

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Aktuelles: hATTR-Polyneuropathie

Löscher W

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2019; 20 (4), 144-147

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



hATTR-Polyneuropathie

W. Löscher

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte, systemische Erkrankung mit variabler Penetranz, die durch zahlreiche Mutationen im Transthyretin- (TTR-) Gen verursacht wird. Die hATTR-Amyloidose präsentiert sich bei ca. 50 % der Betroffenen mit einer Polyneuropathie („familial amyloid polyneuropathy“; FAP), bei 25 % mit einer Kardiomyopathie („familial amyloid cardiomyopathy“; FAC) und ca. 25 % mit Kardiomyopathie und Polyneuropathie [1].

■ Epidemiologie

Die hATTR ist im nördlichen Portugal und Schweden, in einigen Regionen Japans und Brasiliens sowie in Zypern und Mallorca eine endemische Erkrankung. Die Prävalenz in diesen endemischen Regionen beträgt 1–10/10.000. Außerhalb dieser Regionen wird die Prävalenz als geringer eingeschätzt mit ca. 1:100.000 in Europa [2]. Neuere Studien zeigen, dass die Prävalenz nicht bei wie lange angenommenen 5000–10.000, sondern bei 38.000 Personen liegen dürfte [3]. Allerdings liegt die Prävalenz in Österreich derzeit bei ca. 0,3/100.000, so dass von etlichen undiagnostizierten Fällen auszugehen ist.

■ Genetik und Pathophysiologie

Ursache der autosomal-dominant vererbten hATTR sind Mutationen in TTR-Gen, meistens in Form von Punktmutationen [2], von denen bis dato über 130 Mutation in der Literatur beschrieben wurden [1]. Diese Mutationen sowie der assoziierte Phänotyp werden in einer Datenbank gesammelt: <http://amyloidosismutations.com/>

Die weltweit häufigste und vor allem in den endemischen Regionen vorkommende Mutation ist die Substitution von Valin durch Methionin an der Position 30 des Proteins, in der Literatur weit verbreitet als p.Val30Met beschrieben. Obwohl die korrekte Bezeichnung auf Grund der inzwischen standardisierten

Nomenklatur p.Val50Met lauten müsste, wird in der Regel Val30Met verwendet [2].

Eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert, allerdings scheint es etliche „Modifier“ zu geben. So beginnt die Val30Met assoziierte hATTR in Portugal um das 30. Lebensjahr (Lj), in Schweden um das 60. Lj. Diese modifizierenden Faktoren erklären auch die variable, altersabhängige Prävalenz, die z. B. in Schweden bei 11 % bis zum 50. Lj. und in Portugal bei 80 % bis zum 50. Lj. liegt. In Österreich sind derzeit 5 Punktmutationen bekannt: p.His88Arg, p.Ile107Phe, p.Val20Ile, p.Val30Met und p.Val93Leu [4].

Transthyretin (TTR), das in Leber, Plexus choroideus und Retina synthetisiert wird, bildet ein stabiles Tetramer zum Transport von Thyroxin und des Retinol-bindenden Proteins / Vitamin-A-Komplexes. TTR-Mutationen verursachen eine Instabilität des Tetramers, so dass es in Monomere dissoziiert. Die gefalteten Monomere ändern ihre Konfiguration, bilden Oligomere und letztendlich Amyloidfibrillen, die sich im Gewebe ablagern und so dessen Struktur und Funktion beeinträchtigen [1, 5].

■ Klinisches Bild und Prognose

Männer sind in der Regel häufiger betroffen. Zusätzlich werden früh und spät beginnende FAPs beschrieben. Die früh beginnende Form tritt vor dem 50. Le-

bensjahr, im Mittel um das 33. Lebensjahr, vor allem in endemischen Regionen mit Ausnahme Schwedens auf, während in nicht-endemischen Regionen die spät beginnende Form dominiert [6].

Art der Mutation und geographische Region beeinflussen das klinische Bild. Eine längenabhängige Small-Fiber-Neuropathie mit früher und ausgeprägter kardialer, urogenitaler und gastrointestinaler autonomer Beteiligung ist typisch für die früh beginnende FAP in endemischen Gebieten [2, 7, 8]. Die in nicht-endemischen Gebieten prävalente spät beginnende FAP ist initial eine vorwiegende Large-Fiber-Neuropathie, beginnend in den Beinen, die frühzeitig auch die Hände betrifft, ohne wesentliche autonome Symptome. Frühzeitig kommt es zu einer motorischen Beteiligung vor allem an den unteren Extremitäten. Die typischen Symptome sind daher sensible Ataxie, Hypästhesie, neuropathische Schmerzen, distal betonte Paresen der unteren Extremitäten und zunehmende Beeinträchtigung der Gehfähigkeit.

