

**Inhalt**

1. Aktuelles aus dem Expertenforum
2. Gesundheitsreform – Fallpauschalen und ihre Auswirkung
3. Zellersatztherapie bei Patienten mit Morbus Parkinson
4. Ankündigung: Forums-Chat

**1. Aus unserem Expertenforum**

Autor	Nachricht
<b>gretchen</b>	<p data-bbox="470 613 1315 647">Titel: wie oft bekommt man eine reha von der krankenkasse ?</p> <p data-bbox="470 696 1442 792">meine Frage lautet wie oft bekommt man eine reha von der krankenkasse verschrieben - war im april 2007 in bad schwalbach habe seit 2002 parkinson</p>
<b>igelchen</b>	<p data-bbox="470 860 671 893">hallo gretchen,</p> <p data-bbox="470 925 1449 1117">im normalfall bekommt man ca alle drei jahre eine reha wegen gleicher erkrankung. aber wenn sich das krankheitsbild verändert oder neue gründe für eine reha sprechen, kann auch vorher schon ein antrag gestellt werden. dieser (lächel) wird in aller regel erst einmal abgelehnt. ein widerspruch mit unterstützung von einer institution (wie z.b. dem vdk) kann mitunter abhilfe schaffen.</p> <p data-bbox="470 1149 823 1182">ich wünsche dir viel erfolg</p>
<b>Experte Dr. Fornadi</b>	<p data-bbox="470 1247 1458 1312">Im Allgemeinen nach Ablauf von 3 Jahren, es sei denn eine medizinische Notwendigkeit der vorzeitigen Rehabiliton besteht.</p> <p data-bbox="470 1314 1453 1408">Die Frage ist aber, ob eine stationäre Krankenhausbehandlung oder eine stationäre Rehabilitation notwendig ist. Dies müsste der behandelnde Arzt entscheiden, je nach Dringlichkeit.</p> <p data-bbox="470 1411 528 1440">MfG</p> <p data-bbox="470 1442 624 1471">Dr. Fornadi</p>

**2. Gesundheitsreform – Fallpauschalen und ihre Auswirkung auf die durchschnittliche Verweildauer in Krankenhäusern**

Friedrich-Wilhelm Mehrhoff  
(Geschäftsführer der Deutschen Parkinson-Vereinigung)

Seit einigen Jahren merken Parkinson-Patienten es ganz verstärkt. Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt verringert sich kontinuierlich und damit nimmt der Druck auf die Ärzte und Patienten zu, in immer kürzerer Zeit die medikamentöse Neueinstellung oder Veränderung bei Parkinson-Patienten vorzunehmen. Gleichzeitig haben sich die Ein- und Ausschleichphasen der unterschiedlichen Medikamente aber nicht verändert. So kommt es oft zu Schwierigkeiten, in der zur Verfügung stehenden Zeit während eines Krankenhausaufenthaltes eine optimale medikamentöse Therapie zu erarbeiten.

Die Angaben des statistischen Bundesamtes bestätigen diese subjektiven Empfindungen. Im Laufe der letzten 10 Jahre hat sich die durchschnittliche Verweildauer in stationären Einrichtungen von 13,8 auf 9,7 Tage verringert. In den 80er- und Anfang der 90er-Jahre konnten Parkinson-Patienten noch durchschnittlich 3,5 bis 4 Wochen in stationären Einrichtungen verbringen. So konnten in Ruhe und mit der nötigen Sorgfalt medikamentöse Umstellungen vorgenommen werden. Dies hat sich in der heutigen Zeit auf durchschnittlich 21 Tage verringert.

### **Ursache für die Verringerung der Verweildauer**

Ein gewichtiger Kostenfaktor im Gesundheitswesen sind seit jeher die Krankenhäuser. Von den kleineren Versorgungseinrichtungen in der Kleinstadt bis zu Universitätskliniken müssen sich die Häuser immer mehr den Bedürfnissen einer demografisch älter werdenden Bevölkerung anpassen – verbunden mit teuren medizinischen Fortschritten. Etwa ein Drittel aller Gesundheitskosten (über 60 Milliarden Euro) beanspruchen die Krankenhäuser jährlich zur Versorgung von etwa 17 Millionen Behandlungsfällen.

