

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Pädiatrische Hämatologie/Onkologie - • D-48129 Münster



Universitätsklinikum
Münster

Hausadresse: Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Vermittlung Tel.: (02 51) 83-0

Pforte Tel.: (02 51) 83-4 8002

Sekretariat Tel.: (02 51) 83-4 7742

Fax: (02 51) 83-4 7828

e-mail: paedonc@uni-muenster.de

<http://medweb.uni-muenster.de/institute/paedonc/>

16. September 2003

Abschrift **Gutachterliche Stellungnahme**

zur Vorlage beim

Landgericht Mannheim

EINGEGANGEN 1 - Okt. 2003

im Zivilprozess in Sachen Christel Jopien, Klägerin und Reiner Jopien, Kläger, gegen Dr. med. Christian Lorenz, Dr. med. Norbert Steiner und Prof. Dr. med. Karl-Heinz Niessen

Die hier erstellte gutachterliche Stellungnahme im Rahmen des Auftrags vom 07.05.2003 soll zur Klärung des Vorwurfs eines ärztlichen Fehlverhaltens dienen.

Folgende Unterlagen lagen für die Begutachtung vor:

Krankenunterlagen der stationären Aufenthalte in der Kinderklinik Mannheim und in der Kinderchirurgischen Klinik Mannheim vom 02.03.2001 bis 04.04.2002, einschließlich ärztlicher Berichte vom 25.06.2001, 20.07.2001 und 03.08.2001 sowie dem abschließenden Arztbericht vom 09.09.2002, sowie den OP-Berichten der Kinderchirurgischen Klinik vom 14.03.2001, der Neurochirurgischen Klinik vom 05.07.2001 und 22.03.2002 und der Orthopädischen Klinik vom 24.07.2001.

Anlagenband mit

Anlage K01: Kurzmitteilung der Anschriften von Herrn PD Dr. Lorenz und Herrn Dr. Steiner vom 23.10.2002

Anlage K02: OP-Bericht der Kinderchirurgischen Klinik vom 14.03.2001, unterzeichnet vom Operateur, PD OA Dr. Lorenz

Anlage K03: OP-Bericht der Neurochirurgischen Klinik vom 05.07.2001 (Operateur Boschert)

Anlage K04: OP-Bericht der Orthopädischen Klinik vom 24.07.2001, unterzeichnet vom Operateur, Prof. Dr. med. Scharf

Anlage K05: Gedächtnisprotokoll der Eltern über die Ereignisse vom 20.04.2002 (20.03.2002?) bis 23.03.2002, unterzeichnet von Herrn Reiner Jopien am 06.04.2002, sowie Kopie des Pflegeberichts vom 21.03.-22.03.2002

Anlage K06: OP-Bericht der Neurochirurgischen Klinik vom 22.03.2002 (Operateur Boschert)

Anlage K07: Auszug aus einem Lehrbuch zum Thema "Rückenmarkskompression", Quelle unbekannt.

Anlage K08: Aufnahmebogen der Kinderklinik vom 21.03.2002, 5:30 Uhr

Anlage K09: Kopie des Pflegeberichts vom 21.03.-22.03.2002

Anlage K10: OP-Bericht der Neurochirurgischen Klinik vom 22.03.2002 (Operateur Boschert), identisch mit Anlage K06

Anlage K11: Internet-Auszug aus der Website der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie zum Thema "Spektrum der behandelten Erkrankungen und Leitlinien in der Kinderchirurgie"

Röntgenfilme folgender bildgebender Untersuchungen:

MRT Abdomen 01.03.2001, Radiologische Gemeinschaftspraxis Bruchsal

MRT Abdomen 27.03.2001

Röntgen Thorax 20.03.2001, 23.04.2001

MRT Abdomen 29.06.2001

Schreiben vom 16.09.03, Seite 3/18

CT Thorax, Abdomen 03.07.2001

Angiographie 04.07.2001

MRT Abdomen 17.07.2001

MRT Thorax 02.08.2001

MRT Abdomen 16.10.2001

MRT spinal 21.01.2002

CT Thorax 31.01.2002

Am 26.05.03 vom Kläger Reiner Jopien an den Gutachter gewandte Email mit ergänzenden Einzelheiten zum klinischen Verlauf aus der Sicht des Klägers. Über den Erhalt dieser Informationen wurde das Landgericht unmittelbar informiert (Email vom 26.05.03)

Bei der Beurteilung der neurochirurgischen Aspekte des Falls wurde Frau Dr. med. Angela Brentrup, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Münster, zu Rate gezogen.

Im Folgenden wird zunächst der Sachverhalt des Krankheitsverlaufs, soweit den Akten zu entnehmen, zusammenfassend rekonstruiert. Anschließend werden Einzelaspekte ausführlich diskutiert.

Synopsis des Krankheitsverlaufs

Nadine, geboren am 22.03.1990, ist das zweite Kind ihrer Eltern, die ältere Schwester ist gesund. Nach Frühgeburt in der 29. Schwangerschaftswoche wurde sie einen Tag lang beatmet, der weitere Verlauf sowie die Entwicklung Nadines gestalteten sich komplikationslos. Ernsthafte Erkrankungen wurden nicht durchgemacht.

