

---

# Innovationen in der inneren Medizin

Manfred Weber

## *Einleitung*

Der medizinische Fortschritt im letzten Jahrhundert hat zu einer dramatischen Verbesserung der Lebenserwartung geführt. Im Jahr 1900 lag die mittlere Lebenserwartung für Männer bei 46,6 Jahren, für Frauen bei 48,7 Jahren. Im Jahre 2000 hingegen betrug die durchschnittliche Lebenserwartung für einen neugeborenen Jungen 74,4 Jahre und für ein Mädchen 80,6 Jahre. Innerhalb des Jahrhunderts verbesserte sich somit die Lebenserwartung für Frauen um 31,9 Jahre und für Männer um 27,8 Jahre. Für einen männlichen Neugeborenen lag die Wahrscheinlichkeit, 80 Jahre alt zu werden, vor 100 Jahren bei 5 %, heute liegt sie bei 45 %. Bei den weiblichen Neugeborenen verzehnfachte sich diese Wahrscheinlichkeit sogar von 6,5 auf 65 %.

Auch die Überlebenskurve hat sich in den vergangenen 110 Jahren stark verändert. Durch eine Senkung der Säuglings- und Kindersterblichkeit wurde der Tod im Verlaufe des Jahrhunderts immer weiter in das hohe Alter verdrängt. Starben vor 100 Jahren zwei Drittel der Deutschen vor ihrem 60. Lebensjahr, sind es heute weniger als 10 %. Im Bereich der inneren Medizin ist deshalb auch die „fernere Lebenserwartung“ von Bedeutung (Abb. 1). Hierunter versteht man die mittlere Lebenserwartung nach Erreichen des Alters von 60 Jahren. Sie lag in den Jahren 1901–1910 bei 13,1 Jahren für Männer und bei 14,2 Jahren für Frauen. Das bedeutet: Erreichte ein Bürger zu diesem Zeitpunkt das Alter von 60 Jahren, wurde er statistisch (durchschnitt-

lich) 73,1 bzw. 74,2 Jahre alt. Im Jahre 2000 war die „fernere Lebenserwartung“ für Männer auf 19,2, für Frauen auf 23,8 Jahre angestiegen, d. h. um 46,6 % für Männer und 67,6 % für Frauen.

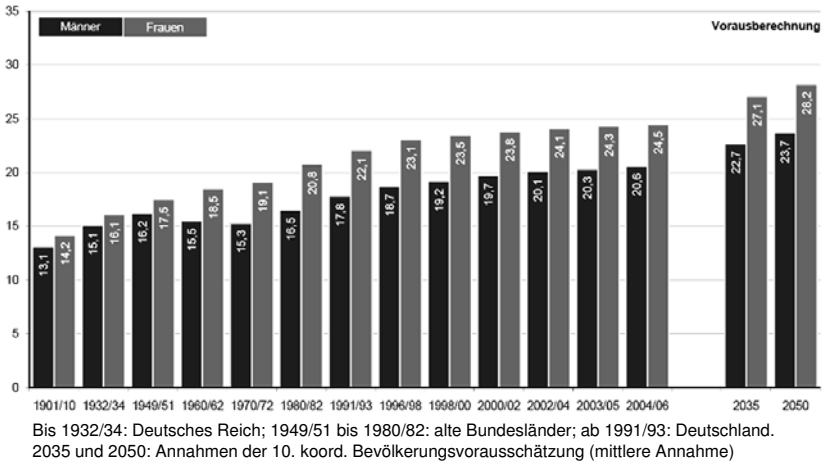


Abb. 1: Entwicklung der „fernere Lebenserwartung“ 1901–2005  
 Quelle: Statistisches Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2005, Wiesbaden 2003 und Sterbetafel, versch. Jahrgänge

Die in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts gewonnenen Lebensjahre sind vor allem auf eine bessere Hygiene, ausreichende Ernährung und auf Fortschritte bei der Bekämpfung von Infektionserkrankungen zurückzuführen. Man denke nur an die Entdeckung der Sulfonamide durch Gerhard Domagk (Nobelpreis 1939) und des Penicillins durch Alexander Flemming 1928 (Nobelpreis 1945). Der Rückgang der Sterblichkeit in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts hat vielfältige Ursachen und ist im Wesentlichen mit dem medizinischen und pharmazeutischen Fortschritt verknüpft. Die Behandlung des Diabetes, zu-

nächst mit Schweine- und Rinderinsulin, später mit Humansulin, die Entwicklung guter blutdrucksenkender Medikamente, wie etwa der  $\beta$ -Blocker, der ACE-Hemmer und der Calciumantagonisten, die Entwicklung von effektiven cholesterinsenkenden Medikamenten haben sicherlich dazu beigetragen. Aber auch das Wissen um akute und chronische Viruserkrankungen hat sich drastisch verbessert, ebenso wie deren Behandlung. 1983 wurde das HIV-Virus entdeckt – früher tödlich, heute eher eine chronische Erkrankung. Nach der Entdeckung des Hepatitis-B-Virus 1965 durch Baruch Blumberg (Nobelpreis 1976) hat die Entwicklung einer Hepatitis-B-Impfung 1981 zu einem wesentlichen Rückgang der chronischen B-Hepatitis geführt. Die früher als Non-A-Non-B-Hepatitis diagnostizierte chronische Hepatitis ließ sich 1989 auf das Hepatitis-C-Virus zurückführen. *Helicobacter-pylori*-Infektionen wurden als Verursacher für chronische Magengeschwüre und Magenblutungen entdeckt, konnten durch eine antibiotische Therapie effektiv behandelt werden und ließen etliche chirurgische Abteilungen schrumpfen. Die Intensivtherapie entwickelte sich, elektrische Schrittmacher mit und ohne Defibrillatoren verlängerten das Leben bei Herzrhythmusstörungen, die extrakorporale Membranoxygenierung half schwere, durch eine konventionelle Beatmungstherapie nicht überbrückbare Lungenversagen zu therapieren, die Einführung der Dialysetherapie schaffte das Nierenversagen als Todesursache ab, und vieles andere mehr.