Sogenannte „Red Flags“, bei denen an eine FAP gedacht werden sollte, wurden beschrieben (Tab. 1) [8]. Vor allem eine rasche Progredienz, ein unerklärter Gewichtsverlust und ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom sind für die spät beginnende FAP richtungsweisend.

Der progressive Krankheitsverlauf ist durch eine progrediente Einschränkung bis zum Verlust der Gehfähigkeit gekennzeichnet. Nach ca. 3–5 Jahren wird eine, nach weiteren 2–3 Jahren werden zwei Gehhilfen benötigt und nach weiteren 1–2 Jahren haben die meisten Patienten die Gehfähigkeit verloren [9, 10]. Entsprechend wird der Schweregrad der TTR-FAP in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 2). Die Prognose hängt von der Mutation und dem Alter bei Krankheitsbeginn ab – so ist z. B. die Prognose der spät beginnenden Val30Met-FAP mit einer mittleren Überlebenszeit von 7 Jahren ungünstiger als die der früh beginnenden [9].

Tabelle 1: „Red flags“, bei denen an eine FAP gedacht werden soll

- Rasch progrediente symmetrische sensorische Polyneuropathie + mindestens ein weiterer Faktor:
- Positive Familienanamnese
 - Frühe autonome Störungen
 - Gastrointestinale Beschwerden
 - Unerklärter Gewichtsverlust
 - Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen
 - Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom (vor allem bei Männern)
 - Niereninsuffizienz
 - Glaskörpertrübung

Tabelle 2: Stadieneinteilung der TTR-FAP

Stadium I	Selbständig ohne Hilfen gehfähig
Stadium II	Braucht eine oder zwei Gehhilfen
Stadium III	Rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

■ Differentialdiagnose

Auf Grund der Seltenheit und der vielen Neuropathie-Ursachen sind initiale Fehldiagnosen häufig (in 32–74 % [2]) und entsprechend lang ist der diagnostische Delay von 2,9 (2,3–8,6) Jahren [11]. Die häufigsten Fehldiagnosen in einer Studie an 150 FAP-Patienten waren CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), Spinalkanalstenose, paraproteinämische Neuropathie, AL-Amyloidose und seltener vaskulitische Neuropathie oder Motoneuronerkankung [12].

Die CIDP ist eine wichtige Differentialdiagnose für die sporadische spät beginnende FAP auf Grund der klinischen Ähnlichkeit mit Progredienz, Areflexie, Hypästhesie und distaler und rasch auch proximaler Schwäche. In einer Studie erfüllten 7/19 Patienten auch die elektrophysiologischen EFNS-Kriterien [13] für eine definitive Demyelinisierung und das Liquor-Eiweiß war in 5/7 – allerdings gering – erhöht [12].

■ Diagnose

Bei klinischem Verdacht auf eine FAP stehen mehrere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung; einerseits der Nachweis von Amyloid im Gewebe durch die Biopsie von z. B. Bauchfett, Speicheldrüsen oder Nerven oder der

Nachweis einer bekannten TTR-Mutation [14–16]. Im Fall einer Gewebeanalyse lassen sich Amyloidablagerungen in der Kongorot-Färbung nachweisen. Allerdings färbt sich jede Form von Amyloid, so dass immunhistochemische oder massenspektrometrische Untersuchungen notwendig sind, um den Amyloidtyp exakt zu bestimmen [16].

Viel wurde diskutiert, welches Gewebe zur Biopsie am geeignetsten ist. Am sinnvollsten scheint die Biopsie eines betroffenen Gewebes – im Fall einer FAP die Biopsie eines Nervs. Heutzutage ist eine genetische Testung als erster diagnostischer Schritt einer Biopsie vorzuziehen.

Ist die Diagnose einer FAP gestellt, muss eine Mitbeteiligung anderer Organsysteme, vor allem jener des Herzens, abgeklärt werden.

■ Therapie

Neben symptomatischen Therapien wurden zahlreiche krankheitsmodifizierende Therapien entwickelt (siehe Tabelle 3). Die erste dieser Therapien war die Lebertransplantation, um die Hauptquelle der Produktion von mutiertem Amyloid zu reduzieren. Eine große retrospektive Analyse von 1940 transplantierten Patienten hat eine 20-Jahres-Überlebensrate von 55,3 % gezeigt [17]. Allerdings ist das Outcome stark vom Genotyp abhängig [16], eine Progression von Kardio- und Neuropathie sowie von okulären Symptomen ist häufig und diese Therapieform scheint vor allem bei der früh beginnenden FAP erfolgreich zu sein [10].

