

## Gastroenterologie

## Probiotika – aktueller Stand

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die, sofern in ausreichender Zahl zugeführt, einen gesundheitsfördernden Effekt im Wirtsorganismus haben. Für viele der als probiotisch wirksam angepriesenen Stämme ist jedoch die Datenlage äußerst dürftig. Die vorliegende Arbeit soll den Wirkmechanismus probiotischer Präparate erläutern sowie deren Effektivität bei wichtigen Indikationen kritisch darstellen.

## Symbiose im Darm

Die intestinale Schleimhaut ist mit 300 m<sup>2</sup> Oberfläche die größte Grenzfläche des menschlichen Organismus zur Umwelt. Gleichzeitig beherbergt der Darm eine Mikrobiota, die mit ca. 10<sup>14</sup> Zellen die Anzahl der menschlichen Körperzellen um den Faktor 10 übertrifft, das Genom der Mikrobiota übertrifft das menschliche sogar um den Faktor 100. Zu einer Symbiose des menschlichen Organismus mit Darmmikroben kam es wohl schon in Frühzeiten der menschlichen Entwicklung, da die Aufspaltung komplexer pflanzlicher Polysaccharide durch Mikroorganismen ca. 10 % des täglichen Energiebedarfs decken kann und somit einen Selektionsvorteil darstellt. Diese Organismen sind im Gegensatz zu menschlichen Zellen in der Lage, Inulin, Oligofruktose und Pektinge etc. zu kurzkettigen Fettsäuren und Monosacchariden abzubauen. Diese können wiederum das Wachstum der Kolonozysten und ihre Differenzierung beeinflussen, als Energiequelle für menschliche Organe dienen (z. B. dem Skelett- und Herzmuskel) oder als Substrat für die Lipogenese im Fettgewebe zur Verfügung stehen. Weiterhin trägt die Darmflora über die Dekonjugation von Gallensäuren zur Entsorgung von Harnstoff bei und synthetisiert essentielle Aminosäuren sowie Vitamin K und B-Vitamine. Neben der Substratbereitstellung spielt die Mikrobiota aber auch noch eine entscheidende Rolle bei der intestinalen Angiogenese sowie Entwicklung einer mukosalen Immunität.

Durch den postpartalen Aufbau einer Darmflora wird das erworbene Immunsystem „geschult“. Dabei entsteht in schrittweisem Aufbau ein komplexes Kontrollsystem, das für eine Immuntoleranz gegenüber vielen Antigenen, aber auch für einen Schutz vor Pathogenen sorgt. Die intestinale Mikrobiota entwickelt sich in den ersten beiden Lebensjahren zu einem stabilen und reifen Muster, das lebenslang beibehalten wird (Abb. 1). Natürlich unterliegt sie dabei Schwankungen, u. a. in Abhängigkeit von der

Ernährung, Infektionen oder auch antibiotischer Therapie. Die relative Instabilität des Aufbaus einer intestinalen Darmflora innerhalb der ersten beiden Lebensjahre erklärt, dass sich hier leicht Störungen auswirken können, die dann wiederum einen Einfluss auf die Entwicklung oder die Gesundheit des Menschen haben können.

## Immunologie des Darmes

Ungefähr 80 % der B-Zellen und mehr als 60 % der T-Zellen des menschlichen Organismus befinden sich in der Darmschleimhaut. Die Peyerschen Plaques haben eine spezifische Struktur, welche die Interaktion der immunkompetenten Zellen mit der Mikrobiota optimieren. Die räumliche Nähe Antigen-präsentierender Zellen zu Lymphfollikeln ermöglicht ein optimales Antigensampling und die Induktion einer entsprechenden Immunantwort in Form einer proinflammatorischen Reaktion oder Toleranz. Es scheint, dass der mukosale Schutzfilm eine überschießende Reaktion zu verhindern vermag und daher nur an den Peyerschen Plaques auf eine ausreichende Mukusproduktion verzichtet werden kann. Auch wird die intestinale Permeabilität durch „Tight-Junctions“ gering gehalten, da ansonsten Pathogene unkontrollierter einströmen würden. Im Tierversuch entwickelt sich bei Mäusen mit gestörter Funktion dieser Tight-Junctions eine spontane Kolitis [9]. Die Funktion der Tight-Junctions wird durch die Mikrobiota beeinflusst. Das außerhalb dieser Formationen verteilte Mukosa-assoziierte Lymphsystem (MALT) der Lamina propria besteht aus aktivierten CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, einigen regulatorischen T-Zellen, Gedächtnis-B-Zellen und IgA-produzierenden Plasmazellen. Probiotika können auf vielfältige Weise die Interaktion des MALT modulieren (Tab. 1) und möglicherweise einen proinflammatorischen Zustand verhindern (Abb. 2). Spezifische Mikroben modulieren die intestinale Immunologie durch sezernierte Faktoren und durch direkte

Interaktion mit Immunzellen und intestinalen Epithelzellen. Antiinflammatorische Antworten werden durch TGF- $\beta$ -Produktion der Epithelzellen und IL-10 der mononukleären Zellen vermittelt. Immunstimulatorische Antworten treten als Folge zahlreicher unterschiedlicher proinflammatorischer Zytokine der stimulierten Epithelzellen, mononukleären Zellen sowie Lymphozyten auf, neben der IgA-Produktion der B-Lymphozyten.

## kurzgefasst

Aufbau und Entwicklung der Darmflora beginnen direkt nach der Geburt und sind von vielen Faktoren abhängig. Ein schrittweiser Aufbau ist für die Reifung des Immunsystems wichtig. Störungen können zu Fehlfunktionen und „Fehlprogrammierung“ des Immunsystems führen. Ein funktionierender Regelkreis der intestinalen immunkompetenten Zellen bestimmt die Toleranz oder Reaktion in Bezug auf ein Antigen. Daneben sind die Epithelzellschicht mit Tight-Junctions sowie der darüber liegende Schleimfilm weitere Schutzmechanismen im Darm.

## Probiotika bei kindlichen Erkrankungen

**Nekrotisierende Enterokolitis**  
Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine gefürchtete Komplikation bei sehr unreifen Frühgeborenen und verläuft oftmals fatal. Mehrere randomisierte prospektive Studien sprechen für einen Nutzen einer probiotischen Therapie, indem die Mortalität der NEC signifikant gesenkt werden konnte. Aktuelle Meta-Analysen belegen, dass Probiotika sowohl die Entwicklung einer NEC wie auch einer Septikämie reduzieren [1, 6]. Dennoch sind einige Fragen offen: Welcher probiotische Stamm ist am effektivsten, oder ist ein Gemisch verschiedener Stämme zu bevorzugen? Wie sicher sind probiotische Präparate bei dieser Patientengruppe (Gefahr der Sepsis bei nicht intakter Barrierefunktion), sollten Hitze-inaktivierte Stämme evtl. bevorzugt werden, die eine ähnliche Wirksamkeit aufweisen? Wann sollte idealerweise mit der Supplementierung begonnen und wie lange soll sie durchgeführt werden? Weitere prospektive Studien werden zeigen, welche Empfehlungen sich herauskristallisieren.

**Allergien, Atopisches Ekzem, Asthma**  
Die Prävalenz der atopischen Krankheiten nimmt in westlichen Gesellschaften stetig zu. Es wird angenommen, dass die normale Interaktion zwischen Immunsystem und Mikroorganismen gestört ist, wobei eine

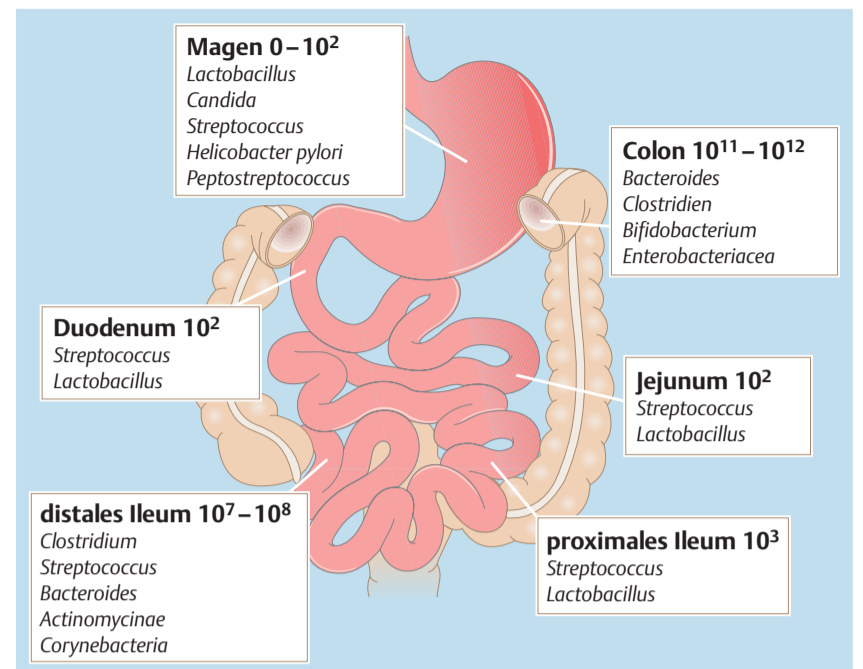


Abb. 1 Mikrobielle Besiedlung des menschlichen Darms.

Reduktion von Bifidobakterien und ein Anstieg von Clostridien im Stuhl, vor allem bei Flaschenkindern, nachgewiesen wurde. Eine prospektive holländische Studie an Neugeborenen wies auf die Bedeutung enterischer Pathogene für die Entwicklung einer atopischen Prädisposition hin [24]. Bei Nachweis von *E. coli* in Stuhlproben von einem Monat alten Säuglingen war das Risiko für die Entwicklung eines Ekzems nahezu verdoppelt, wobei das Risiko mit zunehmender Anzahl von *E. coli* anstieg. Auch das Stillverhalten hat Einfluss auf das Ekzemrisiko, wobei gestillte Kinder wesentlich mehr Bifidobakterien in ihrer Mikrobiota als Formula-ernährte Kinder aufweisen. Allerdings übertragen Allergie-behaftete Mütter *Bifidobacterium-adolescentis*-Spezies häufiger auf Ihre Kinder als gesunde Mütter, was zu einer aberranten Entwicklung der kindlichen Mikrobiota beitragen kann. So hat Stillen einen Einfluss auf die Inzidenz atopischer Erkrankungen in Abhängigkeit vom Allergiestatus der Mutter [31, 32]. Zudem lässt eine gestörte Barrierefunktion der Haut und der Darmschleimhaut einen größeren Antigentransfer zu, so dass die Immunantwort mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und weiterer Zunahme der Permeabilität als Folge im Sinne eines Circulus vitiosus verstärkt wird.

