und wenn das Ereignis eingetreten ist um so konsequenter zu therapieren.

● Hypertonie

In großen Studien konnte gezeigt werden, dass die arterielle Hypertonie bei AVK-Patienten zwei- bis dreimal häufiger zu beobachten ist als bei der Normalbevölkerung. Allerdings konnte in der Studie nicht nachgewiesen werden, dass hierbei ein direkter Einfluss der Hypertonie auf die Progression der AVK existiert. Trotz allem muss unter dem Gesichtspunkt der gesamten arteriosklerotischen Gefäßentwicklung eine konsequente Blutdrucksenkung angestrebt werden! Der Ziel-Blutdruck muss bei 130/80 mmHg liegen. Diuretika, ACE-Hemmer und AT1-Blocker sind bewährte Substanzen (18). Beta-Blocker gelten heute auch im Stadium der Claudicatio intermittens nicht mehr als kontraindiziert. CAVE: Bei kritischer Extremitätenischämie Vorsicht bei ausgeprägter Blutdrucksenkung!!!

Durchführung eines Gehtrainings

- Rasches Gehen bis zur Schmerzgrenze, dann stehen bleiben, nicht durch den Schmerz hindurch gehen
- Kniebeugen (besonders beim Beckentyp)
- Zehenstände (besonders beim Oberschenkeltyp)
- Ruheübungen nach Ratschow (besonders beim peripheren Typ)
- Bewegungs- und Greifübungen mit den Zehen (besonders beim akralen Typ)

Alle Übungen zwei- bis dreimal nach kurzer Pause wiederholen, jeweils zwei- bis dreimal täglich

● Adipositas

An den Folgen der Fettleibigkeit sterben in den USA mittlerweile fast so viele Menschen wie am Nikotinkonsum! In Deutschland ist bereits jeder Vierte zu dick! Laut WHO besteht bereits ab einem BMI von 25 kg/m² ein Übergewicht, ab einem BMI von 30 kg/m² spricht man von Adipositas. Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Adipositas ist die Messung des Taillenumfanges. Als Grenzwert für eine Intervention gilt bei Männern ein Taillenumfang > 102 cm, bei Frauen ein Taillenumfang von > 88 cm. Therapieziele in der Praxis sind neben der Besserung von begleitenden Erkrankungen die Etablierung eines gesundheitsfördernden Lebensstils und die Besserung der Lebensqualität. Neben der Schulung des Patienten, Ernährungsberatung und Motivation kommt, vor allem dann wenn innerhalb von sechs Monaten keine deutliche Gewichtsabnahme von mehr als 5 % gelingt, eine medikamentöse Unterstützungstherapie in Frage (siehe Tabelle 1).

● Gehtraining

Zur Verbesserung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke ist kontrolliertes Gehtraining indiziert. Dazu existiert eine Fülle wissenschaftlich belegter Studien (20, 21). Allerdings nur etwa 1/3 aller Patienten mit einer Claudicatio intermittens können ein Bewegungstraining durchführen (24). Täglich sollte ein Intervall-Gehtraining über 60 min. in 5- bis 15-minütigen Intervallen durchgeführt werden, wobei die Belastungsintensität

möglichst hoch sein sollte, bis zur Claudicatio (siehe Kasten). Studien zeigen eine Steigerung der Gehstrecke um etwa 200 % nach 6–12 Wochen. Langzeitergebnisse sind denen von Gefäßinterventionen gleichwertig (26)!

Wissenschaftler der Universität Sheffield konnten zeigen, dass regelmäßiges Ausdauertraining in Form von Armkreisen nach 24 Wochen ebenfalls zu einer deutlichen Verbesserung der Herz-/Kreislauffunktion führte. Die Wegstrecken, die ohne Schmerzen bzw. insgesamt zurückgelegt werden konnten, wuchsen im Laufe der Studie an. Sowohl Arm- als Gehübungen können in allen Praxen durchgeführt, zumindest kontrolliert und koordiniert werden!

● Medikamentöse Therapie Thrombozytenfunktionshemmer

Die frühzeitige Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern gilt für alle Patienten mit AVK, sowohl in den frühen als auch in den fortgeschrittenen Stadien. Für ASS in den Dosen zwischen 100 und 300 mg liegen ebenso evidente Daten vor (25, 27) wie für den ADP-Antagonisten Clopidogrel (siehe Kasten). Nicht nur die internationalen Leitlinien (TASC III) zur Behandlung der pAVK, auch das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln hat sich klar für eine Therapie mit Clopidogrel ausgesprochen!

Postinterventionelle Prophylaxe

Für die postinterventionelle Prophylaxe bei Patienten mit einer pAVK existiert bisher kein standardisiertes Konzept. So lange keine prospektiven Studien vorliegen, die eine bessere Evidenz ergeben, sollte man sich an folgenden Regeln orientieren:

1. Empfehlung zur antithrombotischen Therapie nach peripherer Katheterintervention:
 - Bei Patienten, die eine Ballonangioplastie in den peripheren Arterien erhalten (mit oder ohne Stent) wird die langfristige Gabe von Aspirin (75–162 mg/dl) empfohlen
2. Empfohlene Therapie nach allen chirurgischen und Interventionen peripherer Prozedur:
 - Lebenslang ASS (Clopidogrel im Falle der ASS-Intoleranz) und lipidsenkende Therapie plus

Empfehlungen für die medikamentöse Therapie nach aktueller Datenlage

- Alle symptomatischen Patienten mit AVK (mit und ohne Vorgeschichte einer weiteren kardiovaskulären Grunderkrankung) sollten zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität langfristig einen Thrombozytenfunktionshemmer verordnet bekommen.
- Aspirin ist wirksam bei Patienten mit pAVK und anderen kardiovaskulären Erkrankungen (KHK und zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen).
- Der Einsatz von Aspirin bei Patienten mit pAVK ohne andere arteriothrombotische Grunderkrankungen kann in Erwägung gezogen werden.
- Clopidogrel senkt wirksam kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (egal ob weitere kardiovaskuläre Grunderkrankungen vorliegen oder nicht).
- Bei ASS-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für ASS ist Clopidogrel die Alternative der Wahl.

ACE-Hemmer als Mittel der Wahl bei Hypertonie

- Fakultativ Clopidogrel nach Stent-Platzierung für einen begrenzten Zeitraum. Vitamin-K-Antagonisten bei peripheren Bypassen mit hohem Verschlussrisiko, so lange der Bypass offen ist, aber möglichst immer zusätzlich zu ASS

Antikoagulation

Bei Patienten mit Claudicatio intermittens ist die Verwendung von Antikoagulanzen nicht empfohlen. Eine Antikoagulationstherapie bei AVK-Patienten ist indiziert in der Rezidivprophylaxe kardialer Embolien, als Begleitmedikation während Lysebehandlung sowie bei arteriellen Verschlüssen bei überwiegend thrombotischen Komponenten. In der Rezidivprophylaxe nach Bypass-Operationen werden Antikoagulanzen wie auch Thrombozytenaggregationshemmer angewendet. Valide Daten über die Überlegenheit einer Therapieform über die andere existieren derzeit nicht!