Seit etwa 6 Wochen vor der stationären Aufnahme sei eine insgesamt zunehmende Schmerzsymptomatik mit immer wiederkehrenden, nicht bewegungsabhängigen Rückenschmerzen aufgetreten. Weitere Symptome bestanden nicht, insbesondere kein Leistungsknick oder vermehrte Müdigkeit. Die Hausärztin habe eine Blutbeimengung im Urin festgestellt und daraufhin eine ambulante Vorstellung beim Urologen veranlasst, der in einer Ultraschalluntersuchung eine Raumforderung der linken Flanke feststellte. In der ambulant durchgeführten Kernspintomographie (MRT) zeigte sich eine Raumforderung links neben der Wirbelsäule mit Beteiligung des 11. und 12. Brustwirbelkörpers, Infiltration der Rückenmuskulatur und Zerstörung der 12. Rippe links. Unter dem Verdacht auf einen bösartigen Tumor, ein Neuroblastom, wurde Nadine in die Kinderklinik des Klinikums Mannheim eingewiesen. In den Blutuntersuchungen fand sich kein auffälliger Befund. Die bei Vorliegen eines Neuroblastoms häufig erhöht nachweisbaren Katecholaminmetabolite in Urin und Serum waren normwertig. In einer Spezialuntersuchung, der Markierung mit Metaiodobenzylguanidin (MIBG), stellte sich keine Anreicherung dar, wie sie bei Neuroblastomen häufig beobachtet wird. (AA, 10.10.03)

Am 14.03.01 wurde durch die kinderchirurgische Klinik eine Entfernung (Resektion) des Tumors vorgenommen. Intraoperativ stellte sich ein jeweils zur Hälfte ober- und unterhalb des Zwerchfells gelegener Tumor dar, der makroskopisch vollständig entfernt werden konnte. Im Schnellschnitt wurde die Diagnose eines undifferenzierten Neuroblastoms gestellt, die durch den endgültigen histologischen Befund der Pathologie Mannheim unter Berücksichtigung histomorphologischer und immunhistochemischer Untersuchungen bestätigt wurde. In der in Köln durchgeführten molekulargenetischen Analyse von Tumormaterial zeigte sich keine Amplifikation des MYCN-Gens, wie sie bei einigen dieser Tumoren vorliegt. Im Rahmen der postoperativen Stadieneinteilung (Staging) ergab sich kein Hinweis auf eine Infiltration des Knochenmarks mit Tumorzellen, skelettszintigraphisch ließen sich keine Knochenmetastasen nachweisen. Im postoperativen MRT vom 27.03.01 ließ sich ein deutlicher Resttumor auf Höhe des knöchernen Wurzelkanals (Neuroforamen) des 12. Brustwirbelkörpers nachweisen, der links bis an den Rückenmarkskanal heranreichte.

Zu diesem Zeitpunkt wurde die Diagnose eines Neuroblastoms gestellt. Der histopathologische Differenzierungsgrad entsprechend der Einteilung nach Hughes wurde mit Grad II angegeben. Aufgrund des Resttumornachweises bei Abwesenheit von Metastasen in Knochen oder

Knochenmark wurde der Tumor als Stadium 2 klassifiziert und es erfolgte eine Einordnung in den Standardrisikoarm (SR) der Therapiestudie NB-97.

Am 24.04.2001 wurde daraufhin eine Chemotherapie entsprechend Studie NB-97, Zweig SR begonnen und ein erster Therapieblock verabreicht. Am 09.05.01 traf die Beurteilung der Referenzpathologie ein, die sich unter Berücksichtigung weiterführender, immunzytochemischer Untersuchungen auf die abweichende Diagnose eines peripheren neuroektodermalen Tumors (PNET) festlegte. Die weitere Behandlung erfolgte daher entsprechend der Therapiestudie für Weichteilsarkome, CWS-96. Aufgrund der ungünstigen Histologie erfolgte eine Risikoeinordnung in die Therapiegruppe High-Risk (HR). Aufgrund der Vorgeschichte wurde keine Randomisierung vorgenommen und es wurde auf den ersten vorgesehenen Therapieblock verzichtet. Nach Implantation eines venösen Verweilkatheters (Port-System) am 21.05.2001 wurden zwei Chemotherapieblöcke verabreicht. *↳ Gespräch mit Dolowitz im Nebenzimmer*

Im Rahmen des Zwischenstaging vor geplanter Tumorbestrahlung zeigte sich in der Kernspintomographie vom 29.06.01 eine deutliche Größenzunahme der innerhalb (intraspinal) und außerhalb (extraspinal) des Rückenmarks gelegenen Tumoranteile um 96% mit verdächtiger Kompression des Rückenmarks in Höhe des 11.-12. Brustwirbelkörpers. Klinisch kam es parallel zu einer rasch progredienten Schmerzsymptomatik mit lokalen Missempfindungen, so dass die Entscheidung für eine zweizeitige chirurgische Intervention getroffen wurde.

In einem operativen Eingriff am 05.07.2001, der gemeinsam durch die Neurochirurgie und Kinderchirurgie erfolgte, wurde eine Tumorteilresektion mit Entfernung der intraspinalen Tumoranteile vorgenommen. Histopathologisch ließen sich mikroskopische Tumorrreste nachweisen, im postoperativen MRT vom 17.07.01 fanden sich keine Hinweise auf intraspinale Tumorrreste bei unverändert großer Haupttumormasse. In Absprache mit der Studienzentrale CWS-96 erfolgte anschließend am 24.07.2001 in einem gemeinsamen Eingriff durch die Orthopädie und Kinderchirurgie die Entfernung der extraspinalen Tumoranteile mit teilweiser Entfernung der Wirbelkörper und Wirbelkörperersatz. Kernspintomographisch ließ sich am 02.08.01 weiterhin ein paravertebraler Tumorrrest nachweisen. Im Anschluss an die Operationen erfolgte in der Zeit vom 09.08.2001-07.09.2001 eine Strahlentherapie des Tumorbetts mit einer Gesamtdosis von 40,8 Gy, die gut toleriert wurde.

Aufgrund des unter der initialen Chemotherapie nachweisbaren fortschreitenden Tumorwachstums wurde in Übereinstimmung mit der Studienzentrale anschließend eine Chemotherapie mit den Substanzen Topotecan und Cyclophosphamid begonnen. Nach dem ersten Zyklus entwickelte Nadine eine Gürtelrose, die unter medikamentöser Therapie gut rückläufig war. Ein Zwischenstaging nach dem 2. Zyklus zeigte im MRT (16.10.01) eine unveränderte Tumorausdehnung, allerdings ließ sich nun ein metastasenverdächtiger Rundherd in der Lunge nachweisen. Nach zwei weiteren Zyklen zeigte sich im MRT ein deutlicher

Wunde von Dr. Schipke im Nebenzimmer

Tumorprogress mit Nachweis mehrere pulmonaler Absiedlungen bei Größenkonstanz des Primärtumors. Nach Rücksprache mit der Studienzentrale wurde nun die Chemotherapie beendet und auf ein palliatives Regime mit wöchentlichen Injektionen des Medikaments Vinblastin und oralen Gaben von Cyclophosphamid übergegangen. Es wurden insgesamt drei Injektionen von Vinblastin verabreicht.

In der Nacht zum 21.03.01 trat eine zunehmende Schmerzsymptomatik in der linken Schulter und im Brustkorb auf, darüber hinaus bemerkte Nadine Missempfindungen und ein Taubheitsgefühl in den Beinen. Morgens um 5:30 stellten die Eltern Nadine aufgrund zunehmender heftiger Schmerzen in der Notfallambulanz der Kinderklinik vor. Nadine wurde stationär aufgenommen und eine schmerzlindernde medikamentöse Therapie durchgeführt. Nach wiederholten Gaben eines opioidartigen Schmerzmittels kam es zu einer vorübergehenden Abflachung der Atmung mit Sauerstoffbedarf. Im Verlauf des ^{Vor-Tag} nächsten Tages kam es zu einem Harnverhalt sowie zu einer schlaffen Lähmung beider Beine. Am folgenden Tag (22.03.03) wurde gegen Mittag eine MRT-Untersuchung durchgeführt, die eine im Vergleich zur Voruntersuchung neu aufgetretene intraspinale Raumforderung auf Niveau des 4. und 5. Brustwirbelkörpers rechts mit dadurch bedingter hochgradiger Einengung des Rückenmarkskanals zeigte. Morphologisch sei diese Raumforderung nach Einschätzung der Radiologen sowohl mit einer eingebluteten intraspinalen Tumormetastase als auch mit einer Blutung vereinbar. Im Anschluss an die Bildgebung erfolgte am Nachmittag des 22.03.03 zur Druckentlastung des Rückenmarks die notfallmäßige Laminektomie (Entfernung eines oder mehrere Wirbelbögen) durch die Neurochirurgie. Postoperativ lag eine persistierende Querschnittslähmung beider Beine vor, sowie eine Harninkontinenz im Sinne einer Überlaufblase. ~~Die weitere Versorgung Nadines erfolgte durch einen ambulanten Pflegedienst, sie wurde mit einem Rollstuhl versorgt.~~

Im weiteren Verlauf wurde eine ambulante Schmerztherapie mit Opiatpflastern und Morphintropfen notwendig. Aufgrund zunehmender Atemnot wurde Nadine ambulant mit Sauerstoff versorgt. Am 06.09.02 wurde sie bei starker Atemnot erneut stationär aufgenommen. Am 08.09.02 verstarb sie.

Tabellarische Zusammenfassung des Krankheitsverlaufs

Nadine Jopien, geboren 22.03.1990

01.03.01 Ambulante Vorstellung mit zunehmenden rezidivierenden Flankenschmerzen
MRT (auswärts): Raumforderung links paravertebral

02.03.01 Stationäre Aufnahme unter Verdacht auf Neuroblastom, Tumorstaging

14.03.01 OP: Tumorsektion durch Kinderchirurgie (Dr. Lorenz)
Schnellschnittdiagnose: Neuroblastom Grad III nach Hughes

20.03.01 Pathologie Mannheim: Diagnose Neuroblastom Grad II nach Hughes

27.03.01 MRT: Resttumornachweis postoperativ
⇒ Diagnose: Neuroblastom Grad II, nicht vollständig reseziert
Einordnung in Standardrisikoarm SR der Studie NB-97

24.04.01 Beginn Chemotherapie NB-97, SR, 1. Block (N5)

09.05.01 Referenzpathologische Diagnose eines malignen peripheren neuroektodermalen Tumors (PNET)
⇒ Entscheidung zur weiteren Behandlung nach Studie CWS-96,
aufgrund der ungünstigen Histologie Risikostratifizierung "High Risk"

21.05.01 Portimplantation

21.05.01 Chemotherapie CWS-96, HR (CEVAIE), Block I²VA

11.06.01 Chemotherapie CWS-96, HR (CEVAIE), Block I³VE

29.06.01 MRT: Deutliche Größenzunahme des Tumors (um 96%)
Klinisch: rasch progrediente Schmerzsymptomatik
⇒ Entscheidung für chirurgische Intervention, zweizeitig

05.07.01 OP: Teilresektion des intraspinalen Tumoranteils durch Neurochirurgie/Kinderchirurgie
(Operateur Boschert)

11.07.01 Pathologie Mannheim: Nachweis mikroskopischer Tumorreste nach Resektion

17.07.01 MRT postoperativ: Kein Hinweis auf intraspinale Tumorreste. Unverändert große Haupttumormasse.

24.07.01 OP: Resttumorsektion mit Teilvertebrectomie und Wirbelkörperersatz durch
Orthopädie/Kinderchirurgie (Operateur Prof. Dr. Scharf)

30.07.01 MRT: Unveränderte Tumorgöße

- 09.08.01 Ambulante Strahlentherapie des Tumorbetts,
Gesamtdosis 40,8 Gy (bis 07.09.01)
- 11.09.01 Chemotherapie 1. Zyklus Topotecan + Cyclophosphamid
- 26.09.01 Herpes zoster links thorakal
- 15.10.01 Chemotherapie 2. Zyklus Topotecan + Cyclophosphamid
- 16.10.01 MRT: Unveränderte Tumorausdehnung links paravertebral. Verdächtiger Herd
intrapulmonal *Zum ersten Mal Verdacht auf Metastasen*
- 15.11.01 Chemotherapie 3. Zyklus Topotecan + Cyclophosphamid
- 27.12.01 Chemotherapie 4. Zyklus Topotecan + Cyclophosphamid
- 21.01.02 MRT: Unveränderte Tumorausdehnung links paravertebral. Progredient suspekte
intrapulmonale Rundherde in beiden Lungenflügeln.
⇒ Aufgrund des erkennbaren Tumorprogresses Entscheidung zur Umsetzung der
Chemotherapie auf palliatives Regime
- 14.02.02 Beginn Erhaltungstherapie nach CWS-96, 1. Vinblastin-Gabe
- 28.02.02 2. Vinblastin-Gabe
- 14.03.02 3. Vinblastin-Gabe
- 21.03.02 Stationäre Aufnahme mit zunehmender Schmerzsymptomatik in der linken Schulter,
Missempfindungen und Taubheitsgefühl in den Beinen.
- 22.03.02 MRT: Neu aufgetretene intraspinale Raumforderung auf Niveau BWK 4/5 mit
konsekutiv hochgradiger Spinalkanalstenose und deutlicher Myelopathie.
- 22.03.02 OP durch Neurochirurgie (Boschert): Laminektomie, Tumorteilresektion
Postoperativ schlaffe Paraplegie, Areflexie, Harninkontinenz
- 06.09.02 Stationäre Aufnahme mit massiver Dyspnoe
- 08.09.02 Exitus letalis

Stellungnahme zum Verlauf

Aus der Antragstellung der Kläger Christel Jopien und Reiner Jopien, Eltern der Patientin Nadine Jopien, ergeben sich folgende zu klärende Fragen:

1) Liegt im Zusammenhang mit der ^{initialen} Tumorresektion ein Behandlungsfehler vor? *unter anderem*

1a) Hätte der Tumor bei der initialen Tumorresektion am 14.03.2001 vollständig reseziert werden können? *nicht beantwortet*

Der im Rahmen der Operation vom 14.03.2001 erkennbare Tumor konnte nach Aussage des Operateurs auf der Basis des intraoperativ gewonnenen Eindrucks vollständig entfernt werden. In der kernspintomographischen Kontrolluntersuchung (MRT) vom 27.03.2001 zeigte sich jedoch ein deutlicher Tumorrest im Bereich des Neuroforamens. *es. 4*

Grundlage der Operationsvorbereitung war ein auswärts präoperativ angefertigtes MRT vom 01.03.01. Bereits diese Aufnahme zeigt eine neuroforaminäre Infiltration des Tumors als Hinweis auf eine beginnende Infiltration des das Rückenmark umgebenden Spinalkanals. Für die Beurteilung, ob der im MRT erkennbare neuroforaminäre Tumoranteil potenziell vollständig resezierbar war, sowie die Risikoabwägung für den Eingriff hinsichtlich möglicher neurologischer Folgeschäden wäre die Konsultation eines Neurochirurgen indiziert gewesen. Die Besprechung der MRT-Bilder vom 01.03.01 im Rahmen der Operationsplanung erfolgte nach Aussage von Dr. Lorenz in Anwesenheit eines Radiologen und des Oberarztes der Kinderonkologie. Ob die Aufnahmen auch einem Neurochirurgen vorgelegt wurden, mit der Absicht, ihn gegebenenfalls in die Operation einzubeziehen, geht aus den Unterlagen nicht hervor.

Die Frage der vollständigen Resezierbarkeit des Tumors einschließlich seines neuroforaminären Anteils im Rahmen der Primäroperation ist anhand der vorliegenden Informationen zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu klären. Weitaus entscheidender ist jedoch die Frage, ob die radikale Entfernung des an den Spinalkanal angrenzenden Tumoranteils die Überlebenschancen der Patientin erhöht hätten, so dass die mit dem erweiterten Eingriff verbundenen Risiken gerechtfertigt gewesen wären (siehe 1c). *nicht die Frage → hat man die beiden folgenden OP's vermeiden können? wo? OP's vor oder nach?*

1b) War der Beklagte Dr. Lorenz berechtigt, die initiale Tumorresektion vorzunehmen? *ja*

Der Beklagte Dr. med. Christian Lorenz ist Facharzt für Kinderchirurgie und war zum Zeitpunkt der Tumor-OP am 14.03.2001 als Oberarzt der Klinik für Kinderchirurgie für den Funktionsbereich Urologie der kinderchirurgischen Klinik tätig. Die Entfernung eines paravertebralen Tumors fällt in die Kompetenz eines Facharztes für Kinderchirurgie. Die Entscheidung, ob für die Resektion des MR-tomographisch erkennbaren intraspinalen

wenn OP nur auf den Tumor im Bereich des Neuroforamens beschränkt wird, ist die Entfernung des Tumoranteils im Bereich des Spinalkanals nicht möglich.

Tumoranteils ein Kollege der Neurochirurgie hinzugezogen werden sollte, war dem Operateur vorbehalten.

verantwortlich

1c) Hätte durch eine vollständige Resektion des Tumors im Rahmen des initialen Eingriffs ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden können? Hätten die nachfolgenden Operationen vom 05.07.2001 und 24.07.2001 dadurch vermieden werden können?

Frage nicht beantwortet

Bei Nadine Jopien wurde zunächst die Verdachtsdiagnose eines Neuroblastoms gestellt. Erst nach der histologischen Untersuchung des im Rahmen der ersten Operation gewonnenen Tumormaterials durch das Referenzzentrum ergab sich am 09.05.01 die abweichende Diagnose eines peripheren neuroektodermalen Tumors. Beide Tumoren sind typische Tumorerkrankungen des Kindesalters und hinsichtlich ihrer Entstehung und Behandlung nicht vergleichbar mit Krebserkrankungen beim Erwachsenen.

1)

Neuroblastome sind bösartige Tumoren des sympathischen Nervensystems. Sie sind nach den Hirntumoren die häufigsten soliden Tumoren im Kindesalter. Neuroblastome entstehen am häufigsten im Nebennierenmark und im Bereich der Nervengeflechte beidseits der Wirbelsäule (Grenzstrang). Die Behandlung des Neuroblastoms erfolgt in Deutschland entsprechend der kooperativen multizentrischen Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Kindern mit Neuroblastom (Therapiestudie NB 97, Studienleitung Prof. Dr. Berthold, Köln) und unterscheidet sich je nach Stadium. Während im Stadium 1 die alleinige operative Entfernung des Tumors ausreichend sein kann, ist in den höheren Stadien zusätzlich der Einsatz von Chemotherapie notwendig. Als Stadium 1 wird ein lokalisierter Tumor, der makroskopisch komplett entfernt wurde, definiert. Die Stadieneinteilung erfolgt aufgrund des Ergebnisses der Erstoperation. Ein einseitig vorliegender Tumor nach makroskopisch unvollständiger Entfernung wird als Stadium 2a eingestuft. Bei Überschreiten der Mittellinie oder Tumorstreuung in andere Organe liegt ein Stadium 3 bzw. 4 vor (Internationale Stadieneinteilung des Neuroblastoms nach INSS, Brodeur 1988). Bei Nadine lag unter Berücksichtigung dieser Kriterien ein Stadium 2 vor. Im Falle der

von Jopien im 16.09.03 bzgl. Entlassung aus

1) vollständigen Entfernung des Tumors wäre eine Einstufung als Stadium 1 erfolgt. Es wird jedoch in der Neuroblastomstudie NB97 darauf hingewiesen, dass „.....die operative Entfernung des Primärtumors“ nur angestrebt wird, „soweit dies ohne Gefährdung des Patienten und seiner Organe möglich ist.Ziel des ersten chirurgischen Eingriffs“ ist „nicht Radikalität, sondern Gewinnung von Tumorgewebe für Histologie und Molekularbiologie“. Falls erforderlich, erfolgt im Anschluss an die ersten beiden Chemotherapieblöcke eine Zweitoperation. Mit diesem Vorgehen sollen chirurgisch bedingte Therapietodesfälle und schwerwiegende Komplikationen vermieden werden. Die langfristigen Überlebenschancen der auf diese Weise behandelten Stadium 2-Patienten unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Patienten mit Stadium 1, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für beide Stadien bei etwa 90% (Perez 2000). Die radikale

wäre dies möglich gewesen?

...wäre dies möglich gewesen?

Entfernung eines an den Spinalkanal angrenzenden Tumoranteils hätte das Risiko des bei Nadine vorgenommenen Ersteingriffs bedeutend erhöht, ohne ihre entsprechend dem damaligen Wissensstand eingeschätzten Überlebenschancen zu erhöhen. *Operative wird nicht von dem Tumoranteil*

Die endgültige histologische Diagnose durch die Referenzpathologie ergab einen von der Erstdiagnose abweichenden Befund. In Spezialuntersuchungen ließ sich der Tumor aufgrund seiner Oberflächenmerkmale eindeutig als peripherer neuroektodermaler Tumor (PNET) einordnen. PNET entstehen aus entarteten unreifen Vorläuferzellen von Nervenzellen in Knochen oder Weichteilen. Die Behandlung dieser Tumoren erfolgt in Deutschland entsprechend der Therapiestudien EURO-E.W.I.N.G. 99 oder, bei ausschließlichem Befall der Weichteile, auch der kooperativen Weichteilsarkomstudie CWS-96.

Mit Stellung dieser Diagnose veränderte sich die Risikobeurteilung der Tumorerkrankung bei Nadine. Unter den verschiedenen Weichteilsarkomen, die in der Therapiestudie CWS-96 behandelt werden, stellen die PNET erfahrungsgemäß eine hinsichtlich der Überlebensprognose ungünstige Untergruppe dar. Es handelt sich jedoch nicht um einen im Regelfall unheilbaren Tumor. Das Überleben von Patienten mit lokalisierten PNET der Weichteile wird in der CWS-96-Studie bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 41 Monaten mit 65% angegeben. Nadine wurde dem Hochrisikoarm der Studie zugeteilt, der eine intensive Kombinationschemotherapie sowie eine Lokalthherapie mittels Operation und Bestrahlung vorsieht. Auch im Rahmen dieser Therapiestudie wird eine komplette Exzision des Tumors bei Erstoperation nur im Falle kleinerer Tumoren empfohlen, die „ohne wesentliche funktionelle und ästhetische Nachteile“ entfernt werden können. „Die Regel sollte lediglich die ausreichende Inzisionsbiopsie sein“ (Therapiestudie CWS-96, Studienleitung Prof. Dr. Treuner, Stuttgart). Nach Sicherung der Diagnose sollte erneut überprüft werden, ob eine frühe vollständige Entfernung möglich ist. Im gegenteiligen Fall wird mit der Chemotherapie begonnen und es werden im Anschluss an eine Bestrahlung eventuell vorhandene Tumorreste entfernt. Da bei Patienten mit lokalisiert erscheinendem PNET, im Gegensatz zum Neuroblastom, immer davon ausgegangen werden muss, dass einzelne Tumorzellen bereits im Körper gestreut haben, schließt sich auch bei vollständiger Entfernung des Haupttumors immer eine Chemotherapie an. Von entscheidender Bedeutung für die Überlebensprognose der Patienten mit PNET ist das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie. Bei Nadine zeigte sich leider nach den ersten beiden in der CWS-96-Studie vorgesehenen Therapieblöcken ein deutliches Tumorwachstum, was auf eine Resistenz des Tumors gegenüber der Therapie hinweist. Die geplante Zweitoperation erfolgte abweichend von den grundsätzlichen Empfehlungen der Studie nach Rücksprache mit dem Studienleiter, Professor Treuner, bereits vor der vorgesehenen Bestrahlung, da operativ mit einer rascheren Reduktion des Tumors zu rechnen war und Nadine bereits Symptome entwickelte, die auf die Gefahr einer Beteiligung des Rückenmarks hindeuteten (Gefühlsstörungen). Die Operation erfolgte zweizeitig unter Beteiligung von Neurochirurgen, Orthopäden und Kinderchirurgen.

wäre möglich gewesen? Hätten wir die Entscheidung treffen müssen!

1. Herabsetzen mit adic? 2. Herab auf phthalat!

Aufgrund der ungünstigen Lokalisation des Tumors in der Nähe des Rückenmarks mit Einwachsen in die Wirbelkörper war die Entfernung mit ausreichendem Sicherheitsabstand ohne erhebliche Folgeschäden nicht möglich und es blieben Tumorreste zurück. Auch im Fall eines guten Ansprechens des Tumors auf die nachfolgende Bestrahlung war zu diesem Zeitpunkt eine Heilung unwahrscheinlich. Als äußerst kritisch hinsichtlich der Prognose muss dabei weiterhin das anfänglich schlechte Chemotherapieansprechen angesehen werden. Auch bei Erreichen lokaler Tumorkontrolle stand zu befürchten, dass kleinste Tumorabsiedlungen im Körper den Ausgang für ein erneutes Tumorwachstum bilden würden. Entsprechend der Erfahrungen der CWS-Studie lässt sich bei Patienten, die ein Tumorwachstum unter Chemotherapie gezeigt haben, in aller Regel die Krankheit nicht kontrollieren. Unter der Vorstellung, dass die Tumorzellen auf andere Medikamente empfindlicher reagieren würden, wurde nun ein alternatives Regime angewandt. Bei unveränderter Größe des Resttumoranteils links neben der Wirbelsäule ließen sich bereits nach zwei Therapiezyklen mögliche Tumorabsiedlungen in der Lunge nachweisen, die im Verlauf zunahm. Auch auf die veränderte Chemotherapie hatte der Tumor also nicht angesprochen. Eine Heilung der Erkrankung war ab diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich, und Nadine wurde mit einer schonenderen Form der Chemotherapie behandelt, mit dem Ziel des Erhalts einer guten Lebensqualität über einen möglichst langen Zeitraum.

Als fatal für den Verlauf ist nicht die unvollständige Tumorentfernung, sondern das nicht beeinflussbare unzureichende Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie anzusehen. Die Krankheitsentwicklung, die schließlich zum Tod der Patientin führte, hätte mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch bei vollständiger Tumorentfernung bei Erstoperation nicht vermieden werden können.

Da die im Rahmen der Neuroblastomtherapie eingesetzten Medikamente sich nicht grundsätzlich von denen unterscheiden, die für die Therapie des PNET verwendet werden, ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen, dass die Vorbehandlung entsprechend dem Neuroblastomprotokoll zur Resistenzentwicklung und zum späteren Versagen der Chemotherapie beigetragen hat.

hatte aufgrund ihrer Lage eine Lebensqualität bewahrt

1.0.02
1.0.02
1.0.02
1.0.02
1.0.02
1.0.02

Kochel

⊗ Tumor war bei der Bestrahlung Rückenmark nicht
auf die Tumorentfernung bei ca. 10cm
Höhe des Rückenmarks

2) Liegt im Zusammenhang mit der Querschnittslähmung der Patientin ab dem 21.03.02 ein Behandlungsfehler vor?

2a) Hätten bei der stationären Aufnahme der Patientin am 21.03.02 eine unmittelbare diagnostische Abklärung der aktuellen Symptomatik mit Gefühlsstörungen in beiden Beinen erfolgen müssen?

Bei der stationären Aufnahme der Patientin am frühen Morgen des 21.03.02 stand eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik im Vordergrund, die sich erst nach Gabe starker morphinartiger Schmerzmittel in hohen Dosen kontrollieren ließ.

Wie durch den aufnehmenden Arzt im Aufnahmebogen dokumentiert, gab die Patientin darüber hinaus bereits vor Beginn der intravenösen Schmerztherapie im Aufnahmegespräch um 5:30 Parästhesien und Taubheitsgefühl in beiden Beinen an. Gefühlsstörungen, wie Taubheitsgefühle und Missempfindungen in den Beinen, sind Ausdruck einer Schädigung sensibler Nervenfasern und eines der Hauptsymptome einer Erkrankung des Rückenmarks.

Eine akute Kompression des Rückenmarks ist eine der wichtigsten neurologischen Komplikationen einer Tumorerkrankung des Kindesalters und betrifft in erster Linie Patienten mit Ewing-Tumor/PNET oder Neuroblastom (Klein 1991). Differenzialdiagnostisch kommen Durchblutungsstörungen des Rückenmarks, ein Bandscheibenvorfall oder eine entzündliche Erkrankung des Rückenmarks in Frage. Auch als Bestrahlungsfolge kann sich eine Rückenmarksschädigung entwickeln. Kribbelnde Missempfindungen an den Füßen können außerdem durch eine Lähmung peripherer Nervenfasern in den Beinen, eine sogenannte Polyneuropathie, erklärt werden. Polyneuropathien können im Rahmen der Behandlung mit chemotherapeutischen Medikamenten bedingt sein kann, darunter auch das Medikament Vinblastin, das die Patientin zuletzt am 14.03.02 erhalten hat. Die Neurotoxizität von Vinblastin wird jedoch als gering beschrieben (Bender 1990). Die von den Eltern verabreichten Schmerzmedikamente können nicht verantwortlich für die Symptome sein.

Aufgrund der bei Nadine bekannten Tumorlokalisation in Rückenmarksnähe stellt eine Kompression des Rückenmarks durch den Tumor in dem vorliegenden Fall die wahrscheinlichste Erklärung für die Ausfallserscheinungen dar und musste bis zum Beweis des Gegenteils als Ursache angenommen werden. Die in die linke Schulter ausstrahlenden heftigen Schmerzen waren möglicherweise durch Druck der Metastase im Bereich der Brustwirbelsäule auf die Nervenwurzel bedingt.