Die Zufuhr von *Lactobacillus GG* bei Kindern mit atopischem Ekzem konnte die Symptomatik signifikant verringern sowie Marker der systemischen und intestinalen allergischen Entzündung reduzieren [16]. Eine Meta-Analyse des Cochrane Zentrums weist eine signifikante Besserung des atopischen Ekzems bei belasteten Kindern durch die Gabe von Probiotika nach, allerdings waren die Studien sehr heterogen und der Effekt nicht konsistent bei den einzelnen Studien nachweisbar [23]. Ebenso beurteilt eine aktuelle Meta-Analyse das präventive Potenzial zur Verhütung eines atopischen Ekzems eher positiv [15]. Widersprüchliche Ergebnisse der einzelnen Studien sind am ehesten auf Selektion der Zielpopulation und Auswahl der Bakterienstämme zurückzuführen. Eine Probiotika-Gabe pränatal an Mütter sowie postnatal an Kinder mit hohem Risiko für eine atopische

Erkrankung konnte bisher nur bei finnischen Kindern die Prävalenz eines Ekzems und/oder einer allergischen Sensibilisierung im Vergleich zu Placebo reduzieren. Derzeit reicht die Datenlage noch nicht aus, Probiotika zur Prophylaxe oder Therapie der Neurodermitis uneingeschränkt zu empfehlen.

## Infektiöse Diarrhoe

Über 50 Studien wurden bisher zur Beurteilung der Effektivität von Probiotika bei verschiedenen infektiösen Enteritiden durchgeführt, zum Teil mit widersprüchlichen Ergebnissen. 5 Studien untersuchten Probiotika in der Prävention einer Diarrhoe in Einrichtungen zur Tagesbetreuung von Kindern. Insbesondere für *Lactobacillus GG* konnte nachgewiesen werden, dass signifikant weniger Durchfallepisoden und Fehltag bei präventiver Verabreichung resultieren. Zur Prävention der Diarrhoe bei hospitalisierten Kindern ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse. Zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe liegen Daten vor, die für eine Effektivität einer probiotischen Supplementierung mit *Lactobacillus GG* oder *Saccharomyces boulardii* sprechen. Die einzige Studie, die randomisiert prospektiv verschiedene probiotische Präparationen verglich, wies deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit einzelner probiotischer Stämme oder auch Gemische nach [4] (Abb. 3). Dies unterstreicht, wie kritisch Meta-Analysen gesehen werden müssen, die unterschiedlichste Präparationen mit verschiedenen Stämmen miteinander vergleichen.

## kurzgefasst

Gerade in der Pädiatrie ist der Probiotika-Einsatz sinnvoll, da über die Modulation des noch unausgereiften Immunsystems theoretisch eine Beeinflussung der immunologischen Reaktionen besonders gut möglich sein müsste. In der Tat scheinen Probiotika Erkrankungen des atopischen Formenkreises, und hier v.a. das Ekzem, positiv beeinflussen zu können. Auch bei nekrotisierender Enterokolitis unreifer Frühgeborener können Probiotika die Inzidenz sowie die Mortalität senken. Ebenso sinnvoll erscheint der präventive Einsatz ein-

Tab. 1 Wirkmechanismen der Probiotika.

- ▶ Probiotika konkurrieren mit Pathogenen um Nährstoffe und Adhäsionsmoleküle im Darmepithel und verringern so die Gefahr einer Kolonisierung durch Pathogene (v.a. Bifidobakterien und Laktobazillen)
- ▶ Produktion antimikrobiell wirksamer Bakteriozidine und Fettsäuren, wodurch das Wachstum und Überleben von Pathogenen behindert wird
- ▶ Probiotika erhöhen die Phagozytoseaktivität der Granulozyten und beeinflussen die Immunantwort
- ▶ Probiotika stimulieren die Produktion von sekretorischem Ig-A (z.B. Laktobazillen, Bifidobakterien) und Mucin
- ▶ Probiotika können Toxine pathogener Bakterien abbauen
- ▶ durch Fermentierung und Bildung von kurzkettigen Fettsäuren wird ein Pathogen-hemmendes Milieu sowie der Stoffwechsel der Enterozyten unterstützt

zelter Stämme bezüglich der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe. Auch bei akuter Diarrhoe im Kindesalter haben Probiotika einen statistisch nachweisbaren Effekt, der klinisch nicht besonders ins Gewicht fällt.

**Probiotika bei Erwachsenen**

**Antibiotika-assoziierte Diarrhoe**  
Das häufigste infektiöse Agens, das beim Erwachsenen eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe auslöst, ist der Toxinbildner *Clostridium difficile*. Eine Meta-Analyse von sechs klinischen Studien wies nach, dass nur *S. boulardii* effektiv eine *C. difficile*-induzierte Kolitis verhindern kann [18]. Auch zwei vorhergehende Meta-Analysen unterstützen den Gebrauch von Probiotika [5, 30]. Eine aktuelle Cochrane-Literaturübersicht, die vier Studien einschließt, kommt allerdings zu dem Ergebnis, dass die Evidenz bisher nicht ausreicht, Probiotika zusätzlich zur Therapie der *C. difficile*-Kolitis einzusetzen [25]. Allerdings bestätigt diese Studie einen deutlichen Trend der Wirksamkeit von *S. boulardii* bei wiederholt rezidivierender Diarrhoe durch *C. difficile*.

**Reisediarrhoe**

Die Reisediarrhoe und andere (überwiegend infektiöse) Formen der Diarrhoe beim Erwachsenen wurden weniger deutlich durch die Gabe von Probiotika verhindert. Der nützliche und präventive Effekt der probiotischen Supplementierung war altersabhängig: der protektive Effekt bei Kindern betrug ca. 60 % (35 – 71 %) im Vergleich zu nur 26 % bei Erwachsenen (7 – 49 %). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den probiotischen Stämmen *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* und anderen, einzeln oder in Form von Gemischen. Die Effektivität einer probiotischen Prävention ist demnach beim Erwachsenen eher als gering einzustufen. Nicht klar ist auch, wann die Einnahme vor Beginn der Reise begonnen und wie lange nach Beendigung ein Präparat zugeführt werden sollte.

**kurzgefasst**

Zur Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe beim Erwachsenen bestehen widersprüchliche Angaben. Hier müssen weitere Studien noch mehr Klarheit bringen: welcher/welche probiotischen Stämme eignen sich am besten, wann soll

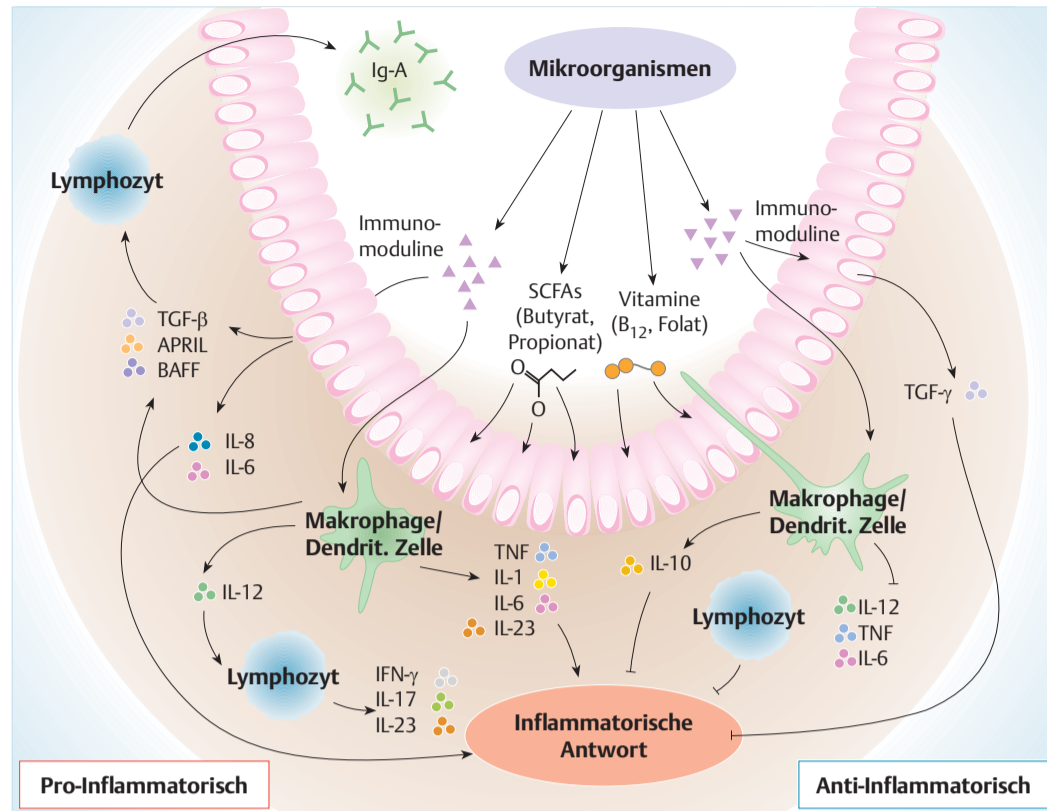
die Einnahme begonnen werden, und wie lange? Auch bezüglich der Reisediarrhoe existieren unterschiedliche Ergebnisse. Die Effektivität einer Prävention durch Probiotika ist beim Erwachsenen allenfalls als gering einzuschätzen.

**Reizdarm**

Aufgrund der hohen Prävalenz des Reizdarmsyndroms (IBS) und der zum Teil bescheidenen therapeutischen Möglichkeiten wird dem Einsatz von Probiotika beim Reizdarmsyndrom großes Interesse entgegen gebracht. Vier aktuelle Meta-Analysen gelangen zu dem Schluss, dass Probiotika bei IBS hilfreich sein können [10, 17, 20, 21]. Qualitative Unterschiede in der Darmflora bei IBS-Patienten im Vergleich zu Gesunden, insbesondere eine Verminderung der Zahl von Bifidobakterien, sind in vielen Studien auffällig gewesen. Erhöhte  $\beta$ -Defensinspiegel im Stuhl sowie der beobachtete Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Fehlbesiedlung und einer Reizdarmsymptomatik legen einen ursächlichen Zusammenhang nahe. Untersuchungen bezüglich der Zytokinspiegel in mononukleären Blutzellen und auch im Serum wiesen auf einen proinflammatorischen Zustand beim IBS hin, wobei die Erhöhung des Verhältnisses von IL-10:IL-12 durch Gabe von Bifidobacterium infantis wieder verbessert werden konnte [22] (Abb. 2). Zudem kann eine Immunaktivierung zu einer gestörten motorischen Funktion des Darmes und erhöhten sensorischen Perzeption führen. Experimentelle Studien unterstützen die Vermutung, dass Probiotika einen Effekt auf die viszerale Hypersensitivität haben und konnten eine Verbindung zwischen diesem Effekt und anti-inflammatorischen, Barriereverstärkenden und neuromodulatorischen Wirkungen herstellen [27]. Vor diesem theoretischen Hintergrund sind weitere, prospektive kontrollierte Studien an klar definierten Patientengruppen erforderlich, um den Stellenwert des Einsatzes von Probiotika beim IBS zu definieren. Eine probatorische Gabe erscheint derzeit gerechtfertigt.

**Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten**

Die überzeugendsten Daten zum Einsatz von Probiotika bei chronisch-entzündlicher Darmkrankheit (CED) liegen für die Pouchitis vor. Hierbei handelt es sich um eine unspezifische Entzündung im ilealen Pouch, der als



**Abb. 2** Mikrobielle Einflussnahme und Auswirkungen auf die intestinale Biologie (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier [26]). TGF- $\beta$  = transforming growth factor- $\beta$ , IL-10 = Interleukin 10, Ig-A = Immunglobulin A, FOS = Fruktooligosaccharide, SCFA = kurzkettige Fettsäuren

Reservoir nach Kolektomie angelegt wurde. Dabei liegt eine Störung der luminalen Mikrobiota zugrunde, wobei die Anzahl von Laktobazillen und Bifidobakterien erniedrigt ist [29]. Bei akuter Pouchitis wird meist durch antibiotische Therapie eine Remission erreicht. Die anschließende Therapie mit dem probiotischen Kombinationspräparat VSL#3 konnte die Remissionserhaltung deutlich steigern [8, 19]. Nach operativer Anlage eines Pouches kann VSL#3 offenbar das Auftreten einer Pouchitis in einigen Fällen verhindern [7]. Zur Therapie und Remissionserhaltung des M. Crohns existieren widersprüchliche Daten. Bisher ließ sich noch für kein Probiotikum in mehreren prospektiven Studien ein deutlicher Effekt nachweisen. Zur probiotischen Behandlung der akuten Colitis ulcerosa liegen keine ausreichenden Daten vor. Mehrere Studien untersuchten den Einsatz von Probiotika zum Remissionserhalt und legen nahe, dass *E.-coli*-Nisse zum Remissionserhalt Mesalazin ebenbürtig ist [13, 14, 28]. Entsprechend wird in den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten eine probiotische Therapie als Alternative zu Mesalazin zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa sowie zur Behandlung der chronisch rezidivierenden oder refraktären Pouchitis erwähnt.

**kurzgefasst**

Probiotika können beim Reizdarm verschiedene Symptome (Obstipation/Diarrhoe, Blähungen, Schmerzen) lindern. Mittlerweile beginnt man auf mukosaler Ebene die Wirkmechanismen im Ansatz zu begreifen. Bezüglich des Einsatzes bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist bisher nur die Remissionserhaltung bei Pouchitis oder auch der präventive Einsatz nach Pouchanlage ausreichend belegt.

**Adipositas**

Wie eingangs erwähnt erfolgt durch die Mikrobiota die Umwandlung unverdaulicher komplexer pflanzlicher Kohlehydrate in kurzkettige Fettsäuren und Monosaccharide. Nach Absorption gelangen diese über den Pfortaderkreislauf zur Leber, wo sie die de-novo-Lipogenese induzieren. Konventionell ernährte Mäuse wiesen im Vergleich zu steril aufgezogenen Tieren 40 % mehr Körperfett und 47 % mehr gonadalen Fettgehalt auf. Wurde die Mikrobiota der Standardtiere auf die steril aufgezogenen Tiere übertragen, so kam es bei diesen zu einem Anstieg des Körperfettgehaltes um 60 % innerhalb von 2 Wochen, ohne dass die Tiere mehr fraßen. Begleitend wurde eine Insulinresistenz, Hypertrophie der Adipozyten und gestiegene Leptin- und Glukosespiegel im Serum beobachtet [2]. Auch beim Menschen wurden unterschiedliche Anteile von *Bacteroides* und *Firmicutes* bei adipösen und schlanken Personen gefunden. In einer prospektiven Untersuchung wiesen Kinder, die bis zum 7. Lebensjahr übergewichtig oder adipös geworden waren, im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern niedrigere Zahlen für Bifidobakterien und höhere für *Staphylococcus aureus* auf [12]. So scheint eine veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota dem Übergewicht vorauszugehen. Die weitere Erforschung dieser Wechselwirkungen zwischen Mikrobiota und Stoffwechsel haben im Zuge der Ausbreitung von Übergewicht und Adipositas enorme sozioökonomische Bedeutung.

**kurzgefasst**

Die Darmflora trägt zur Aufspaltung für menschliche Zellen unverdaulicher Polysaccharide bei. Die Abbauprodukte (kurzkettige Fettsäuren und Monosaccharide) können metabolisch verwertet werden und haben Signalfunktion für Adipozyten und Stoffwechselformone. Andererseits scheint eine Veränderung der

Körperkomposition auch Verschiebungen in der Mikrobiota zu bedingen. Die weitere Aufklärung dieser Zusammenhänge könnte mit dazu beitragen, der Ausbreitung der Adipositas zu begegnen.

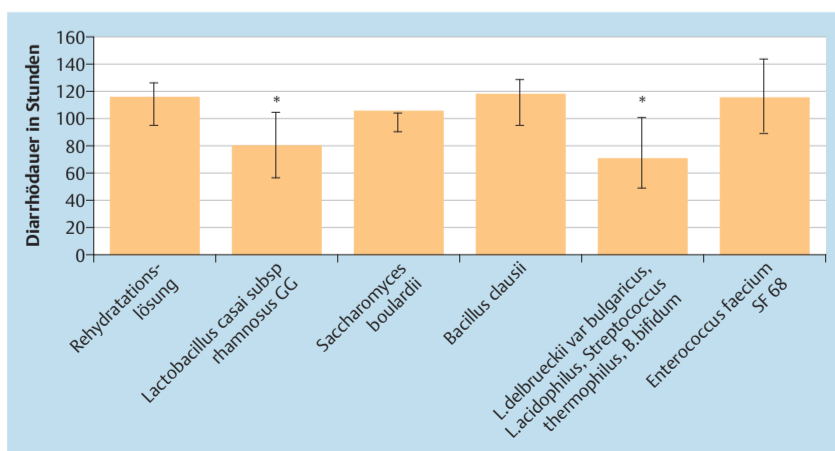
**Weitere mögliche Indikationen und Aspekte zur Sicherheit**

Probiotika wurden zur Prävention und Therapie verschiedener Erkrankungen und Therapienebenwirkungen eingesetzt. So scheint die Nebenwirkungsrate einer *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie verringert werden zu können bei unveränderten oder gar verbesserten Eradikationsraten. Ebenso scheint eine intestinale Mukositis durch Chemo- oder Strahlentherapie durch eine probiotische Behandlung gebessert werden zu können. Möglicherweise besteht ein positiver Effekt auf die Infektanfälligkeit durch Probiotika. Versuche, bei akuter Pankreatitis durch probiotische Therapie eine Verlaufsverbesserung zu erreichen, schlugen fehl, vielmehr wiesen die mit Probiotika behandelten Patienten eine erhöhte Letalität auf [3]. Dies zeigt, dass bei schwerer intestinaler Schrankenstörung eine Migration der probiotischen Keime möglich ist und ernste Septikämien auftreten können. Dies war zuvor bereits beim Kurzdarmsyndrom oder liegendem ZVK beschrieben worden.

**Konsequenz für Klinik und Praxis**

- Probiotika können bei unterschiedlichen Erkrankungen/Symptomkomplexen nutzbringend eingesetzt werden.
- Dabei handelt es sich bei Probiotika nicht um zu verharmlosende Präparate. Bei schwerer Grunderkrankung ist ein Einsatz derzeit nicht anzuraten (z. B. akute Pankreatitis, Kurzdarmsyndrom).

**Autorenklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma besitzen,



**Abb. 3** Dauer der Diarrhoe nach Einnahme verschiedener probiotischer Stämme. Aufgetragen sind die Medianwerte der Diarrhödauer sowie die Interquartilbereiche. \*  $p < 0,001$  im Vergleich zu oraler Rehydratationslösung [4].

deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

#### Literatur

- Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008CD005496
- Bäckhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15 718–15723
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659
- Canani RB, Cirillo P, Terrin G et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461–1467
- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614–1620
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–309
- Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995; 270: 1203–1207
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15
- Isolauri E, Salminen S. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 2: S91–S96
- Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534–538
- Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623
- Kruis W, Schütz E, Frick P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–858
- Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116–121
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179–185
- McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650–2661
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812–822

- Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2008, Epub ahead of print
- Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1775–1780
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541–551
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007CD006475
- Penders J, Thijs C, van den Brandt PA et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661–667
- Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008CD004611
- Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015–2031
- Quigley EM. The efficacy of probiotics in IBS. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 2: S85–S90
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639
- van Ruseleer-Emden JG, Schouten WR, Van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994; 35: 658–664
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374–382
- Siltanen M, Kajosaari M, Pousa T, Saarienen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 2003; 58: 524–530
- Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr* 2007; 151: 347–351

P. Deibert<sup>1</sup>, D. König<sup>1</sup>, G. Becker<sup>2</sup>, A. Berg<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin, Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
<sup>2</sup>Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

#### Korrespondenz

PD Dr. Peter Deibert  
 Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin  
 Medizinische Universitätsklinik  
 Hugstetter Str. 55  
 79106 Freiburg  
 Tel. 0761/270-7461  
 Fax 0761/270-7470  
 eMail peter.deibert@uniklinik-freiburg.de

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 345–349). Alle Rechte vorbehalten.

#### Kasuistik

## Patient mit chronischer Diarrhoe, Pigmentierungsstörung und Haarausfall

Die chronische Diarrhoe ist ein häufiges Symptom, dem viele Ursachen zugrunde liegen können. Die gezielte Anamnese gestattet in der Regel eine grobe Orientierung und Unterteilung in eine funktionelle Diarrhoe, wie etwa das häufig diagnostizierte Reizdarmsyndrom, das kein pathologisches Korrelat aufweist, und einer organischen Diarrhoe, wobei etwa die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu nennen sind. Geschildert wird der Fall eines 70-jährigen Patienten, der sich wegen seit 14 Monaten bestehender chronischer Diarrhoe sowie eines massiven Gewichtsverlustes vorstellt.