Vasoaktive Medikamente

Zur Unterstützung des Bewegungstrainings, bei reduzierter Gehstrecke und zur Verbesserung der Lebensqualität können im Stadium Fontaine II auch vasoaktive Substanzen eingesetzt werden, ebenso dann, wenn Dilatationsverfahren, Lyse und/oder Operation nicht in Frage kommen. Sowohl die deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), als auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (ÄkdÄ) empfehlen zur Behandlung den Wirkstoff Naftodrofuril (Dusodril® forte). Hierzu liegen einige wissenschaftlich valide Studien vor (30, 31). Eine Verlängerung der Gehstrecke konnte dabei ebenso belegt werden wie eine Verbesserung der Lebensqualität. Zur beachten ist dabei, dass die systolischen Knöchelarteriendrucke an der Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior 60 mmHg und mehr betragen und keine Myokardinsuffizienz vorliegt. Besonders die Kategorien: Schmerz, krankheitsspezifische Ängste, Stimmung und Bewältigung des täglichen Lebens wurden signifikant verbessert.

Indikationsstellung zur invasiven Therapie der pAVK

Gesicherte, absolute Indikationen zur invasiven, interventionellen oder gefäßchirurgischen Therapie sind die akute und kritische Extremitätenischämie. Hier handelt es sich um so genannte abwendbar gefährliche Verläufe, die einer sofortigen fachärztlichen Intervention bedürfen. Im Stadium der vaskulären Claudicatio ist die individuelle Risiko-/Nutzen-Analyse besonders wichtig. Diese kann ausschließlich beim angiologisch tätigen Gebietsarzt, sei es ambulant, sei es stationär, erfolgen. Eine Indikation zur Rekonstruktion bei Strombahnhindernissen besteht immer dann, wenn durch die Claudicatio intermittens die Lebensqualität des Patienten erheblich reduziert wird, das Lang-

zeitergebnis des Eingriffes gut und die Belastung durch den Eingriff für den Patienten relativ gering ist.

● Resümee

1. Die AVK ist eine der häufigsten Erkrankungen, allerdings nur dann, wenn man systematisch nach ihr sucht.
2. Nur mit dem konsequenten Einsatz der Dopplersonographie und der Ermittlung des ABI lässt sich die pAVK sicher erkennen und in ihrer Schwere abschätzen. Dies begründet dann den sicheren Zugang zur weiteren Diagnostik und eingeschlagenen Therapie.
3. Jeder erkannte PAVK-Patient bedarf als Hochrisikopatient einer „ganzheitlichen“ erweiterten Gefäßdiagnostik mit Risikofaktorenabklärung.
4. Der primäre Ansprechpartner der PAVK-Patienten ist der Hausarzt, der als Basis wie Langzeitversorger seiner Patienten sowohl die Risikokonstellation wie Früherkennung der AVK organisieren, durchführen und langfristig sichern kann.
5. Die AVK verlangt einen interdisziplinären Ansatz in Diagnose wie Therapie – die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Angiologen ist zwingend vorgegeben und orientiert sich am Schweregrad der vorliegenden Erkrankung.
6. Patienten, die in hausärztlicher Eigenverantwortung bleiben, bedürfen eines engmaschigen Therapieregimes, falls möglich der Anleitung zum Gehtraining und konsequenter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und Vasoaktiva.
7. Bei fortgeschrittenen Stadien muss immer die angiologische Zusammenarbeit angestrebt werden. Einzuschlagende Diagnose- und Therapieverfahren entscheidet ausschließlich der Angiologe.
8. Die therapeutischen Verfahren müssen sich immer an Base-Evidenz-orientierten Studienergebnissen orientieren. Deren flächendeckende Umsetzung ist primär Aufgabe hausärztlicher Grundversorgung.
9. Zur besseren Therapiestrategie der Zukunft bedarf es eines konsequenter Daten- wie Erfahrungsaustauschs und Therapieabgleichs der hausärztlich und gebietsärztlich Tätigen.
10. Alle therapeutischen Verfahren müssen ständig evaluiert und sozio-ökonomisch bewertet werden. Hierzu sind allerdings neue Formen der Versorgungsforschung unter kontrollierten Langzeit- sowie Praxisbedingungen erforderlich. Dies kann ohne den Hausarzt nicht geschehen!

Prof. Dr. med. Hans-Dieter Klimm

Prof. Klimm ist als Facharzt für Allgemeinmedizin in Kuppenheim in einer Akademischen Lehrpraxis der Universität Heidelberg niedergelassen.

Literatur beim Verfasser

Diagnostik und Staging

Das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist weltweit die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung. Die Inzidenz in Europa beträgt 52/100 000, die Mortalität 49/100 000. 1996 starben in Deutschland 37 000 Menschen daran. Das 5-Jahres-Überleben bei neu diagnostiziertem Lungenkarzinom ist mit 15 % schlecht. Dies liegt vor allem daran, dass die meisten (> 50 %) Karzinome erst in fortgeschrittenen, nicht kurablen Stadien diagnostiziert werden. Hauptursache ist das Zigarettenrauchen. Aufgrund klinischer Symptome erfolgt in der Regel die Diagnostik mit Röntgen- und Computertomographie (CT) des Thorax, es schließen sich die Morphologiesicherung und das Staging [17, 18] an. Abhängig vom Tumorgröße und -lokalisierung (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) ergibt sich die „Tumorformel“ im TNM-System, die das Tumorstadium I-IV definiert. Diese wiederum bestimmt Therapiestrategie und Prognose (siehe Abb. 1).

Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms werden durch das Tumorstadium bestimmt. Die Stadieneinteilung basiert auf dem TNM-System (siehe Tab. 1 und 2) [8, 13]. Die IASLC (Int. Association for the Study of Lung Cancer) hat auf ihrem Welt-Kongress im September 2007 in Seoul Vorschläge für eine neue Stadieneinteilung gemacht, die mit der geplanten Neuauflage des TNM-Atlas 2009 verbindlich werden. Neu wird sein, dass frühe Tumore nach ihrer Größe unterteilt werden und dass die Satellitenherde neu bewertet werden (siehe Abb. 2 und 3) Wesentliches Ziel der Diagnostik ist es (siehe Tab. 3), potenziell kurable Patienten in frühen operablen Stadien zu identifizieren. Hier sollte die Diagnostik rasch und effizient sein, damit sie rasch operiert werden können. Bei der Mehrzahl der Patienten in fortgeschrittenen Stadien kommt es leider häufig nur noch darauf an, die Diagnose mit möglichst wenig invasiven Methoden zu sichern und eine palliative Therapie einzuleiten.