Von 1972 bis 2004 gab es dabei für die verschiedenen Krankenhäuser ein festgelegtes Entgeltsystem. Die Krankenkasse erstattete der Klinik die Kosten für die Summe aller Behandlungstage multipliziert mit dem für jede Klinik mit der Krankenkasse jährlich ausgehandelten Tagespflegesatz. Dieser lag – je nach Größe, Leistung und Ausstattung der Klinik – in der Regel zwischen 150 und 600 Euro. Die Krankenkassen unterstellten den Kliniken aber häufig, dass sie die Patienten unnötig länger stationär behandelten, als dies aufgrund ihres Krankheitsverlaufes notwendig sei. Deshalb wurde bereits Anfang der 90er-Jahre eine individuelle Budgetdeckelung eingeführt und versucht, die Krankenhäuser finanziell zu budgetieren.

### **Einführung der Fallpauschalen**

Mit der Gesundheitsreform 2000 entschloss sich die Politik zu einem grundsätzlichen Wechsel innerhalb des Entgeltsystems. Ab 2004 sollten alle Akutkliniken für die gleiche Leistung auch das gleiche Geld bekommen. Eine so genannte Liste von zunächst 1.000 Fallpauschalen stellte den Versuch dar, die häufigsten Behandlungsfälle zu erfassen. Gleichzeitig wurden für diese 1.000 Behandlungsfälle bestimmte pauschalierte Entgeltsätze vereinbart. Dabei stellte sich jedoch schnell heraus, dass die je nach Erkrankung unterschiedlichen Diagnoseverfahren sowie die sehr unterschiedlichen Kosten für Medikamente weitgehend unberücksichtigt geblieben waren. Lediglich Zusatzerkrankungen und Komplikationen wirkten sich steigernd auf das Budget und damit auf die Erlöse der Krankenhäuser aus. Um gleichzeitig vorzeitige Entlassungen frisch Operierter zu vermeiden, wurden untere Grenzverweildauern zur stationären Behandlung festgelegt. Wurden diese unterschritten, wurden die Erlöse der Krankenhäuser entsprechend gekürzt. Im Gegensatz hierzu wurden für eine Überschreitung der festgelegten stationären Verweildauer nur noch geringe Zuschläge gezahlt, sodass es sich finanziell für ein Krankenhaus nicht mehr lohnte, Patienten unnötig länger zu behandeln. Gleichzeitig wurde auch festgelegt, dass insbesondere diese Fälle vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen überprüft werden sollten.

### **Auswirkung auf Parkinson-Patienten**

Wie die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft hat auch die dPV hierin eine mögliche Gefährdung der zuvor üblichen stationären Behandlungsmöglichkeiten gesehen. Denn – ähnlich wie bei MS – hat jeder Parkinson-Patient seinen „eigenen Parkinson“. Das heißt, vergleichende Überlegungen hinsichtlich der Schwere und der notwendigen stationären Verweildauer sind nicht möglich.

Die Arbeitsgemeinschaft der Parkinson-Fachkliniken hat sich schon frühzeitig mit dieser Problematik auseinandergesetzt. Diese zwölf Kliniken, die jeweils mindestens 350 Parkinson-Patienten pro Jahr sehen, haben ein Beurteilungsspektrum von ca. 8.000 Parkinson-Patienten pro Jahr. Mit der Einführung der Fallpauschalen ergab sich für die Parkinson-Fachkliniken eine Reihe von Problemen:

- Versorgung einer Untergruppe innerhalb einer Fallpauschale.
- Besondere Personalbesetzung durch „sprechende Medizin“, adjuvante Therapie und Spezialpflege, die in der Fallpauschale nicht ausreichend berücksichtigt war.