Nachfolgend will ich ausführlich auf die Verbesserung in der Behandlung des *Diabetes mellitus* und des *Bluthochdruckleidens* eingehen, Möglichkeiten der *interventionellen Kardiologie* kritisch beleuchten und auf Fortschritte bei den *bildgebenden und endoskopischen Verfahren* eingehen.

Der *Diabetes mellitus* ist eine uralte Krankheit der Menschheitsgeschichte.<sup>1</sup> Bereits in einer Schriftrolle aus

dem alten Ägypten, dem Papyrus Ebers – so genannt nach seinem Entdecker, der es 1862 bei Ausgrabungen in Theben fand – finden sich erste Schriftaufzeichnungen von Symptomen, die an Diabetes denken lassen. 100 Jahre n. Chr. beschrieb der griechische Arzt Aretaios aus Kappadozien sehr klar Symptome des Diabetes mellitus: „Die Kranken haben einen unauslöschlichen Durst und trinken und harnen sehr viel. Indessen übersteigt die Quantität des gelassenen Urins doch noch die des Getränks. Versuche also nicht, sie vom Harnen oder Trinken abzuhalten, denn wenn sie auch nur auf kurze Zeit sich des Trinkens enthalten, so wird alsbald der Mund trocken, der Körper verdorrt, und es ist ihnen, als wenn die Gedärme verbrennen. Sind die Symptome erst vollkommen ausgebildet, so befindet sich auch der Mensch am Ende seiner Tage, denn dann nimmt die Auszehrung rasch überhand, und nach einem elenden und schmerzvollen Leben erfolgt der schnelle Tod.“ Das Insulin selber wurde von Frederick Banting und Charles Best sowie dem Biochemiker James Collip aus Kalberpankreas-Gewebe erstmals isoliert und 1922 zur Behandlung eines 13-jährigen Typ-1-Diabetikers erfolgreich eingesetzt. 1940 bringt die Firma Hoechst nach langen Forschungen ein Depot-Insulin heraus, das sog. Disulfinsulin. Quelle für die Insulinproduktion waren in der Regel Rinder- oder Schweinepankrea. Seit 1978 schließlich gibt es gentechnisch hergestelltes Humaninsulin.

Auch die oralen Antidiabetika haben bereits eine lange Vorgeschichte. Sulfonylharnstoff wurde in den fünfziger Jahren entwickelt (Tolbutamid, Chlorpropamid), ihre zweite Generation mit dem Glibenclamid in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts. Die Biguanide als weitere und neue Klasse zur Behandlung des Diabetes mellitus kamen 1969 auf den Markt. Mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden konnte man im Wesentlichen den Typ-2-Diabetes (auch als Altersdiabetes bezeichnet) behandeln. Dieser Typ-2-Dia-

betes ist nicht durch einen Mangel an Insulin, sondern durch eine Insulinresistenz der Körperzellen charakterisiert. Dies bedeutet, dass höhere Insulinmengen notwendig sind, um die Blutglukose in die Körperzellen zu transportieren. Zur Behandlung des juvenilen Insulinmangel-Diabetes (Typ 1) war jedoch immer Insulin notwendig.

Die kalifornische Firma Genentech stellte als Erste im Jahre 1978 gentechnisch erzeugtes Insulin her. Genentech produzierte die beiden Insulinketten separat in zwei Kulturen des Bakteriums *Escherichia coli*. Insulin entstand dann nach oxidativer Kopplung der Schwefelbrücken. Fast gleichzeitig nahm auch Eli Lilly die gentechnische Produktion nach einem ähnlichen Konzept auf. Eine etwas modifizierte Produktionsmethode entwickelte die Firma Hoechst in Frankfurt. Sie benutzte ein Genkonstrukt, das in einem Aufbauschnitt beide Ketten herstellt, gebunden in einem längeren, von Pro-Insulin unterschiedenen Protein. Dieses wurde dann enzymatisch in einzelne Ketten gespalten und wie oben beschrieben miteinander gekoppelt.

Die Fortschritte in der Behandlung des Diabetes mellitus machten es möglich, dass Diabetiker weniger Perioden der Unter- oder Überzuckerung erfuhren und somit lange mit ihrer Krankheit leben konnten. So steht denn auch heute die Behandlung der Spätkomplikationen des Diabetes im Vordergrund der ärztlichen Bemühungen. Erblindung, dialysepflichtiges Nierenversagen, periphere arterielle Durchblutungsstörungen oder schwere Polyneuropathien treten nach etwa 20 Diabetesjahren als Komplikationen auf.