Screening und Frühdiagnostik

Ältere Röntgen-Thorax-Screening-Studien waren nicht erfolgreich, da die heilbaren Frühstadien nicht erkannt wurden. CT-Screening-Studien mit dem 1989 eingeführten „Low-dose-Spiral-CT“ [15] verwenden eine sensitivere Technik mit einer geringeren Strahlenbelastung. Das low-dose-Screening-CT kann asymptomatische frühe kleine Lungenrundherde aufdecken. Die ELCAP-Studie [6] (Early Lung Cancer Action Project) deckte bei asymptomatischen Rauchern über 60 Jahre maligne Herde in 2,7 % der Fälle auf, die fast alle operabel waren. Allerdings muss man bei ca. 34 % mit unklaren tumorverdächtigen Herden rechnen, die weitere, oft unnötige diagnostische Eingriffe erfordern. Eine Senkung der Lungenkrebsmortalität durch ein CT-Screening konnte bisher nicht bewiesen werden [14]. Allerdings stehen die Ergebnisse großer randomisierter internationaler Studien mit dem Low-dose-CT noch aus. Ein routinemäßiges CT-Screening kann nicht empfohlen werden.

kurzgefasst

Screening-Untersuchungen mittels Low-dose-Spiral-CT können frühe Lungenkarzinome aufdecken. Allerdings müssen dabei diagnostische Eingriffe zur Abklärung von unklaren (benignen) Lungenherden in Kauf genommen werden. Eine Senkung der Lungenkrebs-Mortalität durch Screening-Studien konnte bisher nicht bewiesen werden.

Symptome und klinische Befunde

● Klinische Symptome

Husten und Luftnot sind unspezifische Hauptsymptome (siehe Tab. 4). Nur ca. 12 % der neu diagnostizierten Lungenkrebs-Patienten haben keine Symptome [3]. Raucher schildern häufig einen Wechsel des Hustencharakters. Leider werden Lungenkarzinome oft erst anhand ihrer Spätsymptome wie Hämoptoe, Stridor, Rekurrensparese mit Heiserkeit, poststenotische Pneumonie, Thoraxschmerz oder oberer Einflusstauung erkannt. Schulter- und Armschmerzen können auf „Ausbrechertumoren“ (Pancoast-Tumor) in die Lungenspitze mit Invasion in die Zervikal- und Thoraxnerven hinweisen. Das Horner-Syndrom mit der Trias Ptosis, Miosis, Enophthalmus und Anhidrose ist Ausdruck einer Invasion in die paravertebralen Sympathikusstrukturen. Keines dieser Symptome ist spezifisch für das Lungenkarzinom. Bei tumorverdächtigen Symptomen oder länger als 4 Wochen anhaltendem Husten, Heiserkeit oder neu aufgetretenen Trommelschlägelfingern ist eine unverzügliche Röntgen-Thorax-Untersuchung mit weiterreichenden Folgeuntersuchungen indiziert.

● Paraneoplastische Syndrome

Besonders beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), aber auch beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) können durch endokrine oder metabolische Fernwirkungen des Tumors paraneoplastische Syndrome auftreten. Trommelschlägelfinger, auch kombiniert mit einer symmetrischen hypertrophen Osteoarthropathie an Knien und Unterschenkeln, sind

Tab. 2 Stadieneinteilung (UICC) nach TNM [8].

Status	T1	T2	T3	T4
N 0	IA	IB	IIB	IIIB
N 1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
N 2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
N 3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

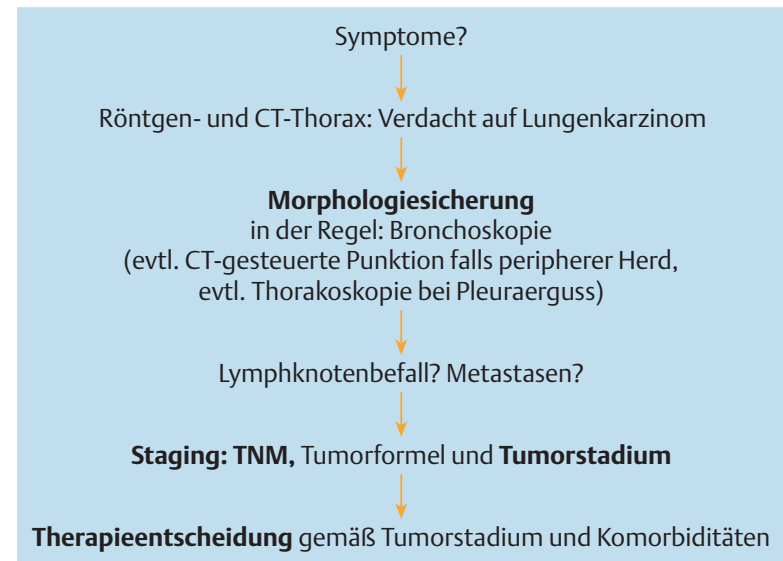


Abb. 1 Algorithmus zur Diagnostik des Lungenkarzinoms.

relativ häufig. Andere paraneoplastische Syndrome werden durch eine tumorbedingte Hormon- oder Peptidproduktion ausgelöst, wie das paraneoplastische Cushing-Syndrom bei ektopter ACTH-Produktion, die Hyperkalzämie bei Parathormonproduktion, das Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion (SIADH) mit Hyponatriämie oder Hypoglykämien bei Produktion von „insulin-like-factor“. Eine proximale Muskelschwäche beim Lambert-Eaton-Syndrom oder andere periphere Neuropathien können auf ein SCLC hinweisen.

kurzgefasst

Das Lungenkarzinom wird in der Regel erst spät entdeckt, da spezifische Frühsymptome fehlen. Jeder über 4 Wochen anhaltende Husten oder neu aufgetretene Thoraxsymptome sind, besonders bei Rauchern, tumorverdächtig und sollten abgeklärt werden.

Pathomorphologische Diagnostik

Standard ist die histologische Diagnostik nach WHO [19]. 75–80 % der Lungenkarzinome sind nichtkleinzellige Karzinome (non small-cell lung cancer: NSCLC) mit den drei Hauptgruppen Adenokarzinome (ca. 40 %), Plattenepithelkarzinome (ca. 40 %) und großzellige Karzinome (ca. 10 %). 20 % sind die aggressiv wachsenden, undifferenzierten neuroendokrinen, gut Chemotherapie-sensiblen kleinzelligen Karzinome (small cell lung cancer: SCLC) mit der Untergruppe der kombinierten kleinzelligen Karzinome. In den industrialisierten Ländern

und besonders bei Frauen nimmt das Adenokarzinom an Häufigkeit zu, das Plattenepithelkarzinom hingegen ab. Die Histologie, in der Regel aus einer bronchoskopisch gewonnenen Zangenbiopsie, ist der Goldstandard der Diagnostik ohne falsch-positive Ergebnisse. Lungenkarzinome können von erfahrenen Zytologen anhand bronchoskopischer Proben diagnostiziert werden. Die Immunhistologie liefert Zusatzinformationen, z.B. beim metastasieren Adenokarzinom der Lunge (TTF1+). Sie zeigt neuroendokrine Eigenschaften oder dient zum Abschluss eines Lymphoms beim SCLC. Möglich ist es auch, Zielstrukturen („targets“) für experimentelle Therapien zu bestimmen (z. B. epidermal growth factor receptor: EGFR). Bei pleuralen Adenokarzinomen kann die Abgrenzung zum Pleuramesotheliom schwierig werden. Wichtig ist die Kommunikation zwischen Kliniker und Pathologen, die Informationen über Zweitumoren, Art und Lokalisation des Tumorbefalls und genaue Angaben über die Proben-Entnahmorte austauschen sollten.