- Abhängigkeit der wirtschaftlichen Situation einer Klinik von einer Fallpauschale, die die unterschiedlichen Schweregrade einer Parkinson-Erkrankung nicht ausreichend wiedergibt.
- Abhängigkeit vom Relativgewicht einer einzelnen Fallpauschale.

Hierdurch bedingt hat sich – wie bereits oben dargestellt – die stationäre Verweildauer sehr stark verkürzt. Schon frühzeitig wurde davor gewarnt, dass bestimmte Kliniken, die sich aufgrund ihrer besonderen Struktur oder eines besonders erworbenen Know-hows auf Patienten mit komplexeren und damit aufwändigeren Leistungen innerhalb einer Fallpauschale spezialisiert haben, systematisch unterfinanziert sind, da die mittlere fallorientierte Vergütung den medizinisch notwendigen Aufwand auch bei effektiver Leistungserbringung nicht finanzieren kann. Dies besteht insbesondere vor dem Hintergrund, dass die bereits geschilderten unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankung nur unzureichend in den Fallpauschalen abgebildet waren. Wichtige klinische Probleme (wie z.B. Wirkungsfluktuationen) sind ebenfalls bisher nicht abgebildet. Besonders kostenintensive Behandlungsmethoden (z.B. psychiatrische Behandlungen) und Nebendiagnosen wirken sich nach wie vor nur unzureichend auf den Fallpauschalen-Schweregrad aus. Auch die fragliche Wertigkeit krankheitseminenter Komplikationen führt zu einer unzureichenden Bewertung.

Insgesamt muss daher festgestellt werden, dass bedingt durch die Einführung des Fallpauschalen-Systems die stationäre Behandlungsdauer der Parkinson-Patienten sich nicht nur drastisch verringert hat, sondern langfristig gesehen auch die wirtschaftliche Existenz einiger Kliniken in Frage gestellt ist.

Es bleibt zu hoffen, dass es durch die Erweiterung der Fallpauschalen gelingt, dieser Tendenz entgegenzuwirken.

### **3. Zellersatztherapie bei Patienten mit Morbus Parkinson**

Johannes Schwarz (Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Leipzig) und Alexander Storch (Klinik und Poliklinik für Neurologie der Gustav-Carus-Universität Dresden)

#### **Transplantation embryonalen Mittelhirngewebes**

Der Ersatz dopaminergener Neurone durch exogenes Gewebe bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS, auch Morbus Parkinson) ist seit vielen Jahren Ziel präklinischer und klinischer Forschung. Nachdem die ersten Versuche mit autologem Nebennierenmark keine anhaltende Besserung zeigten, wurde anschließend embryonales Mittelhirngewebe verwendet. Dieses Gewebe zeigte in zahlreichen Tierversuchen eine komplette Kompensation experimenteller Läsionen der Substantia nigra. Bereits 1987 führten diese erfolgreichen Experimente zu ersten klinischen Anwendungen.

Initial wurde lediglich Gewebe eines Spenders pro Patient transplantiert. Um eine bessere klinische Wirkung zu erreichen, wurden später bis zu 4 Mittelhirne pro Gehirnhälfte verwendet. Die erheblichen ethischen und logistischen Probleme bei der Gewinnung des Gewebes verhinderten bisher den großzügigen Einsatz dieser Therapie. Dennoch sind inzwischen wahrscheinlich mehr als 400 Patienten mit embryonalem Mittelhirngewebe transplantiert worden. Bei den ersten offenen Studien zeigte sich, dass das Anwachsen der Transplantate durch Aufnahme radioaktiv-markierten L-DOPAs (18F-Fluorodopa) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesen werden konnte.

Dem erfolgreichen Nachweis der funktionellen Integration des Transplantats standen variable klinische Ergebnisse gegenüber. Einerseits wurde immer wieder von Patienten berichtet, die nach Transplantation eine deutliche Besserung der Behinderung erlebten und gleichzeitig auf die orale medikamentöse Therapie weitgehend verzichten konnten. Andererseits konnte bei anderen Patienten allenfalls eine leichte Besserung beobachtet werden.

Die Transplantation von primärem embryonalem Mittelhirngewebe wird derzeit kritisch diskutiert. Dies liegt einerseits an den fortbestehenden ethischen Problemen und der nicht befriedigenden klinischen Wirksamkeit. Daher besteht Bedarf an alternativen Geweben, die eine effektive Transplantation zahlreicher Patienten erlaubt.

### **Stammzellen als Alternative?**

Die Erkenntnisse der vergangenen Jahre über die Proliferation und Differenzierung von „Stammzellen“ haben viel Enthusiasmus ausgelöst. Insbesondere die Generierung dopaminerger Neurone für die Therapie des Morbus Parkinson stellt eine attraktive Strategie dar, da dopaminerge Neurone nach Transplantation in das Striatum von Patienten mit Morbus Parkinson überleben und die Funktion des Dopamin-verarmten Striatums ändern können.

Derzeit werden eine Reihe von Stamm- und Vorläuferzellen untersucht. Die Nomenklatur der Einteilung dieser Zellen ist leider nicht eindeutig. Folgende Zellen sollten unterschieden werden:

1. **Embryonale Stammzellen.** Dies sind die eigentlichen Stammzellen. Embryonale Stammzellen werden aus der Blastozyste zum Zeitpunkt des 16-Zell Stadiums gewonnen. Das Proliferationspotenzial dieser Zellen unter Zugabe spezifischer Mitogene ist nahezu unbegrenzt. Embryonale Stammzellen sind totipotent. Dies bedeutet, dass aus diesen Zellen nicht nur jeder Zelltyp des jeweiligen Organismus sondern auch Individuen generiert werden können. In der Mausgenetik werden diese Zellen benutzt, um Knock-out- oder Knock-in-Mäuse zu generieren.
2. **Neurale Stammzellen.** Dies sind organspezifische Vorläuferzellen, die sowohl aus dem embryonalen und fetalen als auch aus dem adulten Gehirn gewonnen werden können. Das Proliferationspotenzial dieser Zellen ist begrenzt, dennoch ist es möglich eine Expansion über viele Monate durchzuführen. Neurale Stammzellen generieren praktisch ausschließlich Neuronen oder Glia. Ein Missbrauch ist nicht möglich.
3. **Mesenchymale Stammzellen.** Dies sind Vorläuferzellen des Knochenmarks. Mesenchymale Stammzellen können ebenfalls aus fetalem und adulten Knochenmark gewonnen werden. Das Proliferationspotenzial dieser Zellen ist nahezu unbegrenzt. Mesenchymale Stammzellen differenzieren in alle mesenchymalen Zelltypen. Allerdings scheint zumindest ein Teil dieser Zellen das Potenzial zu haben, in Neuronen oder Glia zu differenzieren.
4. **Retinale Pigmentepithelzellen.** Aus der Retina kann eine Population von Pigmentepithelzellen isoliert werden, die in vitro proliferiert werden können. Diese Zellen differenzieren in Dopamin-produzierende Zellen.

Embryonale Stammzellen der Maus können effizient in dopaminerge Neurone differenziert werden. Durch Veränderung des Proliferationsmediums werden diese Zellen zunächst in neurale Stammzellen differenziert, die dann weiter amplifiziert und anschließend in dopaminerge Neurone ausdifferenziert werden können. Die Nutzung embryonaler Stammzellen als Gewebequelle für die Therapie von Patienten mit Morbus Parkinson ist aber aus ethischen und biologischen Problemen vorerst unwahrscheinlich. Embryonale Stammzellen könnten missbraucht werden, um genetisch modifizierte Lebewesen zu erstellen. Daher muss die Forschung mit diesen Zellen strengen Auflagen unterliegen. Andererseits haben diese Zellen ein hohes Potenzial zur Entartung und nach Transplantation in Ratten wurden sehr bösartige Teratokarzinome

Neurale Stammzellen sind vorbestimmte Vorläuferzellen, die sich über eine determinierte Stammzelle aus totipotenten Stammzellen während der Ontogenese entwickeln und ubiquitär im embryonalen Gehirn vorkommen. Experimente mit fetalen menschlichen Vorläuferzellen beschränken sich vor allem auf Zellen, die aus dem frontalen Kortex oder ventrikel-nahen Arealen gewonnen werden. Adulte neurale Stammzellen stammen vorzugsweise aus hippokampalen Abschnitten, die im Rahmen epilepsiechirurgischer Eingriffe gewonnen werden. Obwohl diese Zellen sehr heterogen sind, wurden bereits erste klinische Studien diskutiert. Bisher ist noch unklar, in welchem Stadium neurale Stammzellen oder die determinierten neuronalen Stammzellen die Fähigkeit zur Mitose verlieren.

Von führenden Wissenschaftlern wird postuliert, dass Zellen, deren Pluripotenz weitgehend eingeschränkt ist, das Potenzial zur Selbsterneuerung verloren haben. Erfahrungen mit Rattenzellen können dies allerdings nicht bestätigen. Es konnten Zelllinien etabliert werden, die

über mehrere Monate proliferieren und zu 98 % in dopaminerge Neuronen differenzieren. Diese klonalen Zellen besitzen zudem eine ausreichende Kapazität, das Dopamin-Defizit im unilateralen 6-OHDA-Modell auszugleichen.

Für die Zellersatztherapie des Morbus Parkinson werden humane dopaminerge Neurone benötigt. Diese Neurone konnten bisher allein aus neuralen Stammzellen differenziert werden, die aus dem menschlichen Mittelhirn isoliert wurden. Eine erfolgreiche in vitro oder in vivo Differenzierung neuraler Stammzellen aus anderen Hirnarealen oder humaner embryonaler Stammzellen (siehe oben) ist bisher nicht bekannt. Uns gelang es erstmals, humane mesenzephalen neurale Stammzellen über einen Zeitraum von vielen Monaten in vitro zu expandieren. Als Mitogene werden in der Regel „epidermal growth factor“ (EGF) und „basic fibroblast growth factor“ (bFGF oder FGF2) verwendet. Als entscheidendes Charakteristikum der mesenzephalen Zellen erwies sich hierbei, dass diese Zellen ausschließlich in „physiologischen“ Sauerstoffkonzentrationen (< 5 %) proliferieren.

In dieser Hinsicht unterscheiden sich die neuralen Stammzellen mesenzephalen Ursprungs von denen aus frontalem Kortex oder Striatum, da letztere Zellen auch in Raumluft proliferieren können. Während bei diesen ersten Experimenten embryonales Mittelhirngewebe verwendet wurde, bevorzugen wir heute aus biologischen (Proliferationspotenzial und Determinierung) und ethischen (Frühgeburten versus Schwangerschaftsabbrüche) Gründen fetales Gewebe.

Die Differenzierung der neuralen Stammzellen erfolgte zunächst durch Entzug der Mitogene und unter Zugabe von Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Serum, und/oder konditionierten Media. Neben den oben beschriebenen immunhistochemischen Analysen haben wir biochemische und elektrophysiologische Analysen der dopaminergen Neurone durchgeführt. Die humanen dopaminergen Neurone, die wir aus neuralen Stammzellen differenzieren können nicht nur Dopamin sezernieren, sondern zeigen auch elektrophysiologische Charakteristika dopaminergener Neurone. Nach Transplantation in einem Rattenmodell des Morbus Parkinson können diese Zellen das Dopamin-Defizit ausgleichen. Im Transplantat finden sich zahlreiche dopaminerge Neurone ohne wesentliche Immunantwort.

Somit gehen wir davon aus, dass humane mesenzephalen neurale Stammzellen als Gewebequelle für die Transplantation zahlreicher Patienten mit Morbus Parkinson geeignet sind. Diese Zellen stellen ein besser zu kontrollierendes (mikrobiologische und genetische Testung) und homogeneres (Zellsortierung und Charakterisierung) dar, als dies mit anderen Geweben zu erreichen wäre.

