

## Serie: Diabetische Neuropathie

# Klinik, Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen Neuropathie

Dan Ziegler<sup>1</sup>  
 Detlef Claus<sup>2</sup>  
 Thomas Meinertz<sup>3</sup>  
 F. Arnold Gries<sup>1</sup>

**D**ie autonome diabetische Neuropathie (ADN) wird erst seit 1945 als klinische Entität aufgefaßt (38). Ihr Einfluß auf die Morbidität und Mortalität des Diabetikers wird erst in letzter Zeit zunehmend erkannt. Man unterscheidet zwischen der subklinischen ADN, die nur durch Tests diagnostiziert wird, und der klinischen ADN, die mit Symptomen oder klinischen Zeichen einhergeht (9, 34). Prinzipiell kann jedes autonom innervierte Organ von einer Funktionsstörung des peripheren autonomen Nervensystems betroffen sein. Die kardiovaskulären Störungen spielen eine besonders wichtige Rolle, da sie relativ häufig zu diagnostizieren und prognostisch bedeutsam sind. Die Prävalenz der mit Hilfe von autonomen Funktionstests nachgewiesenen kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) beträgt etwa 25 Prozent bei Typ-I- und etwa 35 Prozent bei Typ-II-Diabetikern. Es besteht eine deutliche Beziehung zum Ausmaß der symmetrischen distalen Neuropathie, bei der in mehr als der Hälfte der Fälle mit einer KADN zu rechnen ist. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ-I-Diabetes liegt bei 9,2 Prozent der Patienten eine grenzwertige und bei 7,7 Prozent eine gesicherte KADN vor, deren weiterer Verlauf von der Güte der langfristigen Stoffwechseleinstellung abhängt (50, 52, 53). Die KADN kann somit nicht als Spätkomplikation des Diabetes aufgefaßt werden. Vielmehr muß davon ausgegangen werden, daß ihre subklinischen Stadien bereits frühzeitig im Verlauf des Diabetes vorliegen können. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Frühdiagnostik mit dem Ziel einer Prävention dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation. Auf die in mehreren prospek-

**Ungeachtet vieler therapeutischer Fortschritte ist die Lebenserwartung der Diabetiker immer noch deutlich stärker eingeschränkt, als dies aufgrund der bekannten Risikofaktoren zu erwarten ist. Als einer der dafür verantwortlichen Gründe ist erst in letzter Zeit die kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie erkannt worden. Inzwischen stehen validierte Tests zur Verfügung, die eine sichere Früherkennung dieser Komplikation mit vertretbarem Aufwand erlauben und damit die Chance für eine wirksame vorbeugende Therapie eröffnen. Auch bei bereits vorliegender kardiovaskulärer autonomer Neuropathie stehen heute rationale Therapiekonzepte zur Verfügung.**

tiven Studien berichtete etwa fünf-fach erhöhte Mortalität der Patienten mit KADN gegenüber Diabetikern ohne KADN innerhalb von fünf bis zehn Jahren (12, 13, 17, 21, 28, 31, 32, 35, 37, 39) wurde bereits im ersten Beitrag im Rahmen dieser Serie hingewiesen.

Es werden zwei mutmaßliche Mechanismen der erhöhten Mortalität bei KADN diskutiert (13, 33).

Zum einen besteht möglicherweise eine Prädisposition für maligne ventrikuläre Arrhythmien in Zusammenhang mit der bei KADN nachweisbaren Verlängerung der QT-Dauer (13) in Analogie zur QT-Verlängerung beim „idiopathischen langen QT-Syndrom“. Dieses ist durch eine erhöhte Inzidenz des plötzlichen Herztodes infolge Kammerflimmerns charakterisiert (40). Interessanterweise konnte kürzlich eine Assoziation zwischen QT-Verlängerung und plötzlichem Tod auch bei Patienten mit alkoholtoxischen Lebererkrankungen nachgewiesen werden (11).

Die zweite Hypothese geht davon aus, daß nicht die abnormen kardiovaskulären Reflexe, sondern eine zentrale Fehlregulation der Atmung mit resultierendem respiratorischen Arrest zu der ungünstigen Prognose beiträgt (33). Diese Sicht wird durch Studien unterstützt, die über ein gehäuftes Vorkommen der Schlafapnoe sowie einen herabgesetzten Atemantrieb gegenüber zunehmender Hyperkapnie beziehungsweise Hypoxämie bei Patienten mit KADN berichten (36, 48).