Radiologische Diagnostik

● Röntgen-Thorax

Erster Diagnoseschritt ist das Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen. Das Lungenkarzinom kann sich verschieden manifestieren (siehe Tab. 5). Bei symptomatischen Patienten findet sich in der Regel ein pathologischer Röntgen-Thorax-Befund (siehe Abb. 3). Allerdings ist diese Untersuchung wenig sensitiv. Ein unauffälliger Röntgenbefund schließt ein Lun-

Tab. 1 TNM-Deskriptoren [13].

T-Status	
Tx	zytologischer Malignomnachweis in Sputum oder BAL ohne Tumornachweis in Bronchoskopie oder Schnittbilddiagnostik
T 0	kein Primärtumornachweis
Tis	Carcinoma in situ
T 1	Tumor < 3 cm, umgeben von Lunge oder viszeraler Pleura. Bronchoskopisch kein Hinweis für eine Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T 2	a) Tumor mit einer Größe > 3 cm b) Befall des Hauptbronchus, > 2 cm distal der Hauptkarina c) Infiltration der viszeralen Pleura d) assoziierte Atelektase, aber nicht der ganzen Lunge
T 3	a) Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, parietalem Perikard oder mediastinaler Pleura b) Hauptbronchusbefall < 2 cm distal der Hauptkarina, jedoch nicht der Hauptkarina selbst c) mit Atelektase der ganzen Lunge
T 4	Tumor mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder Tumor mit Satellitenherden im ipsilateralen tumortragenden Lungenlappen
N-Status	
N x	regionale Lymphknoten nicht hinreichend untersucht
N 0	kein Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen
N 1	ipsilaterale peribronchial/hilär Lymphknotenmetastasen
N 2	ipsilaterale mediastinal und/oder subkarinale Lymphknotenmetastasen
N 3	kontralateral mediastinal/hilär Lymphknotenmetastasen, und/oder ipsi/kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M-Status	
M x	Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen nicht hinreichend durchgeführt
M 0	keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen

Tab. 3 Ziele der Diagnostik beim Lungenkarzinom: Morphologiesicherung, Staging und Therapieplanung.

1) Morphologiesicherung	meist bronchoskopische Materialgewinnung zur (möglichst histologischen, eventuell zytologischen) Definition der Tumorhistologie und Sicherung der Diagnose Lungenkrebs mit der Einteilung in die Hauptgruppen: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) oder kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC).
2) Staging	zur Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Das Staging sollte: <ul style="list-style-type: none"> ▸ einfach, genau, wenig invasiv, kosteneffektiv sein ▸ Aussagen zur Tumorausdehnung (T), Lymphknotenstatus (N), Metastasen (M) machen und ▸ in eine Stadieneinteilung (nach UICC) münden
3) Therapieplanung	anhand von Morphologie, Staging, Allgemeinzustand und Berücksichtigung von Komorbiditäten

IASLC Staging Projekt 2007: geänderte T und M-Deskriptoren

• ALT T1 (<3 cm)	• NEU in T1a (<2 cm T1b (2–3 cm)
T2 (>3 cm)	in T2a (3–5 cm) T2b (>5–7 cm)
T2 (>7 cm)	in T3
T4 (Herd gleicher Lap.)	in T3
M1 (Herd ipsilat, and. Lap.)	in T4
Pleuraler Befall	in M1
Lungenmet. kontralat	in M1
Fernmet., extrapulm	in M2

- Reclassify T2aN1 tumours (≤ 5 cm) as stage IIA (from IIB).
- Reclassify T2bN0 tumours (> 5-7 cm) as stage IIA (from IB).
- Reclassify T4N0 and T4N1 tumours as stage IIIA (from IIIB).

Abb. 2 Neue Stadieneinteilung der IASLC

genkarzinom nicht aus, daher sollte bei klinischem Tumorverdacht ein Thorax-CT und auch eventuell auch eine Bronchoskopie folgen.

• CT-Thorax

Standard-Staging-Verfahren ist die Computertomographie (CT), heutzutage als Mehrzeilen-Spiral-CT-System (MSCT) [2]. Durch eine kontinuierliche Rotation von Röhre und Detektor werden die Bilder schnell, während nur eines Atemstillstandes, erstellt. Die CT stellt den gesamten Thorax einschließlich Oberbauch mit Nebennieren dar und beantwortet die Fragen nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors (siehe Abb. 4). Sie ermöglicht eine ungefähre Stadienbestimmung und erlaubt es, gutachterlich wichtige Erkrankungen, wie Asbestose oder Emphysem, zu entdecken. Für das mediastinale Staging wird bei modernen Computertomographen eine Sensitivität und Spezifität von über 50–60 % angenommen. Problematisch ist, dass die in der CT darstellbare Lymphknotenvergrößerung nicht unbedingt mit einem Tumorbefall korreliert. Die CT-gesteuerte Punktion mit Hilfe von TrueCut-Systemen kann mit hoher Trefferquote bronchoskopisch nicht erreichbare Tumore histologisch sichern. Eine CT des Gehirns sollte nur bei metastasenverdächtigen Symptomen durchgeführt werden. Allerdings wird diskutiert, ob man eine CT (oder besser Kernspintomographie: MRT) nicht auch im Stadium III routinemäßig vor einer geplanten OP durchführen sollte.

Nuklearmedizinische Diagnostik

• Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie als wichtige Screeningmethode zum Ausschluss von Knochenmetastasen ist indiziert bei Knochenschmerzen, pathologischen Frakturen, erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum und bei Hyperkalzämie. Sie sollte, wenn möglich, vor einer geplanten Operation durchgeführt werden (oder alternativ eine Positronen-Emissions-Tomographie: PET). Die Sensitivität der Knochenszintigraphie ist sehr hoch (90 %). Da aber Veränderungen auch bei entzündlichen oder degenerativen Vorgängen auftreten, ist die Spezifität gering (ca. 50 %). Der negative prädiktive Wert beträgt > 90 %. Ist eine

PET geplant, ist eine zusätzliche Knochenszintigraphie nicht notwendig.

• Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET bildet den gesteigerten Glukosemetabolismus maligner Zellen im Gegensatz zur gesunden Umgebung mit Hilfe des „Standardized uptake value“ (SUV) ab und gibt somit metabolisch-funktionelle Informationen über die dargestellten Zellen. Vorteilhaft im Gegensatz zum CT ist die Ganzkörperdarstellung in nur einer Untersuchung, die die Aufdeckung unerwarteter Metastasen und ein genaueres mediastinales Staging erlaubt [1]. Nachteile der PET sind die eingeschränkte morphologische Information, der zur Zeit noch hohe Preis, der von den gesetzlichen Kassen in der Regel nicht erstattet wird, und einige falsch-positive Ergebnisse („Overstaging“) bei entzündlichen oder granulomatösen Erkrankungen. Beim mediastinalen Staging des NSCLC [20] ist die Überlegenheit der PET gegenüber der CT belegt (siehe Tab. 6). Wesentlich ist der hohe negative prädiktive Wert (> 90 %) des PET im Mediastinum, sodass bei negativem PET auf eine weitere mediastinale Abklärung verzichtet werden kann. Ein positives mediastinales PET muss durch eine Biopsie histologisch bestätigt werden. Bei Rundherden mit einem Durchmesser unter 8–10 mm ist die PET wenig effektiv, auch bei Tumoren mit geringer Wachstumsfraktion (z. B. bronchioloalveoläres Karzinom (BAC), typisches Karzinoid) ist die Aussagekraft der PET durch falsch negative Ergebnisse eingeschränkt.