Die Entwicklung der Diabetes-Medikamente ging indes weiter. Ziel war es, einerseits eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Erleichterung der Lebensführung für die Diabetiker zu erreichen. Andererseits galt es das Auftreten von Spätkomplikationen zu verzögern oder zu verhindern. So kamen 1996 Insulinanaloge (z. B. Lispro) mit längerer Wirksamkeit auf den Markt, die als Basalinsu-

lin und in Kombination mit kurz wirksamen Insulinen eine normnahe Diabeseinstellung ermöglichen sollten.

1999 kam eine neue Substanzgruppe auf den Markt, die Glitazone (z. B. Pioglitazon). Sie aktivieren den *PPAR*  $\gamma$  (peroxisomal proliferator-activated receptor gamma) im Zellkern. Dadurch wird die Genexpression von Genen des Glukose- und Lipidstoffwechsels gesteigert, die Glukoseaufnahme der Zellen steigt. 2000 wurden die Glinide (z. B. Repaglinid) zugelassen. Sie sind den Sulfonylharnstoffen ähnlich. Parallel wurden Inhibitoren und Agonisten des Darmhormons GLP-1 entwickelt (Glucagon-like peptid), welches physiologisch die Sekretion von Insulin anregt und bei Typ-2-Diabetes mellitus eine blutzuckersenkende Wirkung aufweist. Die Gliptine (sog. DPP-4 Inhibitoren = Dipeptidyl-dipeptidase) wie etwa das Sitagliptin verzögern den Abbau des instabilen GLP-1, die Inkretinmimetika, wie z. B. das Exenatid, wirken wie GLP-1 selber. Alle neuen Medikamente müssen noch nachweisen, dass sie im Vergleich zur etablierten Therapie mit selteneren Nebenwirkungen behaftet sind und/oder zu einer Verringerung der Spät komplikationen führen.

Letztendlich ist es jedoch im letzten Jahrhundert gelungen, aus der ehemals tödlichen Erkrankung des Diabetes mellitus eine Erkrankung zu machen, die mit dem normalen Leben weitestgehend vereinbar ist. Die weitgehende Beherrschung der Erkrankung hat jedoch auch dazu geführt, dass die Zahl der Diabetiker sukzessive zugenommen hat. So geht man heute davon aus, dass in Deutschland zwischen 7 % und 10 % der Bevölkerung, d. h. zwischen 5,6 und 8 Mio. Bürger, an einer Zuckerkrankheit leiden – mit entsprechend hohen Behandlungs- und Folgekosten.

Auch in der Behandlung der *arteriellen Hypertonie* wurden dramatische Erfolge erzielt.<sup>2</sup> Eine medikamentöse Behandlung gab es bis 1950 praktisch nicht. Als Behandlungs-

verfahren standen im Wesentlichen Aderlässe und eine Reis-Früchte-Diät sowie heroische chirurgische Eingriffe wie Sympathektomie oder Entfernung beider Nebennieren zur Verfügung. Die ersten breit angewandten Antihypertensiva waren das 1949 eingeführte, relativ gut verträgliche Reserpin und die seit 1957 verfügbaren Diuretika. In zwei klinischen Studien aus den USA wurde nachfolgend belegt, dass die Anwendung von Reserpin und Chlortalidon, ggf. ergänzt durch Hydralazin, die Morbidität beim Hochdruck deutlich veränderte – bei schwerem Hochdruck mehr als bei leichterem und für Schlaganfälle stärker als für die koronare Herzerkrankung.<sup>3</sup> Anfang der 1960er Jahre wurden die Ganglienblocker durch adrenerge Neuronenhemmer vom Typ des Guanethidin sowie durch  $\alpha$ -Methyldopa ersetzt. Ein weiterer Baustein in der Entwicklung der Antihypertensiva war die eher zufällige Entdeckung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin, einem zentral wirksamen Antihypertensivum. 1964 wurde die blutdrucksenkende Wirkung von Propranolol, dem ersten  $\beta$ -Rezeptorenblocker, beschrieben, 1976 folgten die ersten kardioselektiven  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker. Die Calciumantagonisten Verapamil und Nifedipin wurden zunächst zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung eingesetzt. Erst Ende der 1970er Jahre fanden sie Eingang in die Hochdrucktherapie. Felodipin und Amlodipin, zwei lang wirksame Calciumantagonisten, kamen 1991/93 auf den Markt. 1981 wurde mit Captopril der erste ACE-Hemmer, der aus dem Gift einer brasilianischen Viper isoliert worden war, in die Therapie eingeführt. Dies sollte sich bald als eine der bedeutendsten Entdeckungen in der Hochdruckbehandlung erweisen. 1996 brachte die Einführung der AT1-Rezeptor-Blocker (Sartane) eine weitere Verbesserung der Therapie. Eplerenon (2004 zugelassen) ist ein starker Aldosteron-Antagonist mit weniger Nebenwirkungen als das ältere Spironolacton. Schließlich wurde 2007 mit Aliskiren ein Renin-Antagonist zugelassen, sodass

nunmehr das komplette Renin-Angiotensin-Aldosteron-System medikamentös beeinflussbar ist (Abb. 2).

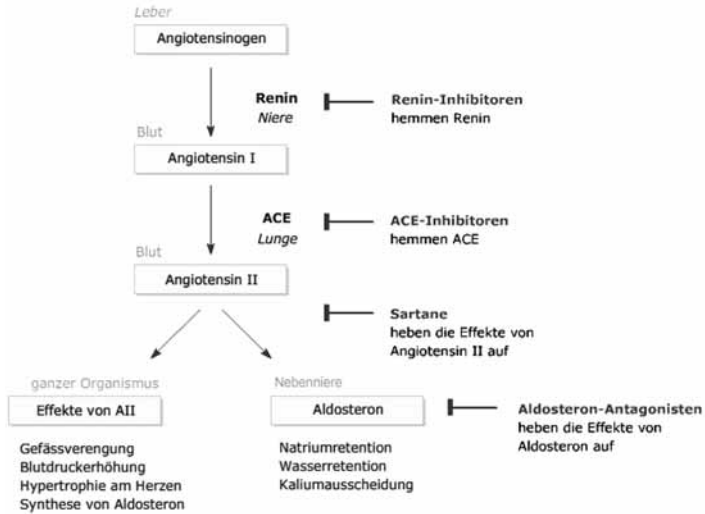


Abb. 2: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System und Möglichkeiten der medikamentösen Intervention

Seit den 1980er Jahren wurde die Wirkung neu entwickelter Substanzen mehr und mehr in großen Studien untersucht, die sich nicht nur darauf beschränkten, blutdrucksenkende Effekte nachzuweisen. Vielmehr fokussierten sie auf „harte“ patientenrelevante Endpunkte wie eine Verminderung von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen. Surrogatparameter wie die Beeinflussung der linksventrikulären Herzhypertrophie oder der Mikroalbuminurie oder auch überhaupt der Lebensqualität und anderes mehr kamen hinzu. In den randomisiert, doppelblind und meist multizentrisch durchgeführten Studien wurden die Antihypertensiva in Studien von bis zu fünf Jahren Länge anfangs gegen Placebo, später in Ver-

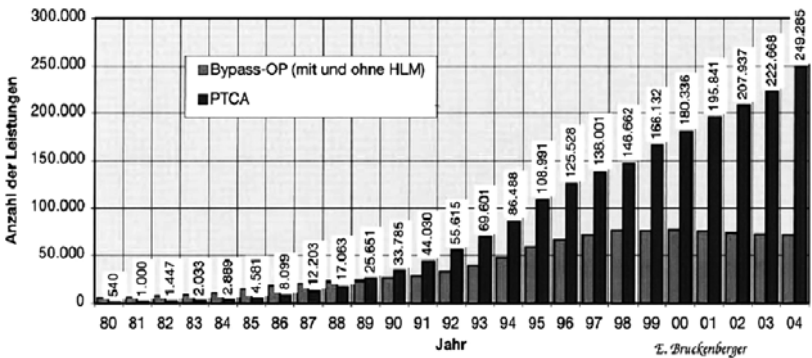


gleichsuntersuchungen gegen andere Antihypertensiva evaluiert.

Die Möglichkeiten einer effektiven Blutdrucksenkung dürften in den letzten Jahren wesentlich dazu beigetragen haben, dass die fernere Lebenserwartung sukzessive gestiegen ist, ist doch die arterielle Hypertonie eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte. So findet sich bei Bürgern unter 40 Jahren nur sehr selten eine Erhöhung des Blutdrucks. Hingegen weisen 50 % der Bundesbürger über 50 Jahren eine Blutdruckerhöhung auf, die sich in den Folgejahren weiter verschlechtert. Auch Patienten mit Diabetes mellitus profitieren von einer guten Blutdruckeinstellung, und dies manchmal überproportional. So war es noch in den 1980er Jahren annähernd unbekannt, dass ein Typ-2-Diabetiker dialysepflichtig wurde: Aufgrund der gleichzeitig erhöhten Blutdruckwerte der Typ-2-Diabetiker im Rahmen des sog. Metabolischen Syndroms (Adipositas, Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie) starben die Patienten nämlich vor Erreichen der Dialysepflichtigkeit an Herzinfarkten oder Schlaganfällen. Derzeit stellt jedoch die Gruppe der Diabetiker mit etwa 40 % den größten Anteil der neu dialysepflichtigen Patienten in den Dialyseeinrichtungen dar. Untersuchungen zeigen, dass dies im Wesentlichen auf die gute Blutdruckeinstellung zurückzuführen ist, weniger auf eine verbesserte Diabetestherapie selber. Das Beispiel zeigt auch eindrucksvoll, dass Lebensverlängerung Geld kostet: Für ein Jahr Dialysebehandlung sind 40.000–50.000 Euro zu veranschlagen.

Die Geschichte *der interventionellen Kardiologie* begann mit der Erfindung des Ballonkatheters durch Andreas Roland Grüntzig. Dieser in Dresden geborene Kardiologe führte 1977 in Zürich erstmals eine erfolgreiche Dilatation zur Aufdehnung verengter Herzkranzgefäße durch. Das um etwa 80 % verengte Herzkranzgefäß wurde mit einem in das Gefäß eingeführten Ballon aufgedehnt und eine nor-

male Durchblutung wiederhergestellt. Ausgehend von dieser Erstintervention trat die interventionelle Kardiologie in den nächsten Jahrzehnten ihren Siegeszug über den Planeten an. Während in Deutschland 1989 25.000 perkutane Coronar-Interventionen (PCI) durchgeführt wurden, waren es 2005 bereits 250.000 Interventionen, eine Verzehnfachung innerhalb von 15 Jahren (Abb. 3). Die Erfolge schienen offenkundig. Patienten mit akuter oder stabiler Angina pectoris spürten sofort eine Linderung ihrer Beschwerden.



PTCA's und Koronaroperationen von 1980 bis 2004 in Deutschland bis 1989 BRD und DDR. Eigene Darstellung und Berechnung auf der Grundlage der jährlichen Länderumfrage der Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Länderumfragen des Krankenhausausschusses der AOLG und eigener Erhebungen.

Abb. 3: Zunahme der perkutanen Koronarinterventionen von 1980–2004 (aus: E. Bruckenberger, Herzbericht 2004)

Der Angiografie-Befund signalisierte eine Normalisierung der Gefäßverhältnisse, der Eingriff war unvergleichlich weniger traumatisierend als eine koronare Bypass-Operation. Allerdings benötigt die Dilatation erhebliche Drücke, um das durch eine Gefäßverkalkung eingeengte Koronargefäß zu erweitern. Drücke zwischen 10 und 15 at sind keine Seltenheit. Dies macht klar, dass der stenosierende Kalk in die

Gefäßwände hineingedrückt wird und somit eine vaskuläre Wunde (Gefäßwunde) entsteht. Wundheilung geht jedoch mit Blutgerinnung und auch Narbenbildung einher. Deshalb ist es notwendig, blutgerinnungshemmende Medikamente zu verabreichen, die einen Wiederverschluss des Koronargefäßes verhindern sollen. Zudem kommt es bei dieser Intervention zu einer Restenose-Rate durch Narbenbildung von etwa 30 % im Zeitraum von drei bis sechs Monaten.

Die nachfolgenden Strategien sahen zunächst eine Verringerung der Restenose-Rate voraus. Metallstents und im Weiteren auch Stents mit Beschichtung durch verschiedene Medikamente sollten und haben die Restenose-Rate gesenkt. So sinkt die Stenoserate bei Metallstents auf etwa 15 % nach drei bis sechs Monaten. Die medikamentenbeschichteten Stents schienen eine weitere Verbesserung der Restenose-Rate zu bringen. Allerdings wurden die Stents mit Medikamenten wie mTOR-Inhibitoren (Rapamune, Everolimus, Zotarolimus) oder Taxanen (Paclitaxel) und neuerdings auch mit Antikörpern beschichtet, die die Wundheilung verzögern oder aufgrund ihrer antiproliferativen Wirkung eine definitive Wundheilung möglicherweise sogar verhinderten. Ähnlich wie im Rahmen der Entwicklung antihypertensiver Medikamente verschob sich in den nächsten Jahren der Studienfokus von dem Surrogatparameter „Restenose-Rate“ auf den harten Endpunkt Überlebensrate. Und hier gab es durchaus Überraschungen. Bei stabiler Angina pectoris führten medikamentenbeschichtete Stents nach Absetzen der gerinnungshemmenden Medikamente zu einer Übersterblichkeit.<sup>4</sup> Auch die reinen Metallstents verlängerten das Überleben von Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung nicht.<sup>5</sup> Lediglich im Bereich der akuten Myokardischämie konnte durch Interventionsmaßnahmen eine Verbesserung der Überlebensrate der Patienten erreicht werden.

Dies wirft eine Reihe von Fragen auf. So werden Stents nach dem Medizinproduktegesetz zur Anwendung beim Menschen zugelassen. Diese Zulassung unterscheidet sich wesentlich von den Zulassungen nach dem Arzneimittelgesetz, wo die Hürden höher liegen und eine Wirksamkeit der medikamentösen Intervention nachgewiesen werden muss. Bei Stents hingegen muss die Wirksamkeit der Intervention bisher nicht im Vergleich mit einem anderen Verfahren nachgewiesen werden. So sind die Studien mit den oben beschriebenen Ergebnissen erst nach langjähriger medizinischer Anwendung durchgeführt worden. Auch stellt sich die Frage nach einer kritischen Kosten-Nutzen-Evaluation der interventionellen Kardiologie. Diagnostisch ist die Koronarangiografie nicht sonderlich sensitiv.<sup>6</sup> Therapeutisch kann bei stabiler Angina pectoris durch eine Optimierung der medikamentösen antianginösen Therapie in vielen Fällen eine Beschwerdefreiheit oder Beschwerdeminderung erreicht werden, sodass das teurere, interventionell-kardiologische Verfahren vielfach hinterfragt werden müsste.<sup>7</sup> Ob dies in einem Szenario gleichgerichteter Interessen – Patient will schnelle Hilfe, Arzt hilft und verdient, Katheter- und Stenthersteller wollen verkaufen, Krankenhausträger möchten mit der Kardiologie in schwarzen Zahlen bleiben – gelingen kann, ist fraglich.