## Klinisches Bild

### Ruhetachykardie und orthostatische Hypotonie

Als frühestes Zeichen einer KADN gilt die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität (HRV) beziehungsweise der respiratorischen Sinusarrhythmie. Sie kann im Verlauf zu einer nahezu kompletten Herzfrequenzstarre führen. Fortgeschrittene Stadien sind durch Ruhetachykardie (Vagusläsion) und orthostatische Hypotonie (Sympathikusläsion) gekenn-

<sup>1</sup> Diabetes-Forschungsinstitut Klinische Abteilung (Direktor: Professor Dr. med. F. Arnold Gries) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>2</sup> Neurologische Klinik (Direktor: Professor Dr. med. Bernhard Neundörfer), Universität Erlangen

<sup>3</sup> Abteilung für Kardiologie, Medizinische Klinik (Direktor: Professor Dr. med. Thomas Meinertz), Universitätskrankenhaus Eppendorf

zeichnet. Im Rahmen der orthostatischen Hypotonie kommt es zu lageabhängigen systolischen Blutdruckabfällen von 30 mmHg und mehr, vereinzelt bis zu 90 mmHg. Typische Symptome umfassen Schwindel, Benommenheit, Schwächegefühl und manchmal Synkopen. Eine häufig auftretende orthostatische Symptomatik wird bei gezieltem Befragen von zirka 10 Prozent der Diabetiker angegeben (49). Selten tritt eine postprandiale Hypotonie auf. Diese Symptome dürfen nicht als Nebenwirkungen von Pharmaka verkannt oder als Ausdruck einer Hypoglykämie fehlgedeutet werden. Manche Patienten können dadurch arbeitsunfähig oder sogar bettlägerig werden. Die orthostatische Hypotonie wird auf eine Schädigung der sympathischen Neurone mit konsekutiver Reduktion der Konzentration von Noradrenalin im Liegen mit inadäquatem Anstieg nach dem Aufstehen zurückgeführt (hypoadrenerge Form). Gleichzeitig kann eine Denervierungshypersensitivität gegenüber Katecholaminen vorliegen. Bei manchen Patienten ist der Noradrenalinspiegel im Liegen und nach dem Aufstehen jedoch erhöht (hyperadrenerge Form). In diesen Fällen kommen als pathophysiologische Mechanismen eine reduzierte Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber endogenem Noradrenalin und intravasale Volumenänderungen in Betracht (10).