Man konnte Korrelationen zwischen dem PET-Uptake und der Prognose nachweisen, auch das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie kann mittels PET erkannt werden. Die ESMO-Guidelines 2005 [5] empfehlen eine PET bei Patienten mit resektablen Tumoren. Die PET ist genauer als das Knochenszintigramm in der Diagnostik von Knochenmetastasen und dem CT in der Diagnostik von Nebennieren- oder Lebermetastasen überlegen, allerdings nicht zur Diagnostik von Hirnmetastasen geeignet. Die Fusion von PET und CT gibt die integrierte PET/CT [9] und verspricht künftig eine erhöhte diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu alleini-



Abb. 3 Röntgenbild des Thorax: große Raumforderung im linken Oberlappen (histologisch kleinzelliges Bronchialkarzinom [SCLC]).

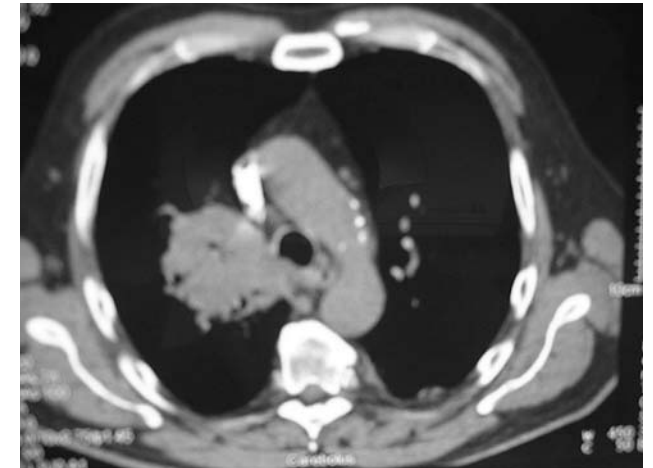


Abb. 4 Computertomographie: große Raumforderung im rechten Oberlappen.

gem CT, alleinigem PET oder visueller Korrelation zwischen PET und CT.

kurzgefasst

Die histologische Diagnose des Lungenkarzinoms erfolgt meist anhand bronchoskopisch gewonnener Proben. Standard-Staging-Verfahren ist die Computertomographie (CT) von Thorax und Oberbauch, wobei das mediastinale Staging mittels CT unsicher ist. Die PET erlaubt eine metabolisch-funktionelle Diagnostik, sie deckt in nur einem Untersuchungsgang Fernmetastasen auf und ist im mediastinalen Staging der CT überlegen.

Biopsische Verfahren

• Sputumzytologie

Die Sputumzytologie kann in Einzelfällen als wenig invasive Methode Lungentumore entdecken. Ihre Ausbeute ist bei peripheren Herden gering, sie ist höher bei zentralen Tumoren. Ihre Rolle als Screening-Verfahren ist noch Gegenstand von Studien.

• Bronchoskopie

Der wesentliche diagnostische Weg zur Morphologiegewinnung und zum Staging ist die Bronchoskopie (siehe Tab. 7). Die flexible Fiberbronchoskopie ist wenig invasiv und wird in der Regel unter Lokalanästhesie und leichter Sedierung unter EKG-Monitoring und kontinuierlicher transkutaner Messung der Sauerstoffsättigung durchgeführt. Nur in Aus-

nahmefällen ist eine Bronchoskopie mit dem starren Bronchoskop notwendig. Je nach Lokalisation des Tumors erfolgt die Materialgewinnung mittels Katheter- oder Bürstenzytologie, transbronchialer Feinnadelaspiration (TBNA), bronchoalveolärer Lavage (BAL), endobronchialer oder peripherer transbronchialer Biopsie (TBB). Die Erfolgsquote der Methoden hängt von der Lokalisation des Tumors ab [7]; Endobronchiale Veränderungen finden sich in ca. zwei Drittel der Fälle, eine definitive Diagnose ist durch die Bronchoskopie in 85–95 % zu erwarten. Bei zentralen Tumoren erbringt die endobronchiale Zangenbiopsie die höchste diagnostische Ausbeute, gefolgt von der Bürstentüretage. Bei peripheren Rundherden werden die Bürste, Katheteraspiration und die transbronchiale Biopsie kombiniert angewandt. Bei Rundherden über 2 cm ist die Sensitivität höher, Rundherde unter 2 cm werden weniger häufig erreicht [16]. Eine negative periphere Biopsie schließt einen malignen Tumor nicht aus. Bronchoskopisch können auch paratracheale und hiläre Lymphknoten transbronchial punktiert werden. Der endobronchiale Ultraschall (endoscopic ultrasound: EBUS) kann die Materialgewinnung bei der transbronchialen Punktion von hilären und peribronchialen Lymphknoten erleichtern und erlaubt eine Aussage über die Tiefe der Tumorausdehnung innerhalb der Bronchuswand. Die Mortalität aller dieser diagnostischen Untersuchungen sollte gering sein. Die Gesamtkomplikationsrate liegt bei 2,7 %, die Mortalität beträgt 0,02 % [12].

• Thorax- und Lungensonografie und Punktion

Pathologische Veränderungen der Thoraxwand, Pleura und Lunge sind sonografisch darstellbar. Ergusspunktionen zur Differenzialdiagnose von Flüssigkeitsmengen (Exsudat, Transsudat, Blut, Eiter, Chylus) oder die Punktion pleuranaher oder mediastinaler Herde gelingen sicher unter Sonografiekontrolle, Abgrenzungen zwischen Pleuraerguss und Pleuraschwarten sind möglich. Die Komplikationsrate (Hämoptysen 1–2 %, Pneumothorax 2–4 %) ist niedrig und hängt davon ab, inwieweit normales Lungengewebe verletzt wird. Mit der endoösophagealen Sonografie (EUS) können metastasenverdächtige Regionen im hinteren Mediastinum,

im aortopulmonalen Fenster und in der Umgebung der großen Gefäße erreicht werden. Transösophageal können auch Lymphnoten, Nebennieren-Metastasen und Leberherde punktiert werden [4].

• Thorakoskopie

Die internistische Thorakoskopie (in Lokalanästhesie) oder die chirurgische Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) (in Vollnarkose) sind sinnvoll zur Diagnostik von Pleuraergüssen (beim Exsudat) zum Ausschluss oder Beweis einer Pleurakarzinose. Der Vorteil ist, dass in einer Untersuchung in Lokalanästhesie der Erguss beseitigt und in der Regel die Morphologie durch Probenentnahmen aus Brustwand und Zwerchfell gesichert werden kann. Die VATS in Vollnarkose

Tab. 6 Vorteile der Positronen-Emissions-Tomografie.