Der *Darmkrebs* ist nach dem Prostata- und Brustkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2006 gab es in Deutschland etwa 69.000 Neuerkrankungen und 27.000 Todesfälle, 2007 wurden 18.000 Todesfälle gezählt (Abb. 4). Um diese ungünstigen Zahlen zu verbessern, wird seit einigen Jahren die Vorsorge-Koloskopie von den Krankenkassen bezahlt. Die Akzeptanz dieser Vorsorgemaßnahme ist jedoch nicht groß, nur etwa 2–3 % der Berechtigten gehen zu einer Darmspiegelung. Dabei ist die Koloskopie im Gegensatz zu den meisten anderen Vorsorgeuntersuchun-

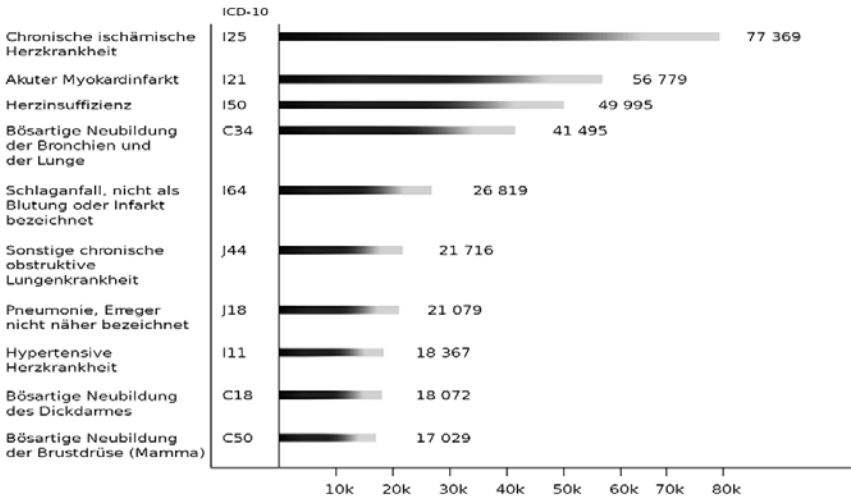


Abb. 4: Todesursachen in Deutschland  
Quelle: Statistisches Bundesamt 2007

gen eine echte Vorsorge. Während das Mammografie- und Prostata-Screening nach Tumoren in einer möglichst frühen Phase suchen, sucht der Endoskopeur auch nach Polypen. Statistisch sind 15 % der Polypen bösartig; allerdings kann sich jeder Polyp, der heute noch gutartig ist, über die Zeitschiene von einigen Jahren zu einem Darmkrebs entwickeln. Diese Schleimhautgeschwülste werden bei der Darmspiegelung mit dem Endoskop deshalb vorsichtshalber gleich entfernt, sodass das Risiko einer Darmkrebsentwicklung in der Tat gesenkt wird. Dies hat sich erst kürzlich in einer Untersuchung aus Großbritannien bestätigen lassen.<sup>8</sup> Dort haben Mediziner mehr als 170.000 Probanden rekrutiert, in zwei Gruppen eingeteilt und eine davon einer Darmspiegelung unterzogen, wobei es sich sogar nur um eine Sigmoidoskopie (also eine Teilspiegelung) gehandelt hat. Bereits eine einmalige Sigmoidoskopie senkte die

Wahrscheinlichkeit, an einem Darmkrebs zu erkranken, um 33 % und die Wahrscheinlichkeit, an diesem Tumor zu versterben, sogar um 43 % (bei einer Nachbeobachtungszeit von elf Jahren). Allerdings handelt es sich um eine invasive Untersuchung, was sicherlich die geringe Akzeptanz erklärt. Nach weniger belastenden Untersuchungen wird deshalb gesucht. Von vielen Patienten wird bisher die einfache Untersuchung auf Blut im Stuhl (Hämoccult-Test) genutzt. Falls dieser Test positiv ist und dann eine Dickdarmspiegelung durchgeführt wird, lässt sich das Risiko, an Darmkrebs zu versterben, immerhin um etwa 25 % senken.

Die Verbesserung der Röntgentechnik ermöglicht nunmehr auch sog. „virtuelle Endoskopien“. Das Bildmaterial wird entweder mit einem ultraschnellen Spiral-Computertomografen oder einem speziellen Kernspin-Tomografen aufgenommen. Nachdem die Untersuchung abgeschlossen ist, berechnet der Computer aus den primären Bilddaten eine dreidimensionale Darstellung des betreffenden Organs. Das Ergebnis kann verblüffend sein: neue Einblicke von hoher Qualität in das Innere von Organen. Der Arzt kann sich so am Monitor auf eine simulierte Fahrt direkt durch das jeweilige Organ begeben und es aus allen nur denkbaren Perspektiven betrachten. Die virtuelle Endoskopie ist somit eine schonende Methode, in das Innere des menschlichen Körpers hineinzuschauen. Allerdings ist es auch hier notwendig, dass der Darm vorher gereinigt wird. Bereits geringe Stuhlverunreinigungen können zu falschen Befunden führen oder eine Beurteilung der Schleimhaut unmöglich machen. Hier ist die Endoskopie überlegen, weil man durch Spülen und Absaugen auch einen nicht ganz sauber vorbereiteten Patienten untersuchen und Befunde ordentlich erheben kann. Im Falle der CT ist die hohe Belastung des Patienten mit Röntgenstrahlen ein weiterer Nachteil. Auch wird man eine Kolo-

skopie anschließen müssen für den Fall, dass bei der CT- oder MRT-Untersuchung ein oder mehrere Polypen oder ein tumorverdächtiges Areal gefunden wird. Zudem zeigen Untersuchungen, dass die Sensitivität der virtuellen Koloskopie geringer ist als die einer Koloskopie.<sup>9</sup> Es ist aber gut denkbar, dass durch eine weitere Verbesserung der Röntgentechnik und durch vermehrten Einsatz von schnellen Kernspin-Tomografen eine Untersuchung des Magen-Darm-Traktes mit derartiger Technik zukünftig verlässlich möglich sein wird.

Mit der Kapsel-Endoskopie ist es seit 2003 erstmals möglich gewesen, den Dünndarm über die gesamte Länge von ca. 5–6 m einzusehen. Sie findet bei Erkrankungen Anwendung, die mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden nicht diagnostizierbar sind. Dazu gehören in erster Linie obscure gastrointestinale Blutungen und chronisch-entzündliche Veränderungen im Dünndarm. Die 26 x 11 mm große Kapsel enthält Batterien, einen Sender, eine Lichtquelle sowie eine Kippkamera. Sie lässt sich problemlos schlucken und wird durch die natürliche Darmbewegung fortbewegt. Während der gut sechsstündigen Aufzeichnungszeit sendet die Kapsel über acht auf dem Bauch aufgeklebte Elektroden zwei Bilder pro Sekunde an ein Aufzeichnungsgerät. Während der Untersuchung kann sich der Patient völlig frei bewegen und seinem normalen Tagesablauf nachgehen. Die Kapsel wird auf natürlichem Wege über den Darm ausgeschieden und nicht wiederverwendet. Die Technik gleicht also einer U-Boot-Fahrt durch den menschlichen Darm. Die so aufgezeichneten etwa 55.000 Bilder werden später durch ein spezielles Computerprogramm als Einzelbild oder Film dargestellt. Die Auswertung erfolgt durch einen endoskopisch erfahrenen Arzt und dauert lange, abhängig vom Schwierigkeitsgrad bis zu zwei Stunden. Auffällige Befunde können durch eine Lokalisationsfunktion einer bestimmten Position zu-

geordnet werden. Die Kapselendoskopie kann allerdings bei Patienten mit bekannten Engstellungen des Darmes nicht eingesetzt werden. Bei Risikoanamnesen wie vorbestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder bereits durchgeführten Operationen müssen Engstellen zuvor durch Röntgenuntersuchungen ausgeschlossen werden. Auch sind Patienten mit Herzschrittmacher bisher ausgeschlossen worden.

Auch im Bereich der Endoskopie hat sich vieles getan. So kann durch die Push-and-Pull-Enteroskopie (PPE) inzwischen der gesamte Dünndarm eingesehen werden, und durch einen Arbeitskanal können Biopsiematerial entnommen oder Interventionen durchgeführt werden. Das System der PPE setzt sich aus einem Video-Endoskop mit einem Außendurchmesser von 8,5 mm und einem Übertubus (Länge 140 cm) mit einem Außendurchmesser von 12 mm zusammen. Die Arbeitslänge des Endoskops beträgt 200 cm. Sowohl an der Spitze des Endoskops als auch an der Spitze des Übertubus befindet sich je ein Latexballon. Dieser wird durch eine druckkontrollierende Pumpe mit Luft gefüllt. Die Pumpe verhindert dabei, dass der Ballon ein Druckmaximum von 45 mm überschreitet. Dadurch wird das Risiko einer durch Kompression bedingten Schädigung des Gewebes minimiert. Die Untersuchung kann sowohl von antegrad (oral) als auch von retrograd (anal) erfolgen. Zu Beginn der Untersuchung wird das Endoskop in das Duodenum bzw. terminale Ileum eingeführt (Abb. 5). Zu diesem Zeitpunkt sind beide Ballons luftentleert. Anschließend wird der Ballon des Übertubus geblockt und somit an der Darmwand fixiert. Es erfolgt das Verschieben des Endoskops durch den Übertubus. Der an der Spitze des Endoskops befindliche Ballon wird dann geblockt und die Luft aus dem Ballon des Übertubus abgelassen. Der Übertubus wird dann so weit vorgeschoben, bis er die Spitze des Endoskops erreicht hat. Nun erfolgt das erneute Blocken des



Übertubusballons. Anschließend wird das Endoskop zusammen mit dem Übertubus zurückgezogen, während beide Ballons geblockt bleiben. Auf diese Weise wird der Dünndarm schrittweise auf das Doppelballon-Enteroskop aufgefädelt, ähnlich wie man bei einem langärmeligen Hemd den Hemdsärmel über den Ellbogen hinaufschieben kann. Der Vorteil der PPE liegt darin, dass sie nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Interventionen ermöglicht. Auch Biopsien können entnommen werden. Tuschmarkierungen können die tiefste erreichte Stelle der Untersuchung festhalten, durch Injektion oder Argonplasmakoagulation können Blutungen gestillt werden. Zudem sind Polypektomien, endoskopische Mukosa-Resektionen und Dilatationen von Stenosen möglich. Dass sich PPE und die Kapselendoskopie gut ergänzen, konnte von Gay et al. nachgewiesen werden.<sup>10</sup> Bei 164 Patienten mit einer Indikation für eine Dünndarmdiagnostik wurde zunächst eine Kapselendoskopie durchgeführt. Anhand der in der Kapselendoskopie erhobenen Daten wurde dann zum einen die Indikation für die PPE gestellt, zum anderen der Zugangsweg (oral oder rektal) festgelegt.