#### Anamnese

Ein 70-jähriger Patient klagte über seit 14 Monaten bestehende Diarrhoe mit bis zu 8 x täglichen, überwiegend flüssigen, nicht schmerzhaften sowie unblutigen Stühlen und über einen Gewichtsverlust von 26 kg. Eine B-Symptomatik bestand nicht. Begleitend berichtete der Patient über Haarausfall in den letzten 3 Monaten, Nagelbruch sowie Hautveränderungen mit einer Hyperpigmentierung und teilweise Pigmentverlusten an der Stirn. Auch empfinde der Patient leichte Geschmacksstörungen. 12 Monate vor der jetzigen Einweisung seien Gastroskopie und Koloskopie durchgeführt worden, welche den Verdacht auf einen Barrettösophagus sowie polypöse Veränderungen im Magen als auch im Kolon gezeigt hatten. Histologisch bestand kein Anhalt für eine maligne Erkrankung. Mit der Verdachtsdiagnose einer eosinophilen Gastroenteritis war bis zum Zeitpunkt der aktuellen Vorstellung eine Kortisontherapie mit Budenosid und Mesalazin durchgeführt worden. Eine zytologische Untersuchung des Knochenmarks vor 12 Monaten war unauffällig. Seit über 25 Jahre besteht ein Diabetes mellitus Typ 2, der diätetisch behandelt wurde. Ein Ex-Nikotinabusus (ca. 50 Packungsjahre) wurde angegeben.

#### Körperlicher Untersuchungsbefund

Schlanker Ernährungszustand (172 cm, 63 kg, Body-Mass-Index: 21,3 kg/m<sup>2</sup>) und gering reduzierter Allgemeinzustand. Die Kreislaufparameter waren mit einem Blutdruck von

120/80 mmHg und einer Herzfrequenz von 68/min stabil. Der abdominelle Untersuchungsbefund war unauffällig. An den Extremitäten fanden sich beidseitig Unterschenkelödeme. Kein Nachweis vergrößerter Lymphknoten. Weiterhin fanden sich eine Hyperpigmentierung bzw. Pigmentausfälle an der gesamten Stirn sowie eine Alopezie und eine Finger- bzw. Fußnageldystrophie (Abb. 1a und b). Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich eine leichte Einschränkung der Muskelkraft der oberen Extremität bei intakter Sensibilität und seitengleichen Reflexen.

#### Klinisch-chemische Untersuchungen

Die Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchung sind in Tab. 1 dargestellt. Der erniedrigte Hämoglobinwert deutet auf eine mäßige makrozytäre, normochrome Anämie hin. Der Gerinnungs-Global-Test Quick war mit 56 % erniedrigt, die partielle Thromboplastinzeit zeigte einen unauffälligen Wert. Im Normbereich lagen Ferritin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT).

#### Ergänzende Untersuchungen

Die Ösophagogastroduodenoskopie zeigte multiple polypöse, hoch entzündlich veränderten Raumforderungen im Magen (Abb. 2) sowie im Duodenum. Es erfolgte die Schlingenabtragung eines Polypen im Korpus. Histologisch zeigte sich dabei ein sessiler gastral Polyp (Abb. 3). Ebenso wurden in der Koloskopie multiple Poly-

pen bis 1 cm Größe im gesamten Kolon nachgewiesen. Eine Tuberkulose des Magens wurde durch das Fehlen säurefester Stäbchen und eine negative Mykobakterien-PCR ausgeschlossen. In der Histologie des Duodenums konnte keine DNA des Enterobacteriums *Tropheryma whipplei* nachgewiesen werden. Eine Stuhlprobe war für sonstige enteropathogene Keime negativ. Eine Immunfluoreszenzuntersuchung gegen HEP-2-Zellen (Kern, Nukleolen, Chromosomen und Zytoplasma), p-ANCA und C-ANCA war negativ.

#### Diagnose, Therapie und Verlauf

Unter Berücksichtigung der klinischen Parameter, der Histologie des Magens, des Kolons und der apparativ erhobenen Befunde wurde die Diagnose eines Cronkhite-Canada-Syndroms (CCS) Typ 1 gestellt. Nachdem die auswärts durchgeführte Therapie mit Budenosid in einer Dosis von 9 mg/d in Kombination mit Mesalazin (3 x 1 g) unter Annahme einer eosinophilen Gastroenteritis keine Besserung der Durchfallsymptomatik brachte, erfolgte nach Diagnosestellung des CCS in unserer Klinik die tägliche Behandlung mit Prednisolon (60 mg/d i. v.). Der Patient wurde beschwerdefrei, jedoch zeigten sich in einer Kontrollgastroduodenoskopie nach 8-wöchiger Prednisolontherapie von 20 mg/d anal weiterhin ausgeprägte polypöse Veränderungen im Magen und Duodenumbereich, die histologisch eine vermehrte Vaskularisation mit Gefäßproliferaten im Rahmen der Regression der Läsionen aufwiesen. Nach einer 12-monatigen

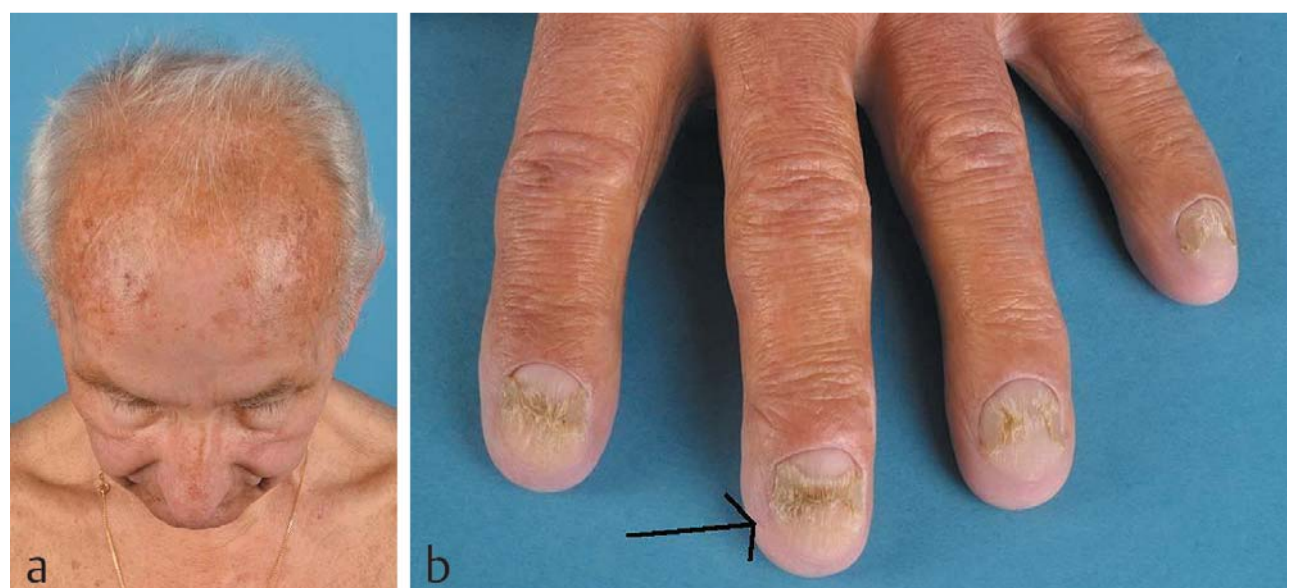


Abb. 1 Klinische Manifestation des Cronkhite-Canada-Syndroms. a) Alopezie und Pigmentstörungen, b) Kutane Hyperpigmentierung und Onychodystrophie der Nägel an Hand.

Tab. 1 Ergebnisse der klinisch-chemische Untersuchungen.

| Parameter           | Patient        | Normbereich     |
|---------------------|----------------|-----------------|
| Hämoglobinwert      | 12,9 g/dl      | 14–18 g/dl      |
| Gesamteiweiß        | 4,7 g/dl       | > 6,5 g/dl      |
| Albumin             | 2,6 g/dl       | > 3,5 g/dl      |
| C-reaktives Protein | 8 mg/l         | < 0,5 mg/dl     |
| Kreatinin kinase    | 1776 U/l       | < 170 U/l       |
| Serum-Kalium        | 2,5–4,1 mmol/l | 3,6–4,8 mmol/l  |
| Serum-Magnesium     | 0,71 mg/dl     | 1,58–2,55 mg/dl |

Nachbeobachtung unter einer Dosis von aktuell 10 mg/d Prednisolon hat sich die Malnutrition beim Patienten zurückgebildet.

**Diskussion**

Das im Jahre 1955 beschriebene Cronkhite-Canada-Syndrom (CCS) [2] ist eine seltene Erkrankung, wobei eine genaue Inzidenz aufgrund geringer Fall- und Studienzahlen nicht vorliegt. Für die zwei größten Patientenkollektive von CCS-Patienten wurde eine 5-Jahresmortalität von 55 % beschrieben. Die bisher größte Studie erfolgte in Japan, die u. a. das Auftreten gastrointestinaler Tumore vor dem Hintergrund des CCS untersucht. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen Raum ist noch nicht durch eine vergleichbare Studie validiert. Das CCS tritt ohne erkennbares Vererbungsmuster bevorzugt bei Männern im 2. Lebensabschnitt mit einem Altersgipfel um das 62. Lebensjahr auf [3]. Das CCS geht typischerweise mit einer den gesamten Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme des Ösophagus befallenden Polyposis, einem charakteristischen Hautbefund mit Hyperpigmentierung, Haarausfall sowie Nageldystrophie einher [9]. Im hier geschilderten Fall sind diese klinischen Symptome vollständig nachweisbar. Die Vielfalt klinischer Symptome schlägt sich in der von Goto et al. 1995 [6] vorgestellten Klassifikation in 5 Gruppen nieder:

- ▶ Typ 1: Patienten mit Diarrhoe als Erstsymptom
- ▶ Typ 2: Patienten mit Geschmacksstörungen

- ▶ Typ 3: Patienten mit Mißempfindungen im Mund und ausgeprägtem Durstgefühl
- ▶ Typ 4: Patienten mit abdominalen Beschwerden mit Ausnahme einer Diarrhoe
- ▶ Typ 5: Patienten mit Alopezia als Hauptsymptom

Häufig geht das CCS mit einer Diarrhoe einher, die durch die Mukosenschädigung, gelegentlich aber auch durch bakterielle Überwucherung, verursacht ist. Diese bedingt einen massiven Eiweißverlust und eine Hypokaliämie sowie Hypomagnesiämie, die eine Substitution erforderlich machen [7]. Zur Diagnosestellung der bakteriellen Überwucherung ist der H<sub>2</sub>-Atemtest mit Glukose hilfreich, der in unserem Fall nicht durchgeführt worden war.