- entdeckt Metastasen in nur einem Untersuchungsgang
- guter negativer prädiktiver Wert im Mediastinum, PET-positive mediastinale LK müssen histologisch bestätigt werden
- künftig möglichst als integriertes PET/CT

Tab. 7 Möglichkeiten der Fiberbronchoskopie.

- wichtigste nicht-invasive Methode zur Materialgewinnung beim Lungenkarzinom
- mühelos in Lokalanästhesie durchführbar
- sehr gut bei zentralen Tumoren und Herden über 2 cm, periphere Herde werden zu 70 % erreicht
- bietet die Möglichkeit zur endobronchialen Intervention

und einseitiger Lungenbeatmung ist technisch aufwändiger, kann aber gut zur Resektion kleiner Herde, zur genaueren Evaluation des Mediastinums (aortopulmonales Fenster und paraaortale Lymphknotenstationen) oder zur Darstellung des Pleuraspaltens bei Verwachsungen oder gekammerten Ergüssen dienen [11].

• Mediastinoskopie

Goldstandard zum mediastinalen Lymphknotenstaging im vorderen Mediastinum mit prä- und paratrachealen Lymphknoten ist die Media-

Tab. 4 Symptome beim Lungenkarzinom [3].

Symptom	Häufigkeit (%)
Husten	50
systemische Symptome	49
Luftnot	34
Thoraxschmerz	31
Hämoptysen symptomat.	30
Metastasierung	24
Infektion	20
asymptomatisch	12

Tab. 5 Röntgenzeichen des Lungenkarzinoms.

- peripherer Rundherd
- größere flächige oder rundliche Raumforderung
- Mediastinalverbreiterung
- Atelektase
- Pleuraerguss

stinoskopie mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 100 % [10]. Sie ist Methode der Wahl beim präoperativen Staging und steht als invasives Verfahren in Konkurrenz zur PET. Die Mediastinoskopie wird obligat in Allgemeinnarkose und unter stationären Bedingungen durchgeführt, die Rate schwererer Komplikationen beträgt 1–2 %.

kurzgefasst

Die Morphologiesicherung beim Lungenkarzinom gelingt in der Regel wenig invasiv durch flexible Bronchoskopie. Zur Evaluation des Mediastinums ist die Mediastinoskopie (noch?) Goldstandard, künftig wird der transbronchiale oder transösophageale Ultraschall zum mediastinalen Lymphknotenstaging wohl vermehrt genutzt.

Funktionelle Operabilität

Wurde ein Lungenkarzinom in einem operablen Stadium diagnostiziert, rundet die Klärung der Frage nach der funktionellen Operabilität die Diagnostik ab. Häufig ist durch eine chronisch obstruktive Bronchitis bei langjährigem Zigarettenkonsum die Lungenfunktion eingeschränkt. Ferner können kardiale oder vaskuläre Begleiterkrankungen mit koronarer Herzkrankheit oder arteriellen Durchblutungsstörungen eine funktionelle Inoperabilität bedingen. Wichtig ist die prätherapeutische Klärung der funktionellen Reserven, nicht nur vor einer operativen Therapie, sondern auch vor jeder Chemo- oder Strahlentherapie.

Fazit

Lungenkarzinome werden in der Regel (zu) spät diagnostiziert. Daher sollte bei unklaren Lungenherden oder verdächtigen Symptomen die Diagnostik umgehend eingeleitet werden. Risikopatienten sind Raucher, ein systematisches Screening kann aber zur Zeit noch nicht empfohlen werden. Histologisch werden kleinzellige und nichtkleinzellige Lungenkarzinome unterschieden. Nach der Diagnosesicherung erfolgt die TNM- und Stadien-Einteilung. Vom Stadium hängen Prognose und Therapie ab. Nur 20–30 % der Patienten befinden sich in den kurativ behandelbaren frühen Stadien. Standard-Staging-Methode ist die Computertomographie von Thorax und Oberbauch, die Materialgewinnung zur histologischen Morphologiesicherung gelingt in der Regel mit der flexiblen Bronchoskopie. Die PET bietet im Vergleich zur CT Vorteile im mediastinalen Staging und in der Detektion von Fernmetastasen, wird aber noch nicht von generell den gesetzlichen Krankenkassen finanziert. Mit der Entwicklung des transbronchialen oder transösophagealen Ultraschalls werden künftig weitere mediastinale Lymphknotenstationen zum Staging bioptisch erreichbar

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

sein. Die Thorakoskopie ist Methode der Wahl bei Pleuraergüssen, die Mediastinoskopie Goldstandard zur mediastinalen Lymphknotenstaging.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Besonders bei Risikopatienten (Raucher) an Lungenkrebs denken.
- Ein normales Röntgen-Thorax-Bild schließt einen Lungenkrebs nicht aus.
- Bei unklaren Symptomen ein Thorax-CT durchführen, im Zweifelsfall bronchoskopieren.
- Alarmsymptome: Hämoptysen, Dyspnoe und Thoraxschmerz.
- Zur Frage der Stadiierung und damit auch der Operabilität ist ein exaktes mediastinales Staging notwendig.
- Das CT alleine reicht zum mediastinalen Staging nicht aus.

Dr. med. Monika Serke,
Dr. med. Nicolas Schönfeld

Die Autoren sind in der Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, in Berlin tätig.

Die Autorin erklärt, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1165–1169). Alle Rechte vorbehalten.

Herzinfarkt

Höhere Sterblichkeit am Wochenende

Das Management des akuten Herzinfarktes erfordert sofortige diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Befürchtungen, die Versorgung könne an Wochenenden schlechter sein als unter der Woche, haben Anlass zu verschiedenen Studien gegeben – mit inkonstanten Ergebnissen. Nun wurden die Sterberaten von Patienten verglichen, die am Wochenende bzw. an Werktagen wegen eines akuten Herzinfarktes stationär aufgenommen wurden.

N Engl J Med 2007; 356: 1099–1109

Mithilfe des „Myocardial Infarction Data Acquisition Systems“ (MIDAS) haben W. J. Kostis et al. die Daten von 231 164 Patienten analysiert, die zwischen 1987 und 2002 – eingeteilt in 4-Jahres-Intervalle – in New Jersey wegen eines akuten Herzinfarktes stationär behandelt wurden. MIDAS enthält Angaben zu soziodemographischen und klinischen Daten sowie invasiven kardialen Eingriffen und Begleiterkrankungen. Todesfälle wurden durch Vernetzung mit dem New Jersey Sterberegister identifiziert. Primäre Zielvariable war die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme. Weiteres Interesse galt der Durchführung von invasiven kardialen Eingriffen.