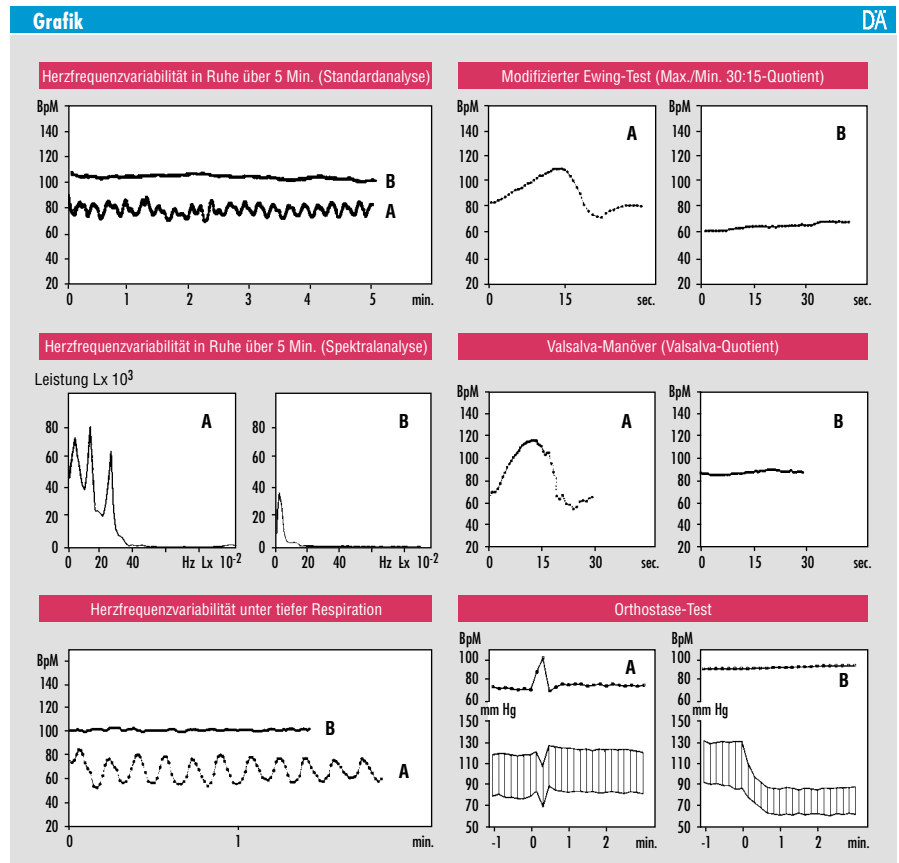
### Nächtliche Blutdruckerhöhung

Mit Hilfe der kontinuierlichen Registrierung der HRV und des Blutdrucks über 24 Stunden wurde bei Diabetikern mit KADN eine Umkehr der normalen zirkadianen Rhythmik mit relativer Prädominanz der nächtlichen sympathischen Aktivität in Verbindung mit erhöhtem nächtlichen Blutdruck nachgewiesen, die das zirkadiane Muster von akuten kardiovaskulären Ereignissen modifizieren und dadurch zu der beschriebenen erhöhten Inzidenz dieser Ereignisse während der Nacht beitragen könnten (42, 43, 46). Die Umkehr des zirkadianen Blutdruckrhythmus korreliert sowohl mit orthostatischer Hypotonie infolge einer KADN als auch mit der diabetischen Nephropathie.

### Belastungsintoleranz und linksventrikuläre Dysfunktion

Weiterhin lässt sich bei Diabetikern mit KADN ohne Hinweis auf koronare Herzkrankheit im Vergleich zu denen ohne KADN eine herabgesetzte Belastungstoleranz mit eingeschränktem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks unter Bela-

Form hypotoner und bradykarder Phasen auf (4). Die erhöhte Instabilität intraoperativ sowie während der Intubation und Extubation erfordert häufiger die Gabe von vasopressorisch wirksamen Substanzen. Ein präoperatives Screening von Patienten mit Risikoindikatoren für eine KADN (periphere Neuropathie, Nephropathie, proliferative Retino-



Testbatterie zur Prüfung der kardiovaskulären autonomen Funktion: Herzfrequenzvariabilität in Ruhe (Standard- und Spektralanalyse), unter tiefer Respiration (Expirations/Inspirations-Quotient\*), nach dem Aufstehen (Maximum/Minimum 30:15-Quotient\*) sowie während des Valsalva-Manövers (Valsalva-Quotient\*) und Blutdruckreaktion im Orthostase-Test\*. A: Gesunde Kontrollperson, B: Patient mit ausgeprägter autonomer Neuropathie. \* Mit konventionellem EKG- bzw. + Blutdruckgerät (ohne Computer) durchführbare Tests.

stung nachweisen (22). Darüber hinaus kann die linksventrikuläre Auswurfraction in Ruhe und unter Belastung vermindert sein (55). Eine Störung der linksventrikulären diastolischen Füllung in Abhängigkeit vom Schweregrad der KADN wurde ebenfalls beschrieben (23). Die reduzierte Belastungstoleranz ist bei der Planung und Durchführung von körperlichen Trainingsprogrammen zu berücksichtigen.

Bei Diabetikern mit KADN treten gehäuft Narkosezwischenfälle in

pathie) ist zu empfehlen, um gezielt ein intensiveres perioperatives Monitoring zu veranlassen.

### Stumme Myokardischämie

Der seit langem postulierte, jedoch auch angezweifelte (1) Zusammenhang zwischen KADN und stummer Myokardischämie wurde durch invasive Untersuchungen erhärtet. Unter Patienten mit stummer Myokardischämie finden sich deutlich häufiger Diabetiker. Eine Reduktion

der 24-h-HRV ließ sich bei den Diabetikern mit stummer Ischämie, jedoch nicht bei Nichtdiabetikern mit stummer Ischämie nachweisen (18, 30). Die Wahrnehmungsschwelle der Angina pectoris unter Belastung ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit insbesondere erhöht, wenn gleichzeitig eine KADN vorliegt (3). Eine solche Schwellenerhöhung führt dazu, daß bei fehlenden Warnzeichen (Schmerz) ausgeprägte Ischämieperioden toleriert werden.