Das CCS gehört zur Gruppe der hamartomatösen polyposen Magen-Darm-Erkrankungen, zu denen auch das juvenile Polyposis Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das Nannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom, das Cowden-Syndrom und das hereditäre gemischte Polyposis-Syndrom zählen [1]. Die Entwicklung dieser primär benignen Polypen bis zum Karzinom ist bis heute – im Gegensatz zu den adenomatösen Polypen – nicht verstanden.

Beim CCS finden sich in 52 – 96 % der Fälle Polypen im Magen bis zum Rektum [4]. Das Risiko für eine Entartung ist jedoch geringer als bei den adenomatösen Polypen. Es wird vermutet, dass serratierte Adenome, die bei ca. 40 % bei Patienten mit CCS und kolorektalem Karzinom gefunden wurden, als Präkursorläsion bei diesen Patienten gelten [13]. Weitere

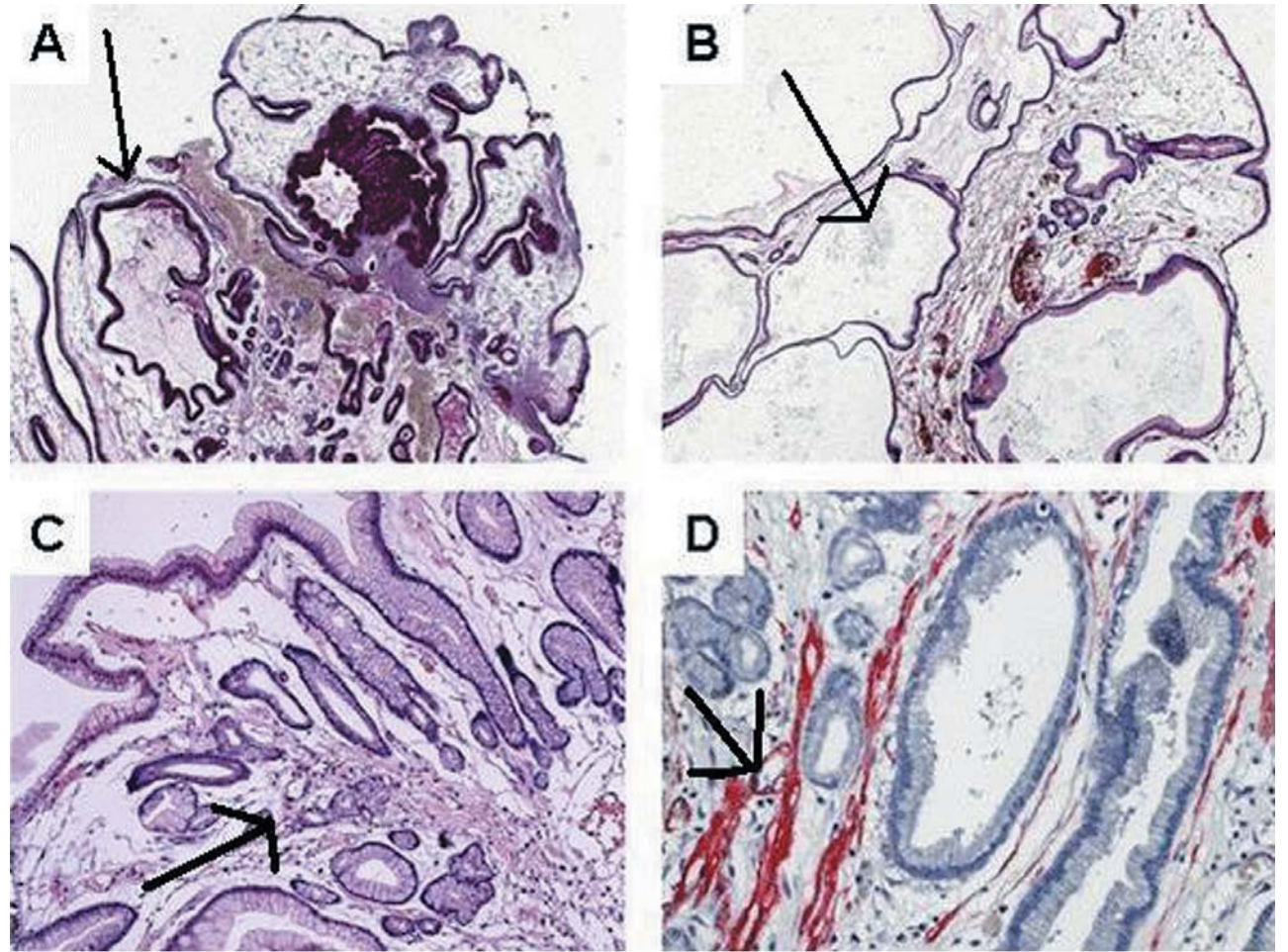


Abb. 3 Cronkhite-Canada-Syndrom (CCS)-Polypen im Magen. A) und B) Typischer gastraler CCS-Polyp mit zystisch erweiterten Drüsen (Pfeile) bei fokaler Metaplasie (A). A: Perjodsäure-Schiff-Reaktion; B: Hämatoxylin- und Eosin-Färbung; x 25. C) Typischer gastraler CCS-Polyp bei deutlichem Stromaödem (Pfeil). Hämatoxylin- und Eosin-Färbung; x 25. D) Typischer gastraler CCS-Polyp bei fokalen aufgesplitterten glatten Muskelfaserbündeln zwischen geschlängelten Foveolen (Pfeil). a-glattmuskuläres Aktin; Immunhistologie; x 200.

Komplikationen des CCS sind: lebensbedrohliche gastrointestinale Blutungen, Invagination, Rektumprolaps, Pfortaderthrombose sowie eine membranöse Glomerulonephritis [12].

Das durch die Diarrhoe mitbedingte Malabsorptionssyndrom ist in der Regel progredient und schwer zu beeinflussen. Über eine erfolgreiche, symptomorientierte Therapie mit Steroiden, anabolen Steroiden, Antibiotikagabe und chirurgischer Resektion wurde berichtet [3, 7]. Auch eine diätetisch-ausgewogene flüssige enterale Kost wurde in Einzelfällen erfolgreich angewandt [11]. Es gibt einzelne Fallberichte über eine deutliche symptomatische und endoskopische Besserung nach einer Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie [10]. Im vorliegenden Fall konnten die subjektiven Beschwerden des Patienten (Asthenie, Gewichtsabnahme) sowie die Diarrhoeen mit systemisch verabreichten Kortikoiden erfolgreich therapiert werden; wohingegen die initiale Therapie des Patienten mit in Äquivalenzdosis verabreichten Budenosid den Krankheitsverlauf nicht beeinflusste. Interessanterweise waren auch die morphologischen Veränderungen des Gastrointestinaltraktes nach 12-monatiger, klinisch erfolgreicher Therapie mit systemischen Kortikoiden unverändert. Möglicherweise ist bei dieser Systemerkrankung weniger die lokale Wirkung von Kortikoiden auf den Darm als vielmehr die systemische Beeinflussung der Erkrankung von wesentlicher Bedeutung. Bei nebenbefundlich bestehender Muskelschwäche der oberen Extremität wurde bei Verdacht auf Myositis eine Muskelbiopsie noch vor Beginn einer Kortikosteroidtherapie veranlasst. Histopathologisch zeigte sich

keine Myositis, jedoch bei laborchemisch stark erhöhter CK (Kreatin kinase) von 1776 U/l eine Typ II-Faser-Atrophie. Eine für das CCS charakteristische myopathische Veränderung der Muskulatur ist in der Literatur bisher nicht beschrieben, kann jedoch vor dem Hintergrund der nicht vollständig geklärten Pathogenese des CCS als eine von vielen auch möglichen Nebenmanifestationen interpretiert werden. Durch die Kortikoidtherapie war die CK rasch rückläufig und normalisierte sich im Verlauf.

Zu einer weiteren Differentialdiagnose der nicht vererbaren Polyposis-Syndromen gehört das Syndrom der hyperplastischen Polyposis (SHP). Das SHP ist gekennzeichnet durch multiple, hyperplastische Polypen im Kolon [8]. Die lymphomatöse Polyposis, welche sich gelegentlich bei histologischer Aufarbeitung eines entfernten Polypen als Marginalzonenlymphom präsentiert und die noduläre lymphoide Hyperplasie, wie sie sich typischerweise im terminalen Ileum darstellt, aber auch gelegentlich bei Patienten mit dem Gardner-Syndrom – einem vererbarem Polyposis Syndrom – sind in die Überlegungen einzubringen.

**Fazit**

▼ Aufgrund des weltweit seltenen Auftretens des CCS sind bis dato nur wenige Studien zu dieser Erkrankung durchgeführt worden und lassen eine statistisch signifikante Erhebung und Bewertung von Daten bisher nur begrenzt zu. Bei endoskopisch auffälligen polypösen Veränderungen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes sollten hamartomatöse Erkrankungen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen eingebracht werden.

**Konsequenz für Klinik und Praxis**

- ▶ Endoskopische Kontrollen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes nach Diagnosesicherung eines CCS müssen in regelmäßigen Intervallen erfolgen, um die bisherige 5-Jahres-Mortalität, die mit über 50 % angegeben wird, zu senken.
- ▶ Interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gastroenterologen, Dermatologen, Pathologen und Chirurgen ist erforderlich, um die bisher selten gestellte Diagnose des CCS zu stellen und die bestmögliche Therapie für die betroffenen Patienten zu finden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, 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).