Die 30-Tages-Sterblichkeit war am Wochenende signifikant höher als

unter der Woche: 12,9 % vs. 12 % im Zeitraum 1999–2002. Dies entspricht 9–10 zusätzlichen Todesfällen pro 1000 Patienten im Jahr. Die Differenz wurde am Tag nach der Aufnahme signifikant (3,3 vs. 2,7 %) und war auch 1 Jahr später noch vorhanden (22,9 vs. 23,9 %). Auch nach Anpassung demographischer Merkmale, Begleiterkrankungen und Infarktlokalisierung blieb sie weiter signifikant. Nach zusätzlicher Adjustierung um invasive Eingriffe wurde das Signifikanzniveau verfehlt. Die Zahl der invasiven Eingriffe war am Wochenende deutlich niedriger, insbesondere an den ersten beiden Tagen der Klinikaufnahme. In den Jahren 1999–2002 war die Rate der Katheteruntersuchungen, der perkutanen koronaren Interventionen und der Bypassopera-

tionen, die noch am selben Tag durchgeführt wurden, am Wochenende um 5,7 %, 3,3 % bzw. 0,5 % niedriger als unter der Woche.

Fazit

Patienten, die am Wochenende wegen eines akuten Herzinfarktes in die Klinik kommen, haben ein höheres Sterberisiko und werden seltener invasiven Eingriffen unterzogen. Nach Ansicht der Autoren könnte eine bessere medizinische Versorgung am Wochenende die Ergebnisse zumindest teilweise verbessern.

Renate Ronge

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1026). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1599 € + MWST.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Herstellung, Layout und Layoutentwurf (Kongresse & Services): Andrea Hartmann • Redaktion und Layout (Kongresse & Services): Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern
Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Stephanie Hügler, Friederike Klein, Prof. Dr. Hans-Dieter Klimm, Dr. Stefan Krzossok, Renate Ronge, Dr. Nicolas Schönfeld, Dr. Monika Serke, Dr. Ralph Steinbrück, Dr. Florian Thienel, Dr. Johannes Weiß, Dr. Hanns Wildgans

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

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 Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung 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 dieser Zeitung 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 auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Sonoring

1/5 Seite Eckfeld (111mm breit x 210mm hoch)

Die Tücken der biogenen Amine

Histaminintoleranz

Einige Patienten leiden jahrelang unter chronischen Kopfschmerzen oder abdominellen Beschwerden, und kein Arzt kann ihnen helfen. Die Assoziation mit bestimmten Speisen lässt manchen vielleicht eine Nahrungsmittelallergie vermuten, doch die Tests verlaufen negativ. In solchen Fällen kann es sich lohnen, auch einmal nach einem weniger bekannten Krankheitsbild zu fahnden: der Histaminintoleranz.

„Etwa 1% der Bevölkerung dürfte an einer Histaminintoleranz leiden“, schätzt Univ. Prof. Dr. med. Reinhart Jarisch, Leiter des Florisdorfer Allergiezentrums (FAZ) in Wien. Der Dermatologe und Allergologe weiß aber



Prof. Dr. R. Jarisch

auch, dass es hierzu bisher kaum verlässliche Zahlen gibt. Sicher ist jedoch, dass vorwiegend Frauen betroffen sind: etwa 80% der Patienten

sind weiblich. Das typische Alter für die Erstmanifestation der Beschwerden liegt zwischen 35 und 45 Jahren. Manche der Patienten leiden erheblich an ihren Symptomen und bei vielen wird niemals die korrekte Diagnose gestellt: Da die Erkrankung nicht im Blickpunkt steht, denken viele Ärzte nicht an eine Histaminintoleranz und ziehen bei entsprechenden Beschwerden nur selten den richtigen Schluss.

● **Unspezifische Symptome erschweren die Diagnose**

Die Symptomatik der Histaminintoleranz ist vielschichtig und unspezifisch (siehe Tab. 1), was die richtige Diagnose nicht einfacher macht. In den verschiedensten Organsystemen sind Beschwerden denkbar. „Histamin hat neben seinen physiologischen Funktionen wie Stimulation der Magensaftsekretion oder Gefäßerweiterung auch pathologische Wirkungen, die in vielfältigster Weise auftreten können“, erklärt Jarisch. In erster Linie sind dies Kopfschmerzen, die auf der vasoaktiven Wirkung des biogenen Amins beruhen. „Neurologen wissen, dass es einen Histamin-Kopfschmerz gibt. Trotzdem habe ich bisher noch kaum jemanden gefunden, der Patienten mit

therapierefraktärem Kopfschmerz einmal versuchsweise eine histaminfreie Diät empfohlen hat“, wundert sich der Allergologe. Ein weiteres mögliches Symptom ist eine verstopfte oder auch laufende Nase in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. „Beobachten Sie einmal die Menschen in einem Restaurant“, rät Jarisch. „Da gibt es immer wieder einige, die beim Essen plötzlich anfangen, sich zu schneuzen. Das kann ein Hinweis auf eine Histaminintoleranz sein.“ Gefährlich kann es werden, wenn Histamin einen Asthmaanfall provoziert. Auch Herzrhythmusstörungen sind denkbar. So kann bevorzugt bei jungen Frauen, die kardial völlig gesund sind, plötzlich eine Tachykardie auftreten. Ebenfalls recht typisch bei einer Histaminintoleranz sind abdominelle Beschwerden, die von Übelkeit und Flatulenz bis zu Erbrechen und Durchfall reichen. Ferner können Frauen im Rahmen der Periodenblutung Bauchkrämpfe bekommen, weil Histamin Uteruskontraktionen fördert. Da das Amin auch die Gefäße erweitert, haben Patienten mit Histaminintoleranz typischerweise einen niedrigen Blutdruck. „Dass ein Hypertoniker an einer solchen Unverträglichkeit leidet, ist deswegen recht unwahrscheinlich“, erklärt Jarisch.

● **Schlüsselenzym Diaminooxidase**

Histamin, eigentlich 2-[4-imidazolyl]ethylamin, ist ein biogenes Amin, das Vitamin B6-vermittelt durch die L-Histidin-Decarboxylase aus der Aminosäure Histidin gebildet wird. 1932 wurde erstmals seine Rolle bei allergischen Reaktionen beschrieben. Gespeichert wird es beispielsweise in Mastzellen oder basophilen Granulozyten, aus denen es bei Bedarf freigesetzt werden kann. Seine Rolle bei der IgE-vermittelten allergischen Reaktion vom Typ 1 dürfte hinreichend bekannt sein. Darüber hinaus kann Histamin aber auch unabhängig von IgE freigesetzt werden, was durch cAMP und cGMP als second messenger vermittelt wird. So etwa durch Liberatoren wie Medikamente oder Nahrungsmittel. Das wichtigste Abbauenzym ist die Diaminooxidase (DAO), früher auch Histaminase genannt, die Histamin oxidativ deaminiert. Ein anderer Weg läuft über die Histamin-N-Methyltransferase, die das Molekül ringmethyliert. Beim Abbau von mit der Nahrung aufgenommenem Histamin spielt aber die Diaminooxidase die zentrale Rolle. Bei der Histaminintoleranz kommen Histaminaufnahme und Histaminabbau aus dem Gleichgewicht, so dass ein Überschuss an Histamin resultiert.

Schuld daran ist zumeist eine verminderte Aktivität oder ein Mangel an DAO, der auch dadurch zustande kommen kann, dass das Enzymsystem extrem beansprucht wird.