Durch eine körperliche Untersuchung lässt sich die Ursache der beschriebenen Symptome weiter eingrenzen. Gesteigerte Reflexe an den Beinen sprechen für eine spinale Raumforderung, während bei einer Polyneuropathie mit Schädigung nicht des Rückenmarks, sondern der peripheren Nerven, eher abgeschwächte Reflexe vorliegen. Ein Babinski-Phänomen

(unwillkürliches Abspreizen der Zehen bei Bestreichen der Fußsohle mit einem spitzen Gegenstand) spricht ebenfalls für einen Prozess des Rückenmarks. Der neurologische Untersuchungsbefund von Nadine wird auf dem Aufnahmebogen wie folgt dokumentiert: „PSR +++/+++“, der Patellarsehnenreflex ließ sich demzufolge sehr lebhaft auslösen, „fraglich BBK pos.“, der Babinski-Reflex war also fraglich positiv. Diese Befunde sind vereinbar mit dem Vorliegen einer Rückenmarksschädigung. Hinweise auf eine motorische Schwäche in den Beinen sind zum Aufnahmezeitpunkt nicht dokumentiert, die angegebenen Sensibilitätsstörungen wurden nicht genauer eingegrenzt. Weiterhin finden sich keine Angaben zu der Auslösbarkeit der Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten, so dass das eventuelle Vorliegen eines Reflexsprungs zwischen oberen und unteren Extremitäten als weiteres wegweisendes klinisches Zeichen eines Querschnitts nicht beurteilt werden kann. Damit wurde insgesamt keine adäquate klinisch-neurologische Bestandsaufnahme vorgenommen bzw. dokumentiert.

Die entscheidende Sofortmaßnahme bei Verdacht auf die akute Entwicklung einer Querschnittssymptomatik ist eine notfallmäßige Bildgebung. Ist die Symptomatik durch eine druckausübende Raumforderung im Rückenmarkskanal bedingt, besteht die Behandlung in einer unmittelbaren Druckentlastung durch eine neurochirurgische Intervention. Parallel sollte ein Medikament (hochdosiertes Kortikosteroid) verabreicht werden, das eine Abschwellung des Rückenmarks und damit eine weitere Druckentlastung bewirken kann. Eine bildgebende Diagnostik wurde im vorliegenden Fall nicht sofort veranlasst.

Im weiteren Verlauf wurden von den Pflegekräften wiederholt Sensibilitätsstörungen in den Beinen der Patientin bemerkt und dokumentiert. Angaben zur Weitergabe dieser Information durch das Pflegepersonal an die ärztlichen Mitarbeiter finden sich nicht. Pflegeberichte dienen in erster Linie der Informationsweitergabe innerhalb des Pflegepersonals und werden vom ärztlichen Personal nicht gelesen. Die ärztliche Dokumentation im vorliegenden Fall ist auf die Beurteilung der Schmerzsymptomatik beschränkt, Informationen bezüglich der Ausfallerscheinungen finden sich in den Unterlagen nicht. Zur ärztlichen Visite bei Nadine am 21.03.02 finden sich keine Notizen. Auch der Besuch vom Leiter der Kinderklinik, Professor Dr. med. Karl-Heinz Niessen, ist nicht dokumentiert. Ob Professor Niessen über die neurologische Symptomatik bei Nadine informiert war, ist den Unterlagen nicht zu entnehmen. Hinweise auf die rasche Progredienz der Ausfallssymptomatik mit Lähmung auch der motorischen Funktionen sind lediglich dem Gedächtnisprotokoll der Eltern zu entnehmen. Im ärztlichen und pflegerischen Verlauf finden sich keine Angaben dazu. Der Zeitpunkt des Beginns der Muskellähmung ist nicht dokumentiert.

Ab Nachmittag des 21.03.02 wurde ein hochdosiertes Kortikosteroid verabreicht, wie es wie erwähnt unter anderem zur Verhinderung einer Schwellung von Gehirn und Rückenmark

②
Kaos out
KS → Zick
Problem
am Ende
auf KS
klarheit

↑
Kaos
auf KS
keine
Info
auf KS
Dienstplan

eingesetzt wird. Die Rationale für diese ärztliche Anordnung und ein eventueller Zusammenhang mit der neurologischen Symptomatik sind nicht dokumentiert.

Ebenfalls am Nachmittag fiel der Pflegekraft ein Harnverhalt auf, der unter medikamentöser Therapie fortbestand, so dass am Abend ein Blasenkatheter gelegt wurde, um die Entleerung der Blase zu gewährleisten. Als eine der Hauptnebenwirkungen einer Therapie mit morphinartigen Schmerzmitteln wird ein Harnverhalt im Rahmen einer akuten Schmerztherapie häufig beobachtet. Obwohl Blasenstörungen ebenfalls zum Bild einer akuten Querschnittssymptomatik gehören, kann die Entwicklung des Harnverhalts bei Nadine daher nicht als ein eindeutiges Alarmsymptom für die beginnende Lähmung betrachtet werden.

Im Verlauf des folgenden Tages (22.03.02) bestand laut Arztbrief vom 04.04.2002 ein Fehlen der Reflexe an den unteren Extremitäten und ein nur minimales Schmerzempfinden. Ein ärztlicher Eintrag diesbezüglich findet sich in den Krankenunterlagen nicht. Gegen 10 Uhr morgens wurde die diagnostisch richtungweisende kernspintomographische Untersuchung durchgeführt. Die Röntgenfilme dieser MRT-Aufnahmen lagen dem Gutachter nicht vor. Der operative Eingriff durch die Neurochirurgie erfolgte ab 15 Uhr. Dabei erfolgte eine sogenannte Laminektomie (Resektion eines oder mehrerer Wirbelbögen), gleichzeitig wurde eine Teilentfernung des Tumors vorgenommen. Ziel dieses Eingriffs war nicht primär die Entfernung des Tumors, sondern die Verhinderung einer bleibenden Rückenmarkschädigung durch Druckentlastung. Die Kenntnis der Tatsache, dass es sich bei der neu entstandenen Raumforderung um eine Tumorabsiedlung und nicht, wie aufgrund der Bildgebung vermutet, um ein Hämatom handelte, hätte daher keinen Einfluss auf die Indikation zur neurochirurgischen Intervention gehabt. Der Eingriff verlief komplikationslos. Die bereits entstandenen Schäden am Rückenmark erwiesen sich im Verlauf als nicht vollständig rückläufig. Während die Patientin die Sensibilität an den unteren Extremitäten teilweise zurückerlangte, blieb eine annähernd vollständige motorische Lähmung zurück.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war die Patientin durch die Lokalisation des Tumors in Rückenmarksnähe grundsätzlich gefährdet, durch Kompression des Rückenmarks durch den vorwachsenen Tumor oder durch metastatische Absiedlungen eine Querschnittssymptomatik zu entwickeln. Aufgrund dieser Vorgeschichte hätten die sensiblen Ausfallserscheinungen an den Beinen Anlass für eine gründliche klinisch-neurologische Untersuchung und für eine sofortige Einleitung bildgebender Maßnahmen und die Konsultation eines Neurochirurgen geben sollen. Die Symptomatik und der neurologische Befund hätten engmaschig kontrolliert und sorgfältig dokumentiert werden müssen.