**Literatur**

- 1 Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. Surg Clin N Am 2008; 88: 779–817
- 2 Cronkhite LW, Canada WJ. Generalised gastrointestinal polyposis: an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychatrophia. N Eng J Med 1955; 252: 1011–1015
- 3 Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ et al. The Cronkhite-Canada syndrome. An analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. Medicine 1982; 61: 293–309
- 4 Egawa T, Kubota T, Otani Y et al. Surgically treated Cronkhite-Canada syndrome associated with gastric cancer. Gastric Cancer 2003; 3: 156–160
- 5 Gill W, Wilken BJ. Diffuse gastrointestinal polyposis associated with hypoproteinemia. J R Coll Surg Edinb 1967; 12: 149–156
- 6 Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. Nippon Geka Hokan 1995; 64: 3–14

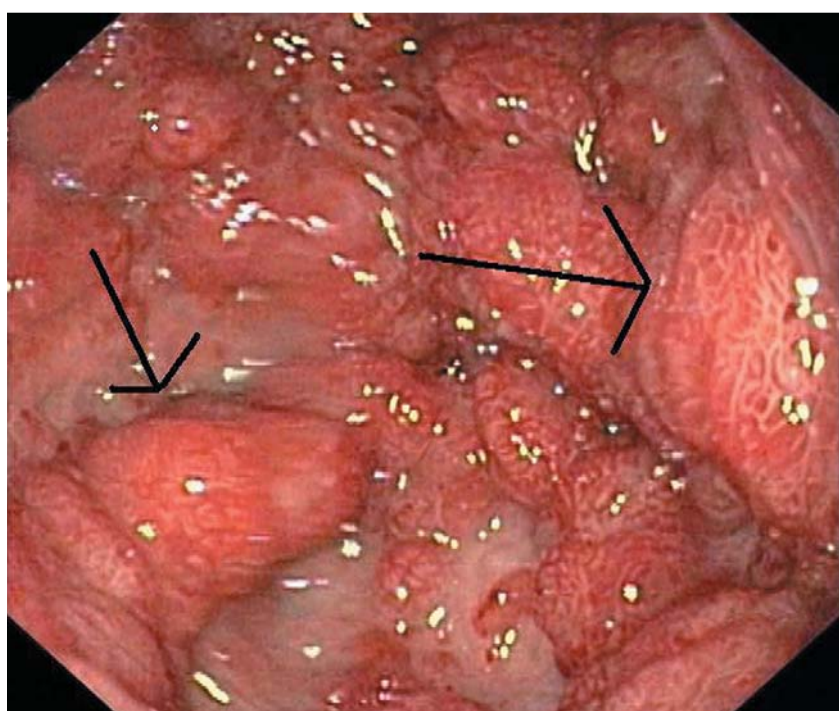


Abb. 2 Ösophago-Gastroskopie-Duodenoskopie. Magen: Ausgeprägte entzündliche, z. T. flache, z.T. deutlich erhabene, polypöse Veränderungen, mit kontaktvulnerabler Mukosa (Pfeile).

- 7 Hanzawa M, Yoshikawa N, Tezaka T et al. Surgical treatment of Cronkhite-Canada syndrome associated with protein-losing enteropathy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 932-410
- 8 Itzkowitz SH. Colonic polyps and polyposis syndromes. In: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. 2002; 114: 2206-2014
- 9 Jarnum S, Jensen H. Diffuse gastrointestinal polyposis with ectodermal changes. A case with severe malabsorption and enteric loss of plasma proteins and electrolytes. *Gastroenterology* 1966; 50: 107-118
- 10 Kenta O, Hajime I, Saburo S, Hitoshi N, Masahiro I, Shigeru K et al. A case of Cronkhite-Canada Syndrome: Remission after Treatment with Anti-Helicobacter pylori Regimen. *Digestion* 2008; 78: 82-87
- 11 Russel DM, Bhatl PS, St. John DJB. Complete remission in Cronkhite-Canada syndrome. *Gastroenterology* 1983; 85: 180
- 12 Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N et al. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 791-795
- 13 Yashiro M, Kobayashi H, Kubo et al. Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesion. *Digestion* 2004; 69: 57-62

R. Fischer<sup>1\*</sup>, M. Breidert<sup>2\*</sup>, S. Paul<sup>1</sup>, W. Kreisel<sup>1</sup>, A. Schmitt-Gröff<sup>3</sup>, C. Waller<sup>4</sup>, H. E. Blum<sup>1</sup>

\*R. Fischer und M. Breidert teilen sich die Erstautorenschaft

<sup>1</sup>Medizinische Abteilung II, Universitätsklinikum Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

<sup>2</sup>Medizinische Abteilung I, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Klinik Kösching

<sup>3</sup>Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

<sup>4</sup>Medizinische Abteilung I, Universitätsklinikum Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Korrespondenz**

Privatdozent Dr. med. Matthias Breidert  
Kliniken im Naturpark Altmühltal  
Klinik Kösching  
Krankenhausstr. 19  
85092 Kösching  
Tel. 08456/71431  
Fax 08457/71422  
eMail Matthias.Breidert@  
klinik-koesching.de

**Kardiologie**

**CRP – Mediator für kardiovaskuläre Erkrankungen?**

Das C-reaktive Protein (CRP) konnte in arteriosklerotischen Plaques nachgewiesen werden. Ob ein Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration und dem Risiko vaskulärer und nicht-vaskulärer Erkrankungen besteht, untersuchte nun eine Meta-Analyse des „Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC) Coordinating Centre“. *Lancet* 2010; 375: 132-140

Im Rahmen der Meta-Analyse wurden Daten aus 54 prospektiven Langzeitstudien von 160 309 Teilnehmern (Durchschnittsalter 60 Jahre) ausgewertet, bei denen zu Beginn der Studie noch keine vaskulären Vorerkrankungen vorlagen. Dabei sollte geklärt werden, ob eine Beziehung zwischen CRP-Konzentration und individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungsrisiko bestand. Primärer Endpunkt war das erstmalige Auftreten einer koronaren Herzkrankheit in Form eines tödlichen oder nicht-tödlichen Herzinfarkts, eines Schlaganfalls oder Todes aus vaskulärer oder nicht-vaskulärer Ursache.

Demnach bestand eine eindeutige Korrelation zwischen CRP-Konzentration und dem Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit oder einem ischämischen Hirninfarkt zu erkranken. Dies galt auch für die Beziehung zwischen CRP-Konzentration und dem Mortalitätsrisiko in Bezug auf vaskulär und nicht vaskulär bedingte Erkrankungen wie etwa bösartige Tumoren oder Lungenerkrankungen. An diesem Ergebnis änderte sich auch dann nichts, wenn Raucher aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurden. Außerdem ließ sich eine positive Assoziation zwischen CRP-Konzentration und konventionellen kardiovaskulären

Risikofaktoren bzw. Entzündungsmarkern wie LDL-Cholesterin, Triglyzeriden, Fibrinogen, Interleukin 6 und systolischem Blutdruck nachweisen. Wurden diese Faktoren bei der Bewertung des kardiovaskulären Erkrankungs- bzw. Mortalitätsrisikos ausgeklammert, war die Korrelation zwischen CRP und KHK-Risiko allerdings weniger stark ausgeprägt.

● **Fazit**

Die CRP-Konzentration ist nach Ansicht der Autoren nicht nur mit dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert, sondern in ähnlicher Ausprägung auch mit dem Risiko anderer, nicht vaskulär bedingter Erkrankungen wie bösartiger Tumoren oder Lungenerkrankungen. Ob CRP von ursächlicher Bedeutung für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, bleibt unklar, so die Autoren.

● **Kommentar zur Studie**

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse werfen die Frage auf, ob die CRP-Konzentration bei Entscheidungen zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen – etwa mit Statinen – einbezogen werden sollte und ob das

Protein eine wesentliche Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielt. Letzteres können nur randomisierte Studien mit Medikamenten, die eine spezifische Wirkung auf den CRP-Spiegel haben, klären, so S. Boekholdt und J. Kastelein in ihrem Editorial. Doch selbst wenn CRP an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankung nicht direkt beteiligt ist, könnte es bei der Identifizierung von Risikopatienten von Nutzen sein, mutmaßen die Autoren.

*Lancet* 2010; 375: 95-96

Dr. med. Barbara Weitz

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 327-328). Alle Rechte vorbehalten.

**Infektiologie**

**Clostridium difficile: Antikörper reduzieren Rezidive**

Die weitverbreitete Verwendung von Breitbandantibiotika erhöht das Risiko für Diarrhoe und Kolitis, außerdem verlaufen Infektionen oft schwerer, und es kommt häufiger zu Rezidiven. Israel Lowy et al. untersuchten nun in einer Phase-II-Studie, ob zwei monoklonale Antikörper gegen Clostridium-difficile-Toxine zusammen mit einem Antibiotikum Rezidive verhindern können. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205

200 Patienten aus den USA und Kanada wurden in die randomisierte, doppelt-blind angelegte, Placebo-kontrollierte Studie aufgenommen. Sie waren im Schnitt 64 Jahre alt und litten in den letzten 14 Tagen unter Diarrhoe mit nachgewiesener Infektion mit Clostridium difficile. 101 Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer Antibiotika-Therapie

(Metronidazol oder Vancomycin) mono-klonale Antikörper gegen die C.-difficile-Toxine A und B (CDA1 und CDB1) in einer einzigen Infusion, 99 Patienten erhielten Placebo. Primärer Endpunkt war eine rezidivierende Infektion innerhalb von 84 Tagen nach der Infusion: Diese trat seltener bei den mit monoklonalen Antikörpern behandelten

Patienten auf als in der Placebo-Gruppe (7 % vs. 25 %). Ein sekundärer Endpunkt der Studie war der Einfluss der Antikörper auf die Schwere der Diarrhoe zu Beginn der Studie: Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Antikörper- und der Placebo-Gruppe (9,5 vs. 9,4 Tage im Krankenhaus). Analysen zeigten, dass die monoklonalen Antikörper bei verschiedenen Subgruppen wirksam waren: sowohl bei Vancomycin- als auch bei Metronidazol-Therapie, bei dem virulenten Stamm BI/NAP1/027 und bei anderen C.-difficile-Stämmen, bei Patienten mit einer einzelnen Episode und mit mehreren Episoden von Diarrhoe. Die Nebenwirkungen waren meist mild bis moderat. Mindestens eine schwere Nebenwirkung wurde bei 18 Patienten

der Antikörper-Gruppe und bei 28 Patienten der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei den mit monoklonalen Antikörper behandelten Patienten wurde keine Immunogenität beobachtet.

● **Fazit**

Eine einzige Infusion der beiden humanen monoklonalen Antikörper gegen Toxin A und B von Clostridium difficile reduziert die Rezidivrate von Infektionen bei Patienten mit Standard-Antibiotika-Therapie. Die Autoren regen größere Studien an, um die Ergebnisse dieser Phase-II-Studie zu bestätigen.

Maren Schenk

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 339-342). Alle Rechte vorbehalten.