### Diagnostische Aspekte

Die Funktionsprüfung des kardiovaskulären autonomen Nervensystems erfolgt indirekt durch Messung der autonomen Einflüsse auf die Funktion des Zielorgans mit Hilfe von Reflextests. Da die klinische Symptomatik der KADN vieldeutig ist und subklinische Formen sich einer klinischen Untersuchung entziehen, sind zuverlässige diagnostische Testverfahren erforderlich. Sie sollten 1.) für Untersucher und Untersuchten einfach durchführbar sein, 2.) eine hohe Sensitivität und Spezifität zeigen und 3.) nicht invasiv und gut reproduzierbar sein (14). Die Diagnose der KADN sollte nicht auf der Grundlage eines einzelnen Tests gestellt werden, da ein abnormer Einzelbefund nicht notwendigerweise eine autonome Dysfunktion beweist (50, 53). Die diagnostischen Vor- und Nachteile der einzelnen Tests wurden im Rahmen von zwei Konsensuskonferenzen diskutiert (9, 34).

Die Untersuchung der HRV kann mit der Standardanalyse im Zeitbereich sowie mit Hilfe der Spektralanalyse im Frequenzbereich erfolgen (*Grafik*). Mit der Spektralanalyse können die einzelnen Periodizitäten, aus denen sich biologische Rhythmen zusammensetzen, charakterisiert werden. Diese Methode erlaubt eine Auftrennung der HRV in ihre verschiedenen Komponenten, das heißt in sinusoidale Funktionen von unterschiedlicher Frequenz. Hierdurch kann der jeweilige sympathische und parasympathische Einfluß auf das Herz weitgehend getrennt quantifiziert werden

(2). Das Leistungsspektrum der HRV besteht im wesentlichen aus drei Peaks, die im niedrigen, mittleren und hohen Frequenzbereich anzusiedeln sind. Das Leistungsspektrum im Niederfrequenzband wird überwiegend durch das sympathische Nervensystem beeinflusst. Die mittelfrequente HRV wird durch das parasympathische und sympathische System vermittelt, während die hochfrequente HRV parasympathisch beeinflusst wird. Da die spektralanalytische Untersuchung der HRV unter Ruhebedingungen durchgeführt wird, hat sie den Vorteil, daß sie keine aktive Mitarbeit seitens des Patienten erfordert (50, 53).

Bei der Beurteilung der HRV sind physiologische Einflußgrößen wie Alter, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, Gewicht, Körperposition, Tageszeit und Nahrungsaufnahme zu berücksichtigen. Als pathophysiologische diabetesunabhängige Einflußfaktoren sind Streßzustände, Dehydratation, Genußmittel (Kaffee, Nikotin), Herz-Kreislaufwirksame Pharmaka (zum Beispiel Antihypertensiva,  $\alpha$ -,  $\beta$ -Blocker, Antidepressiva), kardiale Erkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) sowie primäre und sekundäre Formen der autonomen Dysfunktion (Alkoholismus, Urämie, Vitamin B12-Mangel, Malignome, AIDS) zu beachten (50, 53).

Um akute Einflüsse auszuschalten, sollten vor Durchführung der autonomen Funktionsdiagnostik innerhalb von acht Stunden keine Hypoglykämie und innerhalb der letzten fünf Tage keine ketotische Stoffwechsellage vorgelegen haben.

Zur Prüfung der HRV stehen heute Computersysteme zur Verfügung (zum Beispiel Neurodiag), die alle Anforderungen an eine zuverlässige Messung der R-R-Intervalle einschließlich der Spektral- und Vektoranalyse zur Diagnostik der KADN hinreichend erfüllen. Die von uns validierte und vorgeschlagene Testbatterie ist in der *Grafik* mit jeweils einem Beispiel eines normalen und pathologischen Testbefundes dargestellt. Sie umfaßt die Messung der im *Textkasten* erwähnten Parameter.