2b) Hätte durch eine frühzeitigere neurochirurgische Intervention die Entwicklung einer Querschnittslähmung verhindert werden können?

Prof. Plesten behauptete dass
 Gege nicht von Spinalität!

Die neurologische Prognose von Patienten mit Kompression des Rückenmarks ist abhängig von dem Ausmaß der Schädigung zum Zeitpunkt der Diagnose. Während bei Erwachsenen nur selten bereits verlorene Funktionen zurückerlangt werden (Loblaw 1998), hat im Rahmen einer publizierten Untersuchung die Hälfte der Kinder, die bei Beginn der therapeutischen Maßnahmen nicht in der Lage waren zu gehen, diese Fähigkeit zurückerlangt (Lewis 1986).

Durch rechtzeitige Druckentlastung des Rückenmarks durch den vorwachsenden Tumor hätte im vorliegenden Fall eine vollständige Querschnittslähmung zumindest zum aktuellen Zeitpunkt mit großer Wahrscheinlichkeit vermieden werden können. Erforderlich ist in einem solchen Fall keineswegs die vollständige Entfernung des druckausübenden Tumors, sondern die Entlastung des Rückenmarkskanals durch Entfernung der Wirbelbögen (Laminektomie). Auch im weiteren Verlauf hätte die Entwicklung einer Querschnittslähmung bei progredientem Tumorwachstum durch diese und eventuelle weitere operative Maßnahmen möglicherweise dauerhaft verhindert werden können.

2c) Hätte durch eine frühzeitigere neurochirurgische Intervention der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden können? *nein*

Zum Zeitpunkt des Auftretens der Querschnittssymptomatik war eine Heilung des Tumorleidens ausgeschlossen. Es bestanden bereits Absiedlungen des Tumors nicht nur in Rückenmarksnähe, sondern auch in der Lunge. Verstorben ist die Patientin schließlich aufgrund einer Ateminsuffizienz, vermutlich verursacht durch massives Einwachsen der Tumormetastasen in die Lunge. Diese Entwicklung wäre auch bei frühzeitiger Entfernung der Tumormetastase in der Brustwirbelsäule nicht vermeidbar gewesen. Durch eine rechtzeitige palliative neurochirurgische Operation zur Druckentlastung des Rückenmarks wäre der Patientin hingegen mit großer Wahrscheinlichkeit die Rollstuhlpflichtigkeit in den letzten Monaten ihres Lebens erspart geblieben.

Zusammenfassende Beurteilung

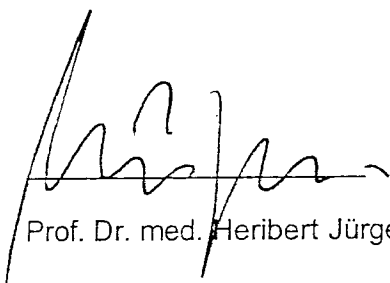
Nadine litt an einer therapieresistenten Tumorerkrankung, deren fataler Verlauf auch unter Ausschöpfung der gegebenen therapeutischen Maßnahmen, wie Operation, Bestrahlung und Chemotherapie, nicht hätte beeinflusst werden können. Die fehlende Radikalität der Tumorentfernung bei Erstoperation hatte mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. *Die radikale Entfernung des Tumors hätte die Entwicklung einer Querschnittslähmung vermieden werden können.*

Im Verlauf der Palliativbehandlung trat die durch das progrediente Tumorwachstum bedingte Komplikation einer Rückenmarkskompression auf. Bei rechtzeitiger neurochirurgischer

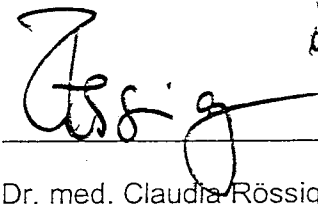
Intervention innerhalb eines schmalen Zeitfensters hätte das Eintreten der Querschnittslähmung mit großer Wahrscheinlichkeit verhindert oder zumindest verzögert werden können. Aufgrund einer inadäquaten klinisch-neurologischen Bestandsaufnahme, fehlender Kontinuität bei der ärztlichen Informationsweitergabe und dadurch bedingter starker Verzögerung der notwendigen weiterführenden diagnostischen Maßnahmen ist die Therapieoption einer operativen Entlastung des Rückenmarks innerhalb des gegebenen Zeitfensters nicht wahrgenommen worden.

Kost
auf 25
Bsp
Pat. Fall
rekl.
am

warum nicht nicht
geteilt und
dokumentiert wurde
Muss plan für die
nur DIP Fr. Scholl
auf Station +
Prof. N. ②



Prof. Dr. med. Heribert Jürgens



Dr. med. Claudia Rössig

Literatur

Brodeur, G. M., R. C. Seeger, A. Barrett, F. Berthold, R. P. Castleberry, G. D'Angio, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. Favrot, A. I. Freeman. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 6:1874-1881, 1988.

Klein SL, Sanford RA, Muhlbauer MS. Pediatric spinal epidural metastases. *J Neurosurg.* 74:70-5, 1991

Lewis DW, Packer RJ, Raney B, Rak IW, Belasco J, Lange B. Incidence, presentation, and outcome of spinal cord disease in children with systemic cancer. *Pediatrics* 78:438-43, 1986

Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 16:1613-24, 1998

Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol.* 18:18-26, 2000

Bender RA, Hamel E, Hande KR. Plant alkaloids. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy - Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1990: 253-275