- Anzeige -

**Notfall-Defibrillator**  
AED + Monitoring Kombisystem  
statt 4460 € nur **1499 €** + MWSt.  
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h  
[www.herzmedica.de](http://www.herzmedica.de)



Ihre **Meinung** zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit



**Machen Sie mit!**

## Diabetologie

## Typ-2-Diabetes: Aussage von genetischen Risikoscores

Die Genese des Typ-2-Diabetes umfasst genetische und nicht-genetische Ursachen. In einer aktuell publizierten Studie von P. J. Talmud wurde jetzt die Bedeutung Genotyp- und Phänotyp-basierter Prädiktoren für die zukünftige Entwicklung eines Typ-2-Diabetes untersucht. *BMJ 2010; 340: b4838*

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde Arbeitsplatz-basiert in 5-Jahres-Abständen eine Untersuchung durchgeführt. Von 5535 zu Beginn der Studie gesunden Teilnehmern (im Durchschnitt 49 Jahre alt; 33 % Frauen) entwickelte sich im Zeitraum von 10 Jahren bei 302 Personen ein Typ-2-Diabetes. Untersucht wurde ein möglicher Zusammenhang von sowohl nicht-genetischen Variablen – entsprechend der beiden anerkannten Risikomodellen „Cambridge type 2 diabetes risk score“ und „Framingham offspring study type 2 diabetes risk score“ – als auch 20 Einzelnukleotid-Polymorphismen als Prädiktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Beide Risikoscores berücksichtigen Alter, Geschlecht, Medikamente, familiäre Belastung für Typ-2-Diabetes und Body-Mass-Index, der Cambridge-Risikoscore zusätzlich Nikotin-Abusus und der Framingham-Risikoscore HDL-Cholesterin-, Triglyzerid- und Nüchtern-Blutglukose-Werte. Fälle von Typ-2-Diabetes wurden definiert mittels standardisiertem oralen Glukosetoleranztest, Selbstreport der ärztlichen Diagnose Diabetes oder anhand der Einnahme von oralen Antidiabetika. Ein genetischer Risikoscore basierend auf Zahl der Risiko-

allele (Bereich 0 bis 40; area under receiver operating characteristics curve 0,54, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,50 bis 0,58) wie auch ein genetischer Risikoscore, in der die Risikoallele gewichtet nach ihrem Effekt in Metaanalysen Berücksichtigung fanden (area under receiver operating characteristics curve 0,55; 95%-KI 0,51 bis 0,59), ließen keine zuverlässige Vorhersage zu, bei wem sich ein Typ-2-Diabetes entwickeln würde. Eine bessere Vorhersage von Diabetesfällen ermöglichten der Cambridge-Risikoscore (area under curve 0,72; 95%-KI 0,69 bis 0,76) und der Framingham-Risikoscore (area under curve 0,78, 95%-KI 0,75 bis 0,82). Wurden diese beiden Risikoscores zusätzlich um genetische Informationen ergänzt, verbesserte dies die Vorhersagekraft nur geringfügig.

## ● Fazit

Nicht-genetische Phänotyp-basierte Risikoscores ermöglichen nach Ansicht der Autoren zuverlässiger die Vorhersage von Diabetesfällen als Risikoscores basierend auf 20 verschiedenen mit Typ-2-Diabetes assoziierten Einzelnukleotid-Polymorphismen.

Dr. med. Winfried Keuthage

## Infektiologie

## Staphylokokkus-Infektion: Dekolonisierung schützt

Sind Patienten mit *Staphylococcus aureus* besiedelt, tragen sie ein erhöhtes Risiko für eine nosokomiale Infektion. Da mehr als 80 % dieser Infektionen endogen verursacht werden, stellt dies besonders bei chirurgischen Eingriffen ein großes Problem dar. Bode et al. berichten jetzt über eine Multizenter-Studie, in der Keimträger mit Mupirocin-Nasensalbe und Chlorhexidin-Seife dekolonisiert wurden. *N Engl J Med 2010; 362: 9–17*

Behandelt man mit Patienten, die mit *Staphylococcus aureus* besiedelt sind, vor einer Operation mit Mupirocin-Nasensalbe und Chlorhexidin-Seife, so kann das Risiko einer nosokomialen Infektion gesenkt werden.

Das zeigen die Ergebnisse einer randomisierten Doppelblind-Studie: Von Oktober 2005 bis Juni 2007 wurden insgesamt 6771 Patienten bei der stationären Aufnahme mittels Schnelltest auf eine Besiedelung des Nasen-Rachen-Raums und der Haut mit *Staphylococcus aureus* gescreent. Letztlich wurden 917 positiv getestete Patienten behandelt, alle *Staphylococcus-aureus*-Stämme waren auf Methicillin und Mupirocin sensibel. In der Mupirocin/Chlorhexidin-Gruppe (n=504) lag die Infektionsrate mit 3,4 % signifikant niedriger gegenüber 7,7 % in der Placebo-Gruppe (n=413). Das Zeitintervall bis zum Beginn der nosokomialen Infektion war in der

Placebo-Gruppe signifikant kürzer. Auch der stationäre Aufenthalt konnte durch diese Maßnahmen um fast 2 Tage signifikant verkürzt werden. Besonders profitierten chirurgische Patienten von diesem Vorgehen.

## ● Fazit

Die Resultate zeigen, dass bei *Staphylococcus aureus*-Besiedelung eine Dekolonisierung von Nase und Haut das Auftreten von nosokomialen Infektionen deutlich verringern kann. Entscheidend ist nach Auffassung der Autoren, dass die Abstriche unmittelbar bei Aufnahme entnommen werden und die Behandlung sowohl im Nasen-Rachen-Raum als auch auf der Haut sofort nach Vorliegen des Schnelltest-Ergebnisses, also innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, begonnen wird.

Uwe Glatz, Eppingen

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 60–61). Alle Rechte vorbehalten.

## Kurzmittteilung

## Antidepressiva beeinflussen Tamoxifen-Therapie bei Brustkrebs

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Paroxetin könnte die Wirkung von Tamoxifen herabsetzen und so die Mortalität bei Brustkrebs erhöhen. Zu diesem Ergebnis kamen jetzt C. M. Kelly et al. in einer kanadischen Kohortenstudie, an der 2430 Frauen (>65 Jahre) teilnahmen. Die Patientinnen wurden zwischen 1993 und 2005 mit Tamoxifen behandelt und nahmen zusätzlich SSRI ein. Ein Zusammenhang mit erhöhter Mortalität zeigte sich nur bei der Kombination von Tamoxifen mit Paroxetin: Je länger die Patientinnen mit dieser Kombination behandelt wurden, desto höher war die Brustkrebs-Sterblichkeit. Als Ursache für reduzierte Tamoxifen-Wirkung sehen die Autoren die Inhibierung des Enzyms CYP2D6. Dieses sei wichtig für die Umsetzung von Tamoxifen, werde aber durch SSRI gehemmt. Die Autoren warnen daher vor einer Kombination von Tamoxifen mit dem besonders starken CYP2D6-Inhibitor Paroxetin. Auch andere Antidepressiva könnten ihrer Meinung nach in den Signalweg eingreifen und die Tamoxifen-Wirkung reduzieren. scr (*BMJ 2010; 340: c693*)

## 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. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

**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 Wesjack • kommissarischer Geschäftsführer: Tilo Radau

**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 • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

**Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe:** Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

**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 GAltenburg@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.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft  
LA-MED Kommunikationsforschung  
im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemein-  
schaft zur Feststellung der Verbrei-  
tung von Werbeträgern e. V.

Anzeige 167x118

## Tissue Engineering

# Künstliche Gewebe bewähren sich im klinischen Einsatz

Von der Fachöffentlichkeit kaum beachtet, hat eine neue medizinische Technik den entscheidenden Durchbruch geschafft: das Tissue Engineering. Dabei werden in vitro angezüchtete Gewebe und Strukturen implantiert und ersetzen insuffiziente oder defekte Körpergewebe. Beim Knorpelersatz und bei den Herzklappen ist die Entwicklung mit am weitesten vorangeschritten.

Diese Fortschritte sind erst möglich, seit man grundlegende Probleme der In-vitro-Zellkultivierung gelöst hat. Körperzellen wachsen zwar im Prinzip auch im vitro, doch „selbst unter optimalen Bedingungen breiten sich kultivierte Körperzellen in der Petrischale nur linear aus. Da sie keine dreidimensionale Gewebestruktur bilden, degenerieren sie“, fasst Professor Dr. Michael Sittinger vom Labor für Tissue Engineering der Charité und Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies die Ausgangsproblematik zusammen. „Das können wir erst verhindern, seit es uns möglich ist, die Zellen in einem dreidimensionalen Gerüst, der Matrix, wachsen zu lassen.“

## ● Durchbruch durch dreidimensionale Matrix

Es war die Entwicklung entsprechender synthetischer Gewebegerüste (Matrix), die dem Tissue Engineering zum Durchbruch verhalf. Diese Matrix gliedert den Zellverband nicht nur dreidimensional, sie stabilisiert ihn auch mechanisch und bildet seine funktionelle Struktur nach. Die natürlichen Matrixmaterialien wie Kollagene oder elastische Fasern werden dabei durch synthetische Bestandteile ersetzt. „Bei der ersten Generation dieser Transplantate wurde eine gelartige, flüssige Matrix genutzt. Deren geringe mechanische Belastbarkeit limitierte den chirurgischen Einsatz der Zellimplantate erheblich. Das war zum Beispiel das Hauptproblem bei Knorpeltransplantaten“, erklärt Sittinger. Dieses Problem hat man mittlerweile gelöst: „Wir haben die Gelmatrix mit Textilfasern kombiniert. Das Gel als weiche durchlässige Struktur erlaubt den Austausch der Nährstoffe während der Anzucht. Die Fasern stabilisieren das Gewebe mechanisch. Als Fasermaterial verwenden wir Polymere, die sich bereits beim resorbierbaren Nahtmaterial bewährt haben.“ Eine solche künstliche Matrix kann sich dann in vitro, wenn sie mit



Prof. Dr. M. Sittinger, Berlin

geeigneten Zellen besiedelt wird und eine wachstumsfördernde Umgebung vorfindet (Bioreaktor), in ein künstliches Gewebe verwandelt. Geeignetes Zellmaterial zur Anzucht findet man im Blut der Transplantatempfänger in Form von stammzellähnlichen, undif-

ferenzierten Zellen oder, wie bei der Knorpelimplantation üblich, im gesunden Gewebe des Empfängers. Bei der Anzucht im Bioreaktor müssen die Zellen nicht nur mit den entsprechenden Nährstoffen versorgt, sondern auch zum Wachstum angeregt werden. „Prinzipiell ist es sehr schwierig, genau zu definieren, welches Milieu Zellen brauchen, um wachsen zu können“, weiß Sittinger. „Deshalb gehen wir beim Tissue Engineering einen einfacheren Weg. Wir benutzen Serum, um die Zellen zu ernähren. Das enthält automatisch auch die entsprechenden Wachstumsfaktoren, die die Zellen zu einer optimalen Proliferation anregen.“

## ● Knorpelersatz lässt sich gut anzüchten

„Die am weitesten entwickelte Anwendung dieser neuen Technik ist die autologe Chondrozytentransplantation bei Knorpeldefekten. Aus einer kleinen Knorpelprobe des Patienten lässt sich innerhalb von wenigen Wochen ein transplantatfähiger Knorpelersatz anzüchten. Damit wird die Defektstelle aufgefüllt und nach einigen Wochen ist daraus vollfunktionfähiger Knorpel geworden“, so der Berliner Experte. Die Methode ist mittlerweile so gut standardisiert, dass sie sich zum Routineeinsatz eignet. Fast 1000 solcher Transplantationen finden in Deutschland pro Jahr statt. Die Verträglichkeit des Knorpels ist sehr gut. Da es sich um autologes Material handelt, ist eine Abstoßungsreaktion ausgeschlossen. Es gibt jedoch nur wenige Indikationen für eine solche autologe Knorpeltransplantation, da diese zurzeit nur bei lokalen Defekten möglich ist. „Arthrose ist deshalb noch keine ideale Indikation. Man braucht einen klar umschriebenen Defekt, den man mit dem mechanisch relativ instabilen Transplantat auffüllen kann. Bei der Arthrose sind die Flächen oft zu groß“, erklärt Sittinger.