Die altersabhängigen Normgrenzwerte wurden publiziert (50, 53). Eine gesicherte KADN wird als das Vorhandensein von  $\geq 3$  pathologischen Befunden unter diesen sieben Indizes definiert. Eine grenzwertige beziehungsweise beginnende KADN kann im Falle von  $\geq 2$  abnormen Befunden angenommen werden. Falls zur Diagnostik der KADN kein Com-

#### Testparameter zur Diagnostik der KADN

- ▶ Variationskoeffizient (VK) der R-R-Intervalle in Ruhe
- ▶ Spektralanalyse im Niederfrequenzband in Ruhe
- ▶ Spektralanalyse im Mittelfrequenzband in Ruhe
- ▶ Mean circular resultant (Vektoranalyse) oder Expirations/Inspirations (E/I)-Quotient unter tiefer Respiration
- ▶ Maximum/Minimum 30:15-Quotient (modifizierter Ewing-Test)
- ▶ Valsalva-Quotient (bei fortgeschrittener Retinopathie kontraindiziert)
- ▶ Systolische Blutdruckreaktion nach aktivem Aufstehen im Orthostase-Test

putersystem zur Verfügung steht, sollten die in der *Grafik* gekennzeichneten vier Parameter bestimmt werden, die jeweils eine Untersuchungsdauer von lediglich zirka einer Minute erfordern. Eine KADN wird in diesem Falle bei  $\geq 2$  abnormen Befunden diagnostiziert (50).

Neuerdings kann als nuklearmedizinisches Verfahren die Metajodobenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie zur direkten Quantifizierung der kardialen sympathischen Innervation bei der KADN eingesetzt werden (53). MIBG partizipiert als nicht-metabolisiertes Analogon von Noradrenalin um dessen Aufnahme in die postganglionären sympathischen Neurone.

Die MIBG-Szintigraphie ist im Vergleich zu den herkömmlichen indirekten autonomen Funktionstests offensichtlich eine sensitivere Methode zur frühen Erfassung der KADN

(8, 29, 51). Dieses Verfahren ist derzeit aber noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

## Therapeutische Optionen

### Kausale Therapie

Der primäre Ansatz zu einer kausalen Therapie basiert auf der Ausschaltung des ätiologischen Faktors Hyperglykämie durch möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung. Im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) trat eine kardiale autonome Dysfunktion innerhalb von fünf Jahren unter konventioneller Insulintherapie bei 8,7 Prozent und unter intensivierter Insulintherapie bei lediglich 4,3 Prozent der Typ-1-Diabetiker auf.

Nach neun Jahren war jedoch bei einem Teilkollektiv (sekundäre Interventionsgruppe) kein Unterschied in der HRV zwischen intensiviert und konventionell behandelten Patienten festzustellen (44, 45). Dies hängt offensichtlich damit zusammen, daß nur bei wenigen Patienten unter intensivierter Insulintherapie ein normaler HbA<sub>1c</sub>-Wert erreicht wurde. Langzeitstudien bei Patienten mit fortgeschrittener kardialer Neuropathie konnten zeigen, daß die weitere Progression der Neuropathie unter normnaher Stoffwechseleinstellung verlangsamt wird, jedoch in der Regel frühestens nach mehr als zwei Jahren (25, 41).

### Pathogenetisch begründbare Therapie

Es handelt sich bei der pathogenetisch begründeten Therapie um medikamentöse Therapieformen, die aus den aktuellen Konzepten zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie heraus entwickelt wurden. Sie bestehen in der

1. Inhibition des Polyolstoffwechselweges durch Aldose-Reduktase-Inhibitoren (Tolrestat), (Alredase®; in Deutschland nicht zugelassen),

2. Korrektur des gestörten Metabolismus der essentiellen Fettsäuren und Prostanoiden durch Substitution von Gamma-Linolensäure,

3. Gabe von Antioxidantien ( $\alpha$ -Liponsäure) zur Reduktion des oxidativen Stresses,

4. Verbesserung des reduzierten endoneuralen Blutflusses und der konsekutiven Hypoxie durch Vasodilatoren,

5. Hemmung der nicht-enzymatischen Glykosylierung durch Gabe von Aminoguanidin sowie

6. Unterstützung des Neurotrophismus durch Nervenwachstumsfaktoren (NGF) (5). Einige dieser Therapieansätze sind derzeit Gegenstand von klinischen Prüfungen. Günstige Effekte auf die herabgesetzte HRV ließen sich kürzlich in randomisierten, plazebokontrollierten Doppel-

profitieren (24). Zu beachten ist, daß bei Patienten mit KADN die Wahrnehmung von Warnsymptomen einer Hypoglykämie eingeschränkt sein kann.