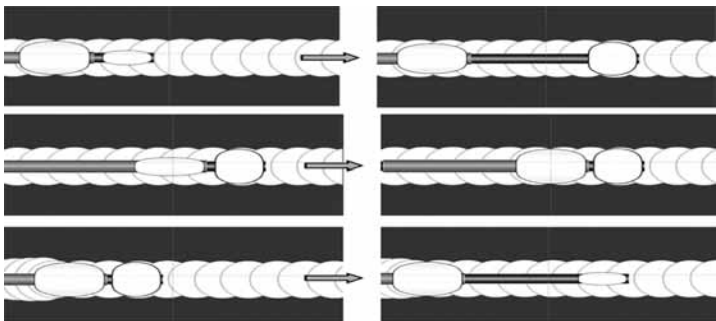


Abb. 5: Schematische Darstellung einer Push- und Pull-Doppelballon-Enteroskopie

Die Darstellung zeigt eindrücklich, dass Innovationen auf dem Gebiet der inneren Medizin wesentlich am Anstieg der Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen während der letzten Jahrzehnte beteiligt waren. Fortschritt und Demografie sind deshalb beide an der Kostenentwicklung im Gesundheitswesen beteiligt. Die gewonnenen Lebensjahre verschieben sich darüber hinaus zunehmend in ein höheres Alter. Damit geht eine Verschlechterung der Nutzen-Kosten-Bilanz des Fortschrittes von beiden Seiten einher: Sein Grenznutzen sinkt, weil die residuale Lebenserwartung mit zunehmendem Alter sinkt, und seine Grenzkosten steigen, weil der Effekt der medizinischen Intervention im Alter sinkt. Da die Kosten des Gesundheitssystems von allen Bürgern getragen werden, muss die Gesellschaft klären, wo die finanziellen Grenzen eines derartigen solidarisch finanzierten Systems liegen. Die Diskussion darüber anzustoßen und zu begleiten, ist Aufgabe einer verantwortlichen Gesundheitspolitik.

### Literatur

- Atkin, W. S. / Edwards, R. / Kralj-Hans, I. / Wooldrage, K. / Hart, A. R. / Northover, J. M. A. / Parkin, D. M. / Wardle, J. / Duffy, S. W. / Cuzick, J. (UK flexible sigmoidoscopy trial investigators): Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. In: *Lancet* 375 (2010), 1624–1633.
- The BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. In: *New England Journal of Medicine* 360 (2009), 2503–2515.
- Boden, W. E. / O'Rourke, R. A. / Teo, K. K. et al.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. In: *New England Journal of Medicine* 356 (2007), 1–14.
- Cotton, P. B. et al.: Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): A multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasie. In: *Journal of the American Medical Association* 291 (2004), 1713–1719.

- Ferreira, S. H. / Greene, L. H. / Alabaster, V. A. / Bakhle, Y. S. / Vane, J. R.:* Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. In: *Nature* 225 (1970), 379–380.
- Gay, G. / Delvaux, M. / Fassler, I.:* Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. In: *Endoscopy* 38 (2006), 49–58.
- Geschichte und Entwicklung des Diabetes.* In: *Zeit online*: [http://www.zeit.de/2003/48/diabetes\\_geschichte](http://www.zeit.de/2003/48/diabetes_geschichte).
- Hannan, E. / Chuntao, W. / Walford, G. / Culliford, A. / Gold, J. / Smith, C. et al.:* Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. In: *New England Journal of Medicine* 358 (2008), 331–341.
- Hochman, J. S. / Lamas, G. A. / Buller, C. E. et al.:* Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. In: *New England Journal of Medicine* 355 (2006), 1–13.
- Middeke, M.:* *Arterielle Hypertonie.* Stuttgart 2005.
- Patel, M. R. / Peterson, E. D. / Dai, D. et al.:* Low diagnostic yield of elective coronary angiography. In: *New England Journal of Medicine* 362 (2010), 886–895.
- Regge, D. / Laudi, C. / Galatola, G. et al.:* Diagnostic accuracy of computed tomographic in individuals at increased risk of colorectal cancer colonography for the detection of advanced neoplasia. In: *Journal of the American Medical Association* 301 (2009), 2453–2461.
- Rosenthal J. / Kolloch R.:* *Arterielle Hypertonie.* Berlin/Heidelberg/New York 2004.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents:* Effects of treatment on morbidity: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. In: *Journal of the American Medical Association* 202 (1967), 1028–1034.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents:* Effects of treatment on morbidity: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. In: *Journal of the American Medical Association* 213 (1970), 1143–1152.
- Yusuf, S. / Natarajan, M. / Karthikeyan, G. / Taggert, D.:* Manage-

ment of stable angina. In: British Medical Journal 339 (2009), 2789.

### *Anmerkungen*

- <sup>1</sup> Geschichte und Entwicklung des Diabetes 2003.
- <sup>2</sup> Middeke 2005; Rosenthal / Kolloch 2004.
- <sup>3</sup> Veterans Administration Cooperative Study Group 1967 und 1970.
- <sup>4</sup> Hannan et al. 2008.
- <sup>5</sup> Hochman et al. 2006; Boden et al. 2007; BARI 2D Study Group 2009.
- <sup>6</sup> Patel et al. 2010.
- <sup>7</sup> Yusuf et al. 2009.
- <sup>8</sup> Atkin et al. 2010.
- <sup>9</sup> Cotton et al. 2004; Regge et al. 2009.
- <sup>10</sup> Gay et al. 2006.