Nachdem die Bildung von Amyloidablagerungen mit der mutationsbedingten Dissoziation des Transthyretin-

Tetramers beginnt, wurden Substanzen entwickelt, die dies verhindern sollen. Von den beiden TTR-Stabilisatoren Diflunisal und Tafamidis ist nur letzteres zur Behandlung der TTR-FAP im Stadium I zugelassen (siehe Tab. 2). In der Zulassungsstudie [18] wurde ein co-primärer Endpunkt nach 18 Behandlungsmonaten untersucht: Responder (< 2 Punkte Verschlechterung) im NIS-LL („Neuropathy Impairment Score Lower Limbs“; 0 = normal bis 88 = maximale Beeinträchtigung) und der „Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy Total Score“ (QOL-DN; -2 = bestmögliche Lebensqualität bis 138 = schlechtest mögliche Lebensqualität). In der Intention-to-treat-Analyse war dieser Endpunkt nicht signifikant, jedoch in der „Efficacy-Evaluable Population“. Auch waren etliche sekundäre Endpunkte signifikant, die Verträglichkeit gut. Die Wirksamkeit beschränkte sich allerdings auf eine langsamere Krankheitsprogression in der Behandlungs- als in der Placebogruppe. So verschlechterte sich in 18 Monaten die Verumgruppe um 2,81 und die Placebogruppe um 5,83 Punkte im NIS-LL.

In einer Studie an Patienten mit spät beginnender Val30Met-FAP und schwererem Erkrankungsstadium zeigte Tafamidis keine Wirkung. Insgesamt zeigte sich, dass Tafamidis die Progression zwar etwas verlangsamen, aber nicht aufhalten kann und dass die Wirksamkeit auf das frühe Krankheitsstadium begrenzt scheint [19–21]. Erwähnenswert ist der vor kurzem in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) nachgewiesene positive Effekt auf die Kardiomyopathie bei Wildtyp- und hereditärer TTR-Amyloidose [22].

Eine weitere Behandlungsstrategie ist die Reduktion der Bildung des TTR-Pro-

Tabelle 3: Wichtigste Eigenschaften zugelassener Medikamente

	Tafamidis	Inotersen	Patisiran
Wirkmechanismus	TTR-Stabilisator	Antisense-Oligonukleotid	Small-Interfering RNA
Indikation	FAP-Stadium 1	FAP-Stadium 1 & 2	FAP-Stadium 1 & 2
Applikation	oral	subkutan	intravenös
Dosis	20 mg / Tag	284 mg / Woche	0,3 mg/kg alle 3 Wochen
Prämedikation	keine	keine	Dexamethason 10 mg oder Äquivalent i.v. Paracetamol 500 mg p.o. H1-Blocker i.v. (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) H1-Blocker i.v., (Ranitidin 50 oder Äquivalent)
Zusatzmedikation	keine	Vit. A 3000 IE / Tag	Vit. A 2500 IE / Tag
Sicherheitsmonitoring	keines	Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate	keines

teins auf RNA-Ebene. Derzeit sind zwei Substanzen zur Behandlung der FAP im Stadium 1 und 2 zugelassen: Inotersen und Patisiran.

Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das TTR-prä-mRNA durch die nukleäre RNaseH1 degradiert [23]. Diese Reduktion betrifft auf Grund des Wirkmechanismus sowohl Wildtyp- wie auch mutiertes TTR und die mediane maximale Reduktion der TTR-Spiegel im Serum betrug in der Zulassungsstudie 79 % [24]. Diese Studie – NEURO-TTR – inkludierte 172 Patienten im Stadium 1 und 2 (Tab. 2), die Behandlungsdauer betrug 15 Monate und umfasste zwei primäre Endpunkte: die Änderungen im modifizierten „Neuropathy Impairment Score-7“ (mNIS+7; Range: -22,3 bis 346,3; höhere Punkte entsprechen einer schlechteren Funktion) und im QOL-DN (siehe oben). In der Inotersengruppe zeigte sich nur eine geringe mittlere Verschlechterung im mNIS+7 (5,8 Punkte) und QOL-DN (1 Punkt), verglichen mit der Placebogruppe (25,5 und 12,7 Punkte). Keine Verschlechterung oder eine Verbesserung wurde für den mNIS+7 und den QOL-DN in 36,5 bzw. 50 % in der Inotersen-Gruppe und in 19,2 bzw. 26,9 % in der Placebogruppe beobachtet. Echokardiographische Parameter wurden durch Inotersen nicht signifikant beeinflusst [24].

Inotersen wird wöchentlich subkutan in einer Dosis von 84 mg verabreicht. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Fieber, Anämie, erniedrigte Thrombozytenwerte bis hin zur Thrombozytopenie [24]. Auf Grund seltener Fälle schwerer Thrombozytopenie und Glomerulonephritis ist eine Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate notwendig (siehe Fachinformation). Eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag wird empfohlen.

Patisiran ist eine „small-interfering RNA“, die über Aktivierung des zyttoplasmatischen „RNA-induced silencing complex“ (RISC) TTR-mRNA abbaut (RNA-Interferenz). Patisiran ist in lipophile Nanopartikel verpackt, die nach Oponisierung durