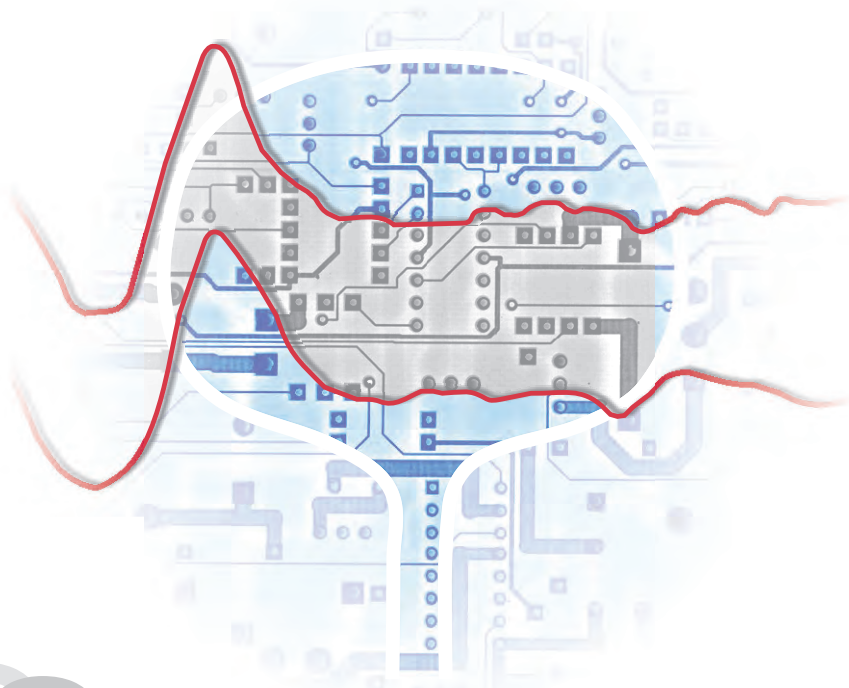


Neuromodulative Verfahren in Urologie und Proktologie

Prof. Dr. Arndt van Ophoven

unter Mitarbeit von

Priv.-Doz. Dr. Stefan Denzinger, Dr. Burghard Domurath,
Prof. Dr. Clare J. Fowler, Kai Heinze,
Prof. Dr. Franc Hetzer, Priv.-Doz. Dr. Thomas M. Kessler,
Dr. Johannes Kutzenberger, Dr. Dietrich Leder,
Dr. Ulrich Mehnert, Priv.-Doz. Dr. Jochen Neuhaus,
Dr. Wolfgang Otto, Prof. Dr. Jürgen Pannek,
Univ. Doz. Dr. Günter Primus, Prof. Dr. Wolfgang Rößler,
Prof. Dr. Heiner Schulte-Baukloh, Dr. Thilo Schwalenberg,
Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert



UNI-MED

SSSSSSSCIENCE

Neuromodulative Verfahren in Urologie und Proktologie



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

van Ophoven, Arndt:

Neuromodulative Verfahren in Urologie und Proktologie/Arndt van Ophoven.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2013

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-5360-7

© 2013 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Vor über 10 Jahren erschien letztmalig ein Kompendium, welches sich der sakralen Neuromodulation für Erkrankungen des unteren Harntraktes widmete (1). Im Vorwort beschreibt mit Emil Tanagho ein Doyen der sakralen Neuromodulation die Ursprünge dieses therapeutischen Konzeptes, in dem er die Erst-Veröffentlichung zur erfolgreichen Implantation einer neuralen Prothese zwecks sakraler Rückenmarkstimulation bei querschnittgelähmten Patienten zitiert (2). In den Folgejahren war es dann Tanagho selbst und seine Kollegen und Mitarbeiter aus dem In- und Ausland, welche das Wissen zu Wirkmechanismen und Indikationsstellung der sakralen Neuromodulation sowie technische Problemlösungen vorantrieben.

Dank der Unterstützung zahlreicher Kollegen und Freunde, die allesamt zum Teil jahrzehntelange Erfahrung in der Anwendung neuromodulativer Therapieverfahren haben, liegt nunmehr das erste deutschsprachige Werk zur Behandlung neuro-urologischer, urogynäkologischer und proktologischer Erkrankung des Beckens mittels Neuromodulation vor. Daher geht gleich früh im Vorwort mein herzliches Dankeschön an jedes einzelne Mitglied des gesamten Autorenteam für die geopferte Zeit und Mühen bei der Erstellung, Diskussion und Überarbeitungen des jeweiligen Beitrags. Jürgen Pannek danke ich besonders für seine kritischen Anregungen zu Aufbau und Inhalt des Werks und seine Motivationsschübe während der Erstellung.

Das aktuelle Buch spannt den Bogen von pharmakologischer und non-invasiver Neuromodulation über sakrale und pudendale Implantation von Stimulationselektroden bis hin zur Vorderwurzelstimulation des Rückenmarks. Die beschriebenen und diskutierten Indikationen umfassen nahezu alle relevanten Fehlfunktionen der Beckenorgane einschließlich chronischer Schmerzsyndrome. Hoher Wert wurde auf die übersichtliche Darstellung operations-technischer Aspekte sowie wissenschaftlicher Evidenz zur Wirksamkeit in Form von Tabellen und Abbildungen gelegt.

Das Urteil, ob und in wie weit neuromodulative Verfahren in der letzten Dekade aus den Kinderschuhen herausgewachsen sind, in denen sie sich zu Jahrtausendbeginn laut Tanagho noch befanden (1), soll dem Leser nach Lektüre selbst überlassen bleiben. Die exakte Indikationsstellung und eine präzise Durchführung der operativen Techniken erscheinen als Garanten für hohe Ansprechraten in der Behandlung. Die Ergebnisse zahlreicher prospektiver, kontrollierter Studien mit oftmals hoher Patientenzufriedenheit bestätigen die im klinischen Alltag beobachteten Therapieerfolge.

Im Namen aller Autoren wünsche ich dem Leser einen hohen Wissensgewinn verbunden mit der Hoffnung, dass unser Werk Anlass und Unterstützung sein möge neuromodulative Therapieverfahren anzuwenden und ihre Entwicklung voranzutreiben.

1. Jonas U., Grünewald V. (Hrsgb.): New perspectives in sacral nerve stimulation for control of lower urinary tract dysfunction. Martin Duniz Ltd., London, 259 S., 2002

2. Nashold BS Jr, Friedman H, Boyarsky S.: J Surg Res. 1971 Mar;11(3):144-7

Herne, im Juli 2013

Arndt van Ophoven

Autoren

Priv.-Doz. Dr. Stefan Denzinger
Interdisziplinäres Zentrum für Sakrale Neuromodulation
Klinik für Urologie der Universität Regensburg
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuterstraße 65
93053 Regensburg
Kap. 3.

Dr. Burghard Domurath
Klinik für Neuro-Urologie
Im Kreuzfeld 4
34537 Bad Wildungen-West
Kap. 5.

Prof. Dr. Clare J. Fowler
Department of Uro-Neurology
The National Hospital for Neurology and Neurosurgery
University College London
London
United Kingdom
Kap. 7.

Kai Heinze
Schwerpunkt für Neuro-Urologie
Stiftung Katholisches Krankenhaus
Marienhospital Herne
Klinikum der Ruhr-Universität
Widumer Straße 8
44627 Herne
Kap. 11.2.

Prof. Dr. Franc Hetzer
Chefarzt Chirurgische Klinik
Leiter Departement Operative Disziplinen
Spitäler Schaffhausen
Geissbergstrasse 81
CH-8208 Schaffhausen
Schweiz
Kap. 8.1.

Priv.-Doz. Dr. Thomas M. Kessler
Neuro-Urologie
Zentrum für Paraplegie
Universität Zürich
Uniklinik Balgrist
Forchstrasse 340
CH-8008 Zürich
Schweiz
Kap. 7.

Dr. Johannes Kutzenberger
Klinik für Neuro-Urologie
Im Kreuzfeld 4
34537 Bad Wildungen-West
Kap. 5.

Dr. Dietrich Leder
Beckenbodenzentrum München
Chirurgischen Klinik München – Bogenhausen
Denningerstraße 44
81679 München
Kap. 8.2.

Dr. Ulrich Mehnert
Urologische Klinik
Marienhospital Herne
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Widumer Straße 8
44627 Herne
Kap. 1.

Priv.-Doz. Dr. habil. Jochen Neuhaus
Leiter Forschungslabor
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Department für Operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Urologie
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
Kap. 10.

Prof. Dr. Arndt van Ophoven
Schwerpunkt für Neuro-Urologie
Stiftung Katholisches Krankenhaus
Marienhospital Herne
Klinikum der Ruhr-Universität
Widumer Straße 8
44627 Herne

Kap. 6., 11.2.

Dr. Wolfgang Otto
Interdisziplinäres Zentrum für Sakrale
Neuromodulation
Klinik für Urologie der Universität Regensburg
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuterstraße 65
93053 Regensburg

Kap. 3., 4.

Prof. Dr. Jürgen Pannek
Chefarzt Neuro-Urologie
Schweizer Paraplegiker-Zentrum
Guido A. Zäch Strasse 1
CH-6207 Nottwil
Schweiz

Kap. 2.

Univ. Doz. Dr. Günter Primus F.E.B.U.
Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Urologie
Leiter der Urodynamik
Auenbruggerplatz 5-6
A-8036 Graz
Österreich

Kap. 4.

Prof. Dr. Wolfgang Rößler
Interdisziplinäres Zentrum für Sakrale
Neuromodulation
Klinik für Urologie der Universität Regensburg
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuterstraße 65
93053 Regensburg

Kap. 3., 4.

Prof. Dr. Heiner Schulte-Baukloh
Klinik für Urologie
St. Hedwig-Krankenhaus
Große Hamburger Straße 5-11
10115 Berlin

Kap. 9.

Dr. Thilo Schwalenberg
Ltd. Oberarzt
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Department für Operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Urologie
Liebigstraße 20
04103 Leipzig

Kap. 10.

Prof. Dr. Karl-Dietrich Sievert
Stellvertretender Ärztlicher Direktor
Klinik für Urologie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Kap. 11.1.

Inhaltsverzeichnis

1.	Temporäre Neuromodulation	12
1.1.	Intravesikale Elektrotherapie	13
1.2.	Transrektale/Transvaginale Elektrostimulation	22
1.3.	Trans-/Perkutane Nervstimulation	31
1.4.	Externe Magnetstimulation	43
1.5.	Literatur	52
2.	Techniken und Wirkmechanismen der sakralen Neuromodulation	58
2.1.	Anatomie	58
2.2.	Wirkmechanismus	60
2.3.	Effekte der sakralen Neuromodulation	61
2.4.	Viel hilft viel? Uni- oder bilaterale Modulation?	62
2.5.	Best way to test? PNE-Test oder <i>tined lead</i> ?	62
2.6.	Literatur	63
3.	Stellenwert und Leitlinien zur sakralen Neuromodulation bei idiopathischem "overactive bladder" (OAB)-Syndrom	65
3.1.	Definition, Epidemiologie und Ätiologie	65
3.2.	Diagnostisches Vorgehen	65
3.3.	Erstlinien-Behandlung der OAB	66
3.4.	Zweitlinien-Therapie bei refraktärer OAB	67
3.5.	Sakrale Neuromodulation als Therapieoption bei OAB	68
3.6.	Literatur	70
4.	Indikationsstellung zur Neuromodulation bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des ZNS	72
4.1.	Einleitung	72
4.1.1.	Neuronale Grundlagen der Miktion und mögliche Störfaktoren	72
4.1.2.	Urologische Symptombilder bei Multipler Sklerose und Morbus Parkinson	72
4.2.	Sakrale Neuromodulation	72
4.2.1.	Stellenwert der sakralen Neuromodulation bei Morbus Parkinson	73
4.2.2.	Sakrale Neuromodulation bei Multipler Sklerose	73
4.3.	Externe Elektrostimulation	74
4.3.1.	Grundlagen und Stimulationslokalisationen	74
4.3.2.	Entwicklung der externen Neurostimulation	74
4.3.3.	Spezielle Formen der externen Elektrostimulation	75
4.3.4.	Zusammenfassung und Würdigung der externen Elektrostimulation	77
4.4.	Literatur	77
5.	Stellenwert der Neuromodulation bei Blasenfunktionsstörungen infolge Querschnittlähmung	79
5.1.	Funktionelle Elektrostimulation bei neurogenen Harnblasenfunktionsstörungen (NBFS) aufgrund einer Querschnittlähmung	79
5.2.	Grundzüge der Diagnostik zur Indikationsstellung für eine Neuromodulation	79

5.3.	Besonderheiten im operativen Vorgehen zur permanenten Neuromodulation bei Querschnittlähmung	80
5.4.	Literaturdaten, eigene Erfahrungen und Diskussion	80
5.5.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	81
5.6.	Literatur	82
6.	Neuromodulative Therapieverfahren beim Chronischen Beckenschmerz-Syndrom und sexuellen Dysfunktionen	83
6.1.	Neuromodulation beim Chronischen Beckenschmerz-Syndrom	83
6.2.	Neuromodulation bei sexuellen Dysfunktionen	89
6.3.	Literatur	91
7.	Stellenwert der Neuromodulation bei der Retentionsblase	94
7.1.	Retentionsblase	94
7.2.	Sakrale Neuromodulation bei Retentionsblase	95
7.3.	Bilaterale sakrale Neuromodulation	97
7.4.	Alternative Neuromodulations-Verfahren bei Retentionsblase	97
7.5.	Literatur	97
8.	Sakrale Neuromodulation in der Behandlung der Stuhlinkontinenz	99
8.1.	Stellenwert der Neuromodulation bei Fäkalinkontinenz	99
8.1.1.	Technik	99
8.1.2.	Ergebnisse bei der Stuhlinkontinenz	100
8.1.3.	Ergebnisse bei der Obstipation	101
8.1.4.	Ausblick	101
8.1.5.	Literatur	102
8.2.	Stellenwert der Neuromodulation bei neurogenen Darmfunktionsstörungen	102
8.2.1.	Physiologie der Kolonfunktion: Sympathikus, Parasympathikus, ENS	103
8.2.2.	Pathophysiologie und Klinik der neurogenen Darmfunktionsstörungen	104
8.2.3.	Epidemiologie der neurogenen Darmfunktionsstörung bei Rückenmarksverletzungen	105
8.2.4.	Therapie der neurogenen Darmfunktionsstörungen	106
8.2.5.	Sakrale Neuromodulation in der Behandlung der neurogenen Darmfunktionsstörungen	106
8.2.6.	Beurteilung	108
8.2.7.	Literatur	108
9.	Neuromodulation bei Kindern und geriatrischen Patienten	110
9.1.	Neuromodulation bei Kindern	110
9.2.	Neuromodulation bei geriatrischen Patienten	115
9.3.	Literatur	117
10.	Pharmakologische Neuromodulation bei Überaktiver Blase und bei Bladder Pain Syndrome/Interstitieller Cystitis	120
10.1.	Neuromodulation – eine Begriffsbestimmung	120
10.2.	Überaktive Blase (OAB) und Bladder Pain Syndrome/Interstitielle Cystitis (BPS/IC)	120
10.3.	Zielstrukturen für die Neuromodulation in der Harnblase	120
10.4.	Endorgan oder zentralnervöse Modulation?	124
10.5.	Literatur	127

11.	Zukunft der Neuromodulation	130
11.1.	Sakrale Neuromodulation	130
11.1.1.	Literatur	132
11.2.	Die pudendale Neuromodulation	133
11.2.1.	Nervus pudendus: Verlauf und Topographie	134
11.2.2.	Wirkmechanismus der pudendalen Neuromodulation.	135
11.2.3.	Durchführung der pudendalen Neuromodulation	135
11.2.3.1.	Pudendale Punktionstechniken	135
11.2.3.2.	Ableitung der pudendalen Latenzzeit (Pudental Nerve Terminal Motor Latency, PNTML)	136
11.2.3.3.	Verankerungselektrodenplatzierung am Nervus pudendus	137
11.2.4.	Effektivität der PNM bei verschiedenen Krankheitsbildern	137
11.2.4.1.	Überaktive Harnblase	137
11.2.4.2.	Harnretention	138
11.2.4.3.	Chronic pelvic pain syndrome (CPPS)/Chronisches Blasenschmerzsyndrom (BPS/IC)	138
11.2.4.4.	Stuhlinkontinenz	138
11.2.4.5.	Pudendale Neuralgie	139
11.2.4.6.	Bilaterale PNM	139
11.2.5.	Nebenwirkungen und Komplikationen der PNM	139
11.2.6.	Literatur	140
	Index	142

1. Temporäre Neuromodulation

Unter temporärer Neuromodulation sind in dem hier beschriebenen Kontext nicht invasive bzw. kaum invasive therapeutische Anwendungen mit elektrischer oder magnetischer Stimulation zu verstehen, die intermittierend und/oder über einen begrenzten Zeitraum eingesetzt werden. Die Anwendungsdauer kann von einmalig bis über mehrere Monate, selten auch Jahre reichen. Wiederholung der Anwendungen ist möglich und häufig auch nötig um den initialen Therapieeffekt zur erhalten bzw. wiederzuerlangen.

Prinzipiell wird zwischen dem Begriff der

- Neurostimulation und dem der
- Neuromodulation

unterschieden, wobei bei der Neurostimulation Nerven- oder Muskelgewebe direkt stimuliert wird, um einen unmittelbaren Effekt zu erzielen (z.B. Kontraktion von Muskulatur), während bei der Neuromodulation eher unterschwellige, d.h. keine motorische Reaktion auslösbar, elektrische Ströme über einen längeren Zeitraum appliziert werden, um Prozesse der neurogenen Signalweiterleitung und -verarbeitung zu modulieren.

Bei den hier diskutierten Formen der temporären Neuromodulation wird häufig der Begriff der Neuro-, Elektro- oder Magnetstimulation verwendet, da bei den Anwendungen explizit bestimmte nervale Strukturen (z.B. Nervus tibialis) stimuliert werden und meist ein akuter, direkter Stimulationseffekt (z.B. Beckenbodenkontraktion) beobachtet wird und gewünscht ist. Da diese Stimulationen aber wiederholt und/oder längerfristig angewendet werden, kommt auch ein neuromodulativer Effekt zum Tragen, der mutmaßlich zum Therapieeffekt beiträgt, so dass in diesem Zusammenhang in Abgrenzung zu Verfahren mit Impulsgeberimplantation und dauerhafter/kontinuierlicher Neuromodulation auch von temporärer Neuromodulation gesprochen wird.

Obwohl der genaue Wirkmechanismus der temporär neuromodulativen Verfahren nicht im Detail bekannt ist und durchaus multimodal sein kann, bestehen für die meisten neuromodulativen

Verfahren ähnliche Erklärungsansätze zum Wirkmechanismus, wobei u.a. durch Stimulation von somatosensorischen Afferenzen derselben Spinalwurzeln, die auch die sensorische und motorische Versorgung von Harnblase und des Beckenbodens enthalten, sakrale und/oder supraspinale Reflexkreisläufe der Harnblasensteuerung moduliert werden sollen. Trotz gewisser prinzipieller Parallelen können allerdings erhebliche, bisher ungeklärte Unterschiede beim therapeutischen Resultat verschiedener Stimulationsformen bestehen. In einem Katzenmodell konnte beispielsweise demonstriert werden, dass sowohl 5-Hz- als auch 30-Hz-Stimulation am Nervus tibialis zu einer Inhibition der Blasenaktivität führt, dass aber 20- bis 30-Hz-Stimulation am Nervus pudendus hingegen zur Steigerung der Blasenaktivität führt [1]. Auch die unterschiedliche Persistenz des Therapieeffektes bei Abschalten der Stimulation nach Nervus-tibialis-Stimulation gegenüber Sakraler Neuromodulation wirft weitere Fragen auf [1-3].

Eine Hauptschwierigkeit bei der Interpretation und Zusammenfassung der bisherigen Daten zur temporären Neuromodulation ist die enorme methodische Varianz, welche einen Vergleich zwischen Studien bzw. eine gepoolte Datenanalyse verhindert. Diese methodische Varianz beruht zum einen auf der unendlichen Vielzahl an Stimulationsparametern (z.B. Stimulationsfrequenz, Pulsbreite, Pulsform, Stärke und Dauer der Stimulation, Länge und Häufigkeit der Therapieintervalle) in Kombination mit unterschiedlichen Stimulationsorten (z.B. sakral, tibial, pudendal, intravesikal) und -techniken (z.B. Magnetstimulation, elektrische Stimulation) und zum anderen darauf, dass der exakte Wirkungsmechanismus der temporären Neuromodulation nicht vollends geklärt ist, was zu verschiedenen Hypothesen und damit Austestung verschiedenster Anwendungsformen und auch Auswertungsmethoden führt.

Der genaue Stellenwert der temporären Neuromodulation bleibt sicherlich noch zu eruieren, allerdings bietet diese Therapieformen bei meist guter Verträglichkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil eine Alternative vor invasiveren Maßnahmen, wenn diese z.B. nicht gewünscht oder möglich sind.

Dennoch sollte insbesondere bei der Verwendung von neuromodulativen Verfahren bei Patienten mit bekannter neurogener Funktionsstörung des unteren Harntraktes (z.B. SCI, MCC), trotz prinzipiell guter Verträglichkeit, die Anwendung kritisch hinterfragt und engmaschig kontrolliert werden, da bezüglich neurogener Funktionsstörungen noch unzureichende Erkenntnisse bestehen und es noch nicht ausgeschlossen werden kann, dass durch neuromodulative Therapie nicht auch eine Verschlechterung der Harnblasenfunktion hervorgerufen werden könnte.

In diesem Kapitel sollen vier wesentliche Verfahren der temporären Neuromodulation

- intravesikale Elektrotherapie
- transrektale/transvaginale Elektrostimulation
- trans-/perkutane Nervstimulation
- externe Magnetstimulation

vorgestellt werden und eine Übersicht über die Studienlage, Anwendungsparameter, mögliche Wirkmechanismen sowie aktuelle Leitlinienempfehlungen gegeben werden.

1.1. Intravesikale Elektrotherapie

■ Praktische Anwendung

Für die intravesikale Elektrotherapie (IVET) wird ein transurethraler Katheter in die Harnblase eingeführt, an dessen intraluminalen Ende eine monopolare Stimulationselektrode angebracht oder integriert ist. Die Stimulationselektrode ist mit einem externen Stimulationsgenerator verbunden über den variable Stimulationsimpulse erzeugt werden können. Eine Indifferenzelektrode wird an oberer oder unterer Extremität angebracht in einem Areal mit erhaltener/guter Sensibilität (Abb. 1.1). Als intravesikales Leitmedium dient Kochsalzlösung, meist ein Drittel bis zur Hälfte der maximalen zystometrischen Blasenkapazität.

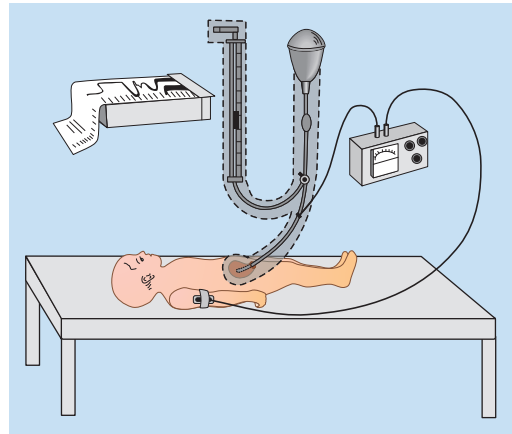


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur intravesikalen Elektrotherapie. Nach Katona and Berenyi, Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae, 1975.

Eine detaillierte Auflistung der verschiedenen Stimulations- und Therapiealgorithmen ist in Tab. 1.1 zusammengefasst.

■ Therapieziel

Die wesentlichen Ziele dieser Therapie sind zum einen die Verbesserung der Harnblasensorik, so dass ein Füllungsgefühl und Harndrang wahrgenommen werden kann, und zum anderen die Verbesserung der Detrusorkontraktion bei Miktation, um idealerweise eine suffiziente, willkürliche Spontanmiktation zu erreichen. Verbesserung der Blasencompliance wird in einigen Studien ebenfalls als Therapieziel genannt.

■ Patientenselektion

Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Harnblasensorik und/oder Blasenentleerungsstörung auf Grund mangelnder Detrusorkontraktion durch angeborene oder erworbene periphere oder zentrale **incomplete** Nervenläsion. Afferente Restfunktion sollte neurophysiologisch geprüft werden. Es dürfen keine Kontraindikationen zur Applikation von Strom bestehen (CAVE: Herzschrittmacher oder andere elektrische Stimulatoren, Schwangerschaft). Je besser die sensorische und motorische Restfunktion der Harnblase erhalten ist und je kürzer die Blasenfunktionsstörung besteht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit auf ein Therapieansprechen [4, 5].