Ursächlich denkbar sind daher auch über längere Zeit sehr hohe aufgenommene Mengen an Histamin. Eine weitere Möglichkeit sind histaminfreisetzungsfördernde Medikamente oder solche, die die DAO blockieren. Arbeitet das Enzym mit verminderter Aktivität oder ist nicht in ausreichender Menge vorhanden, kommt es bei einer Belastung mit Histamin oder anderen biogenen Aminen zu den geschilderten Symptomen.

Hoher Histamingehalt bei Lebensmitteln mit biologischer Reifung Histamin entsteht unter anderem bei bakteriellen Stoffwechselprozessen. Besonders reich an Histamin sind daher Lebensmittel, die einem biologischen Reifungsprozess oder einer bakteriellen Gärung unterliegen. Je länger diese dauern, umso höher ist generell der Gehalt biogener Amine. Besonders belastet sind daher Hartkäse oder Dauerwürste wie Salami (siehe Tab. 2). Aber auch in Tomaten sind reichlich biogene Amine, was Ketchup zu



Lebensmittel, die einem biologischen Reifungsprozess oder einer bakteriellen Gärung unterliegen – wie Käse oder Rotwein –, sind besonders reich an Histamin.

einem enormen Problem für histaminintolerante Menschen machen kann. Weitere wichtige Quellen sind Schokolade, Kakao, Sauerkraut, Spinat, Zitrusfrüchte, Nüsse und Erdbeeren. Bei Fischen sind vor allem nicht mehr frische Tiere ein Problem sowie Thunfisch oder Makrelen, also alle Fische mit rotem Fleisch. Unangefochten an der Spitze steht aber Rotwein, der je nach Sorte einen beträchtlichen Gehalt an Histamin aufweisen kann. Dies hat dabei aber nicht unbedingt etwas mit der Qualität zu tun. So mancher schwere Kopf am nächsten Morgen nach dem Genuss von Rotwein könnte daher auch vom Histamin herrühren. Zumal dann, wenn er zur Pizza mit reichlich Tomatensauce, Salami und Käse getrunken wurde, gewissermaßen der „worst case“ bei der Histaminintoleranz.

● **Bestimmung der Diaminooxidase**

Die Diagnose der Erkrankung ist einfach – wenn man daran denkt. Der Grund dafür, dass histaminassozierte Beschwerden so lange Zeit eine Art Dornröschenschlaf geführt haben, liegt darin, dass es keine Möglichkeit gab, das biogene Amin zu messen. Mittlerweile ist allerdings ein Radioimmuno-Essay auf dem Markt, der das kann. Jarisch reichte dies jedoch noch nicht aus: „Mir war klar, dass

Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2057–2058). Alle Rechte vorbehalten.

wir auch die Aktivität der Diaminooxidase bestimmen müssen. Wir haben zehn Jahre gebraucht, um diesen Test zu entwickeln, aber jetzt gibt es ihn.“ Kommt ein Patient zu ihm mit der Frage nach einer Histaminintoleranz, nimmt er zunächst eine Blutprobe, aus der er den Gehalt an Histamin und die Aktivität der DAO bestimmt. Anschließend erhält der Patient 14 Tage lang eine histaminfreie (oder zumindest -arme) Diät und kommt dann noch einmal zum Bluttest, bei dem die gleichen Werte erneut bestimmt werden. Diesen Weg des Histaminentzugs bzw. der negativen Provokation geht Jarisch deshalb, weil ihm aufgrund der Gefahr einer Anaphylaxie die Histaminexposition als zu riskant erscheint. Leidet der Patient tatsächlich an einer Histaminintoleranz, erbringen die Laboruntersuchungen typische Befunde: „Anfangs ist bei ihm entweder nur die DAO erniedrigt oder gleichzeitig auch das Histamin erhöht. Bei der Kontrolle nach zwei Wochen ist dann ein eventuell erhöhter Histaminspiegel

Tab. 2	Lebensmittel mit hohem Anteil an Histamin bzw. biogenen Aminen.
– Rotwein	
– Hartkäse	
– Dauerwürste	
– Fische mit rotem Fleisch (z.B. Thunfisch, Makrele)	
– Nicht mehr frische Fische	
– Tomaten (Ketchup!)	
– Sauerkraut	
– Spinat	
– Schokolade, Kakao	
– Nüsse	
– Zitrusfrüchte	
– Erdbeeren	

schiede eruieren, die auf den richtigen Weg lenken können. „Bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten handelt es sich in der Regel um ein orales Allergiesyndrom, also um Kreuzreaktionen bei Pollenallergikern. Die Patienten spüren dann schon kurze Zeit, nachdem sie gegessen haben, etwas im Mund“, erklärt Jarisch. Außerdem sind die Symptome hier unabhängig von der zugeführten Menge. Das ist bei der Histaminintoleranz anders: der Patient bekommt die Beschwerden erst nach einer gewissen Zeit und auch nur dann, wenn er eine entsprechende Menge des Lebensmittels und somit Histamin zu sich genommen hat.

● **Die Therapie: eine möglichst histaminfreie Diät**

Die Therapie der Histaminintoleranz besteht in einer möglichst histaminfreien Diät. In der Regel sprechen die Patienten innerhalb von 14 Tagen auf diese Behandlung an und die Beschwerden bessern sich deutlich oder verschwinden gar. Zeichnet sich nach vier Wochen noch kein Erfolg ab, sollte die Diagnose kritisch überprüft werden. Mittlerweile gibt es auch die Möglichkeit, Diaminooxidase zu ersetzen, ähnlich der Substitution von Laktase bei der Laktoseintoleranz. Klinische Studien zur Wirksamkeit sind bisher allerdings noch nicht veröffentlicht. „Aus meiner Erfahrung gibt über die Hälfte der Patienten an, von der Substitution zu profitieren“, berichtet Jarisch. Darüber hinaus ist es aber auch möglich, bei einer absehbaren und kaum vermeidbaren Histaminbelastung, beispielsweise beim Essen in einem Restaurant, begleitend Antihistaminika zu verordnen. Bei einer konsequenten Therapie kann sich das Enzymsystem mit der Zeit wieder vollständig erholen, so dass die Erkrankung letztlich ausheilt. Jarisch rät, bei länger andauernder Beschwerdefreiheit schrittweise eine Histaminbelastung zu erproben und diese schließlich zu steigern. Übergroße Mengen des biogenen Amins sollte man seiner Ansicht nach aber dennoch dauerhaft meiden.

Dr. med. Johannes Weiff

Tab. 1	Die wichtigsten Symptome einer Histaminintoleranz.
– Kopfschmerzen	
– Übelkeit	
– Erbrechen	
– Flatulenz	
– Durchfall	
– Verstopfte oder laufende Nase	
– Herzrhythmusstörungen (vorwiegend Tachykardien)	
– Asthmaanfälle	
– Bauchkrämpfe im Rahmen der Periodenblutung	

DMW Podcast
 Wissen zum Anhören
 Diesen Text können Sie auch als Podcast hören unter
www.thieme.de/dmw