Die medikamentöse Behandlung der orthostatischen Hypotonie gestaltet sich häufig schwierig, da die Blutdrucknormalisierung im Stehen häufig mit deutlichem Blutdruckanstieg im Liegen erkauft werden muß. Diese Problematik wird insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie offenbar. Die Situation wird zusätzlich durch die komplexe Pathogenese der orthostatischen Hypotonie erschwert.

Der erste therapeutische Schritt sollte zunächst stets in der Ausschöpfung physikalischer Maßnahmen bestehen (Tragen von elastischen Kompressionsstrumpfhosen, vorsichtiges körperliches Training, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, langsames Aufstehen sowie Fuß- und Beingymnastik nach Bettruhe). Auch Manöver wie das Kreuzen der Beine im Stehen und eine hockende Position können günstige zirkulatorische Effekte entfalten und unmittelbar zu einer Besserung der orthostatischen Symptomatik führen (26, 47). Falls keine Kontraindikation vorliegt, kann die Kochsalzzufuhr um 2 bis 6 Gramm pro Tag zusätzlich erhöht werden. Substanzen wie Diuretika und Psychopharmaka sollten möglichst gemieden werden.

Wenn die orthostatische Hypotonie mit Hilfe von physikalischen Maßnahmen nicht zu beherrschen ist, hat sich in letzter Zeit in mehreren kontrollierten Studien der  $\alpha$ -Rezeptorenagonist Midodrin als effektiv erwiesen (20, 27).

Die Substanz führt zu einer Vasokonstriktion der Arteriolen und der venösen Kapazitätsgefäße und entfaltet keine direkten kardialen oder zentralnervösen Effekte. Ihr Vorteil besteht in einer relativ langen Wirkdauer.

Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen, beginnend mit zweimal 2,5 Milligramm pro Tag bis maximal dreimal 10 Milligramm pro Tag.

Das Mineralokortikoid Fludrocortison (9- $\alpha$ -Fluorhydrokortison) hat sich ebenfalls bewährt (6, 7). Als Nebenwirkungen müssen jedoch vor

#### In der Serie „Diabetische Neuropathien“ sind bisher erschienen:

(1) Editorial „Diabetische Neuropathie – Einführung in die Thematik der Serie“, Gries F A: Dt. Ärztebl 1996; 93: A-678 [Heft 11]

(2) Ziegler D, Gries F A: „Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung“. Dt. Ärztebl 1996; 93: A-680–684 [Heft 11]

(3) Reichel G, Neundörfer B: „Pathogenese und Therapie der peripheren und diabetischen Polyneuropathien“. Dt. Ärztebl 1996; 93: A-963–968 [Heft 15]

blindstudien mit Tolrestat (200 mg/die p. o.) über ein Jahr (15, 16) sowie mit  $\alpha$ -Liponsäure (800 mg/die p. o.) bei Typ-II-Diabetikern nach vier Monaten zeigen (DEKAN-Studie) (54). Der hier nachgewiesene Anstieg der HRV sollte in Langzeitstudien verifiziert werden.

### Symptomatische Therapie

Eine ausgeprägte Sinustachykardie kann mit kardioselektiven  $\beta$ -Rezeptorenblockern behandelt werden. Es wird angenommen, daß Diabetiker mit einer kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) von  $\beta$ -Blockern besonders im Sinne einer sekundären Prävention der kardiovaskulären Mortalität

allem eine Flüssigkeitsretention und die Ausbildung von peripheren Ödemen beachtet werden (cave: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Hypokaliämie). Die Dosierung beträgt initial ein- bis zweimal 0,1 Milligramm pro Tag p. o.

Sie wird im weiteren Verlauf individuell angepaßt mit dem Ziel einer Minderung der Orthostasesymptomatik bei gleichzeitiger Vermeidung der Ausbildung von Ödemen, einer ausgeprägten Hypertonie im Liegen oder einer Herzinsuffizienz. Die Erhaltungsdosis liegt in der Regel bei

0,1 bis 0,3 Milligramm pro Tag p. o. und damit deutlich unter den Dosierungen, die zur Therapie der idiopathischen orthostatischen Hypotonie benötigt werden.

Kürzlich wurde über Erfolge unter einer sechs- bis neunwöchigen Behandlung mit Erythropoietin (dreimal 50 IE/kg KG/Woche s.c.) bei Diabetikern mit reduziertem Hämokrit, die nicht hinreichend auf Fludrokortison ansprechen, berichtet (19). Die Effekte und Nebenwirkungen einer Langzeittherapie sind jedoch nicht bekannt.

Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt. Ärztebl 1996; 93: A-1262-1268  
[Heft 19]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

**Anschrift für die Verfasser:**

Priv.-Doz. Dr. med. Dan Ziegler  
Diabetes-Forschungsinstitut an der  
Heinrich-Heine-Universität  
Auf'm Hennekamp 65  
40225 Düsseldorf

## Risiko für Bindegewebserkrankungen nach Silikonimplantaten

Das Risiko für Bindegewebserkrankungen bei Frauen, die silikonhaltige Brustimplantate erhalten haben, ist anscheinend nicht übermäßig hoch, jedoch auch nicht gleich Null. Eine Analyse von Fragebogen aus der „Women's Health Study“, einer retrospektiven Kohortenstudie, ergab ein relatives Risiko von 1,24, das jedoch signifikant war. Am 16. April 1992 hatte die Arzneimittelbehörde der USA (FDA) die Verwendung von silikongefüllten Brustimplantaten auf klinische Studien beschränkt, da ihre Risiken für Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises nicht eingeschätzt werden konnten. 395 543 amerikanische Frauen im Alter von 18 bis 99, die im medizinischen Bereich arbeiten, füllten von 1992 bis 1995 Fragebogen aus, in denen sie ausführlich über ihre medizinische Vorgeschichte Auskunft gaben. Insgesamt 10 830 davon gaben an, Prothesen in der Brust implantiert zu haben; 11 805 Teilnehmerinnen berichteten beispielsweise von rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie oder anderen Bindegewebserkrankungen.

Da die Fragebogen in den Jahren ausgefüllt wurden, in denen in den USA öffentlich heftig über mögliche Risiken von Silikonimplantaten diskutiert wurde, könnte dies möglicherweise ein Grund für Verzerrungen sein: Entweder könnten Frauen

mit Brustimplantaten und Autoimmunerkrankungen vermehrt an der Studie teilgenommen haben oder Teilnehmerinnen mit Brustvergrößerungen könnten in ihrer Krankheitsgeschichte diese Erkrankungen sorgfältiger angegeben haben als Frauen ohne Implantate. Auch Zusammenhänge zwischen einzelnen Krankheitsbildern und Silikonprothesen

können durch diese Studie nicht abschließend geklärt werden. Da die Studie sich jedoch durch eine große Fallzahl auszeichnet, kann ein stark erhöhtes Risiko recht sicher ausgeschlossen werden. silk

Hennekens CH, Lee IM et al.: Self-reported Breast Implants and Connective-Tissue Diseases in Female Health Professionals, JAMA 1996; 275: 616-621

Dr. Hennekens, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, 900 Commonwealth Ave., Boston, MA 02215-1204, USA

## Die Helicobacter-pylori-Therapie in Großbritannien

Eine Auswertung des zweiten Quartals 1995 hat ergeben, daß in Deutschland nur 9,9 Prozent aller Ulkuspatienten eine Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie erfahren. In Großbritannien ist die Situation offensichtlich viel besser:

Dort setzen 80 Prozent der Mitglieder der British Society of Gastroenterology eine Anti-Helicobacter-pylori-Therapie beim chronisch rezidivierenden Ulcus duodeni ein, allerdings nur 25 Prozent bei der Erstmanifestation.

Auch wenn 75 Prozent der britischen Ärzte nicht glauben, daß H. pylori für eine Reizmagenssymptomatik verantwortlich zu machen ist, wird bei 69 Prozent doch bei dieser Indikation eine Anti-Helicobacter-pylori-Behandlung durchgeführt.

69 Prozent der britischen Gastroenterologen setzen eine modifizierte Tripletherapie ein. Nur in 22 Prozent wird der Erfolg der Eradikationstherapie vier Wochen nach Therapieende überprüft. Insgesamt betrachtet scheint die Anti-Helicobacter-pylori-Therapie in Großbritannien eine wesentlich weitere Verbreitung gefunden zu haben als in Deutschland, obwohl der „Kosten-  
druck“ in beiden Ländern annähernd gleich sein dürfte. W

Milne R, Logan R P H, Harwood D, Misiewicz J, Forman D: Helicobacter pylori and upper gastrointestinal disease: a survey of gastroenterologists in the United Kingdom. GUT 1995; 37: 314-318

Research Unit, Department of Public Health and Primary Care, Oxford University Radcliffe Infirmary, Oxford, Großbritannien