## ● Herzklappen aus dem Labor

Aber auch in der Kardiologie hat das Tissue Engineering neue therapeutische Dimensionen eröffnet. Der Herzklappenersatz im Wachstumsalter war bisher besonders problematisch, denn konventionelle Kunstklappen wachsen nicht mit. Eine Rezidiv-OP zum Klappenaustausch ist deshalb bei Kindern schon nach wenigen Jahren unumgänglich. Tissue Engineering hat dieses Problem gelöst. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Axel Haverich an der Medizinischen Hochschule Hannover hat vor acht Jahren erstmalig Kindern

mit Klappenvitium eine gezüchtete Ersatzklappe implantiert. Wegen der hohen mechanischen Belastung der Klappen schied eine künstliche Matrix als Ausgangsmaterial prinzipiell aus. Es zeigte sich aber, dass eine Matrix, die aus allogenen Herzklappen gewonnen wurde, die notwendige Stabilität aufweist. „Klappen vom Tier eignen sich offenbar prinzipiell nicht. Wir vermuten hier eine milde, aber dennoch wirksame Abstoßungsreaktion“, erläutert Haverich. In Hannover hat man ein Verfahren entwickelt, um die Spenderherzklappen komplett von Zellen zu reinigen und damit die Abstoßungsreaktion zu verhindern. „Mit unserem Verfahren gelingt es, die Zellen praktisch zu 100 % aus der Spenderklappe zu entfernen. Zurück bleibt nur das Kollagerüst. Das Verfahren ist so schonend, dass die Stabilität der Klappe trotzdem gewährleistet bleibt. Selbst unter dem Mikroskop kann man kaum erkennen, dass es sich um eine dezellularisierte Klappe handelt“, so der hannoveraner Herzchirurg.



Prof. Dr. A. Haverich, Hannover

Der zweite Schritt auf dem Weg zur gezüchteten Herzklappe war die Auswahl des geeigneten Zelltyps. Endothelzellvorstufen, die aus dem Empfängerblut gewonnen werden, zeigen die gewünschten Eigenschaften. Nach 3–4 Wochen besiedeln diese Zellen das Klappenskelett komplett und schaffen so eine implantierbare vitale Herzklappe. Die entscheidende Eigenschaft ihrer Herzklappen entdeckten die Hannoveraner Forscher dabei eher zufällig: „Bei den tierexperimentellen Studien im Vorfeld haben wir dann gemerkt, dass die Klappen bei den Tieren mitwachsen. Das war für uns ein sehr überraschender Befund mit dem wir nicht gerechnet hatten. Wir wollten eigentlich nur besser verträgliche, biologische Herzklappen entwickeln, die nicht so schnell wie die anderen biologischen Herzklappen degenerieren“, berichtet Haverich. Damit war die ideale Voraussetzung für die Anwendung bei Kindern gegeben. Zusätzlich bieten diese Klappen den Vorteil einer sehr guten biologischen Verträglichkeit, ohne dass eine Antikoagulation oder eine Immunsuppression notwendig wird.

Professor Haverich erklärt das Mitwachsen der Klappe als Konsequenz der besonders guten biologischen Kompatibilität des Implantats. Entscheidend ist „dass körpereigene Fibroblasten in die Matrix der implantierten Herzklappen einwandern und dort eine neue, dann aber körpereigene Matrix erzeugen. Es kommt also zu einer Art Transformation der implantierten Herzklappen in eine körpereigene Struktur. Das führt dazu, dass die Herzklappen wie Eigenklappen mit dem Kind mitwachsen können. Im Ultraschallverlauf sieht man dies besonders eindrucksvoll.“ Die früher schwer erkrankten Kinder sind nach dem Eingriff komplett geheilt. Ersetzt wurden bisher allerdings nur Pulmonalklappen, da diese einer geringeren Druckbelastung ausgesetzt sind. Insgesamt 34 Kindern haben Haverich und sein Team bisher eine solche Tissue-Engineering-Herzklappe implantiert. Ein Kind starb sechs Monate nach der Operation an einer Darmerkrankung. Alle übrigen erfreuen sich bester Gesundheit. Wesentliche Komplikationen hat Haverich bisher nicht beobachten müssen.

## ● Hohe Auflagen in Deutschland

Allerdings gab es anfänglich Probleme ganz anderer Art: Aufgrund eines fehlenden gesetzlichen Rahmens war es bis vor kurzem prinzipiell nicht möglich, solche Tissue-Engineering-Klappen in Deutschland anzuwenden. Die ersten 18 Kinder hat Haverich deshalb in Moldavien operiert. Dort zeigte man sich wesentlich unkomplizierter, was die Zulassung des neuen Verfahrens anging. Mittlerweile hat man auch in Hannover 16 Kindern eine gezüchtete Klappe implantiert. Allerdings immer noch unter erschwerten administrativen Bedingungen. Zwar ist die Herstellung von Tissue-Engineering-Implantaten in Deutschland mittlerweile durch die Geweberichtlinie geregelt. Die Auflagen für die Labore, in denen die Anzucht solcher Gewebe erfolgen darf, sind aber sehr restriktiv. Zum Teil gibt es noch keine Ausführungsbestimmungen, sodass ein regulärer Laborbetrieb überhaupt nicht genehmigt werden kann. Deshalb geht man in Hannover den Weg, solche Eingriffe als unabwendbare Heilversuche zu deklarieren, die dann unter strengen ethischen Auflagen erfolgen können. Doch auch diese administrativen Hindernisse werden bald überwunden sein, so die Überzeugung des Tissue-Engineering-Pioniers aus Hannover. Er rechnet damit, bereits Ende 2010 die ersten gezüchteten Herzklappen auch beim Erwachsenen einsetzen zu können. Das könnte durchaus auch eine Aortenklappe sein, denn mittlerweile hat sich gezeigt, dass auch diese wesentlich druckbelastetere Klappe erfolgreich angezüchtet und implantiert werden kann. „Bei der Aortenklappe kann man sagen, dass wir die tierexperimentelle Phase erfolgreich abgeschlossen haben. Probleme durch die hohe Druckbelastung sind überwunden. Das Verfahren ist jetzt so weit, dass wir anfangen können, uns nach den ersten Patienten umzuse-

hen“, so Haverich. Bevorzugt wird das Verfahren bei jüngeren Patienten zum Einsatz kommen, denen so Wiederholungseingriffe wegen Klappenverschleiß erspart bleiben.

## ● Bald auch Nervengewebe durch Tissue Engineering?

Doch in Hannover denkt man schon weiter. Auch der Ersatz von infarziertem Herzmuskel durch gezüchtetes Myokard ist für Haverich in den Bereich des Denkbaren gerückt: „Technisch ist das Problem lösbar. Wir haben bereits eine gute Matrix und potenziell geeignete Zellen identifiziert. Allerdings ergeben sich noch Probleme mit der optimalen Kombination.“ Knorpel- und Hauttransplantate sowie künstliche Herzklappen – in diesen drei Bereichen hat das Tissue Engineering den mühsamen Weg aus dem Versuchslabor in die Klinik bereits geschafft. In der Forschungspipeline ist aber durchaus noch mehr: gezüchtete Blutgefäße, Ersatzharnblasen und Nervengewebe. Diese Technologien werden wahrscheinlich die Nächsten sein, die ihren Weg in die klinische Routineversorgung finden. Doch die Forscher, die an diesen Entwicklungen arbeiten, sehen sich nicht nur mit technologischen und medizinischen Problemen konfrontiert. „Tissue Engineering wird in der Regel nicht von großen Labors oder Firmen vorangebracht. Es sind nicht die Global Player der Pharmaindustrie, die sich hier engagieren, sondern kleine Firmen und Arbeitsgruppen“, skizziert Sittinger die Problemlage. Und gerade für solche kleineren Firmen und Forschergruppen ist es sehr belastend, dass in Deutschland die Entwicklung von Tissue-Engineering-Produkten der Herstellung von Arzneimitteln gleichgestellt wird. „Auch ohne viel Fantasie kann man sich vorstellen, welche hohen formalen Hürden von den Entwicklern hier zu meistern sind.“ Zwar hat vor kurzem die europäische Verordnung „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (ATMP) etwas mehr Klarheit gebracht, aber es mangelt immer noch an endgültigen praktikablen Ausführungsbestimmungen, wie diese Vorgaben konkret umgesetzt werden sollen. Sittinger bemängelt die regulatorischen Rahmenbedingungen: „Offenbar hat man auch von Seiten der Politik noch nicht ganz erkannt, welches Potenzial in dieser Technologie steckt und noch nicht verstanden, dass die regulatorischen Anforderungen kalkulierbarer und finanzierbar werden müssen, damit die kleinen Entwicklungsfirmen, die diesen Forschungs- und Entwicklungsbereich vorwärts bringen und dominieren, nicht auf der Strecke bleiben.“

Dr. med. Horst Gross

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 278–279). Alle Rechte vorbehalten.



Diesen Beitrag hören:  
[www.thieme.de/dmw](http://www.thieme.de/dmw)