Mesenchymale Stammzellen scheinen eine größere Pluripotenz zu besitzen als bisher angenommen. Wir haben ein Protokoll entwickelt, welches es erlaubt die rasch und stabil proliferierenden mesenchymalen Stammzellen in neurale Stammzellen zu konvertieren. Es ist bisher nicht abzusehen, ob aus diesen Zellen auch funktionale dopaminerge Neurone gewonnen werden können, obwohl bereits gezeigt wurde, dass mesenchymale Stammzellen direkt in Zellen differenziert werden können, die zumindest das Schlüsselenzym der Katecholaminsynthese, die Tyrosin-Hydroxylase, exprimieren. Es bleibt abzuwarten, ob diesen Zellen ggf. auch als autologes Zellmaterial für die Therapie des Morbus Parkinson zur Verfügung stehen werden.

Eine andere Alternative sind retinale Pigmentepithelzellen. Diese Zellen produzieren ebenfalls Dopamin, besitzen aber sonst wenige Charakteristika dopaminergener Neurone. Zudem sind diese Zellen nach Transplantation in das Wirtsgehirn allein nicht überlebensfähig, sondern benötigen hierfür eine Gelatinematrix als Wachstumsfläche (Spheramine®). Erste Experimente in Affen und Patienten mit Morbus Parkinson zeigten eine klinische Besserung der motorischen Behinderung. Derzeit wird bereits eine klinische Phase IIb Studie mit diesen Pigmentepithelzellen bei Patienten mit Morbus Parkinson durchgeführt.

Insgesamt ist die Transplantation von Patienten mit Morbus Parkinson weiterhin eine Herausforderung für Neurowissenschaften, Neurologie und Neurochirurgie. Die Ergebnisse der amerikanischen Doppelblind-Studien sollten nicht dazu führen, die klinische Testung neuer Gewebe zu verhindern.

**„Forums-Chat“ mit Dr. Ferenc Fornadi und Friedrich-Wilhelm Mehrhoff  
am 11. September auf parkinson-web.de**

Dr. Ferenc Fornadi, Ärztlicher Direktor Gertrudis-Klinik Biskirchen und Friedrich-Wilhelm Mehrhoff, Geschäftsführer der Deutschen Parkinson Vereinigung e.V. werden am 11. September 2008 im Anschluss an die Fragestunde der dPV-Jahrestagung in Nürnberg von 17:30 bis 18:30 Uhr direkt Fragen im Forum auf parkinson-web.de beantworten. Alle diejenigen, die noch keine Forumsmitglieder sind, sollten sich im Vorfeld im Forum auf parkinson-web.de registrieren, um an diesem "Live-Chat" mit zwei ausgewiesenen Experten zum Thema Morbus Parkinson teilzunehmen.

**TERMIN: 11. September 2008 von 17:30 bis 18:30 Uhr**  
**ORT: Das Forum auf parkinson-web.de**

**Impressum**

Herausgeber: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Vertreten durch die GlaxoSmithKline Verwaltungs GmbH, Luxemburg

Geschäftsführer: Dr. Thomas Werner (Vors.), Jean Vanpol, Pamela Somerset, George Dassonville

Anschrift: Theresienhöhe 11  
D-80339 München  
Germany  
Tel. +49 (0) 89 360 44-0  
Fax +49 (0) 89 360 44-8000

Internet: [www.glaxosmithkline.de](http://www.glaxosmithkline.de)

Diesen Newsletter können Sie kostenlos per eMail abonnieren. Melden Sie sich an unter [www.parkinson-web.de](http://www.parkinson-web.de). Der Newsletter wird Ihnen regelmäßig einmal im Monat zugesandt und informiert Sie über aktuelle Nachrichten und Neuigkeiten von [www.parkinson-web.de](http://www.parkinson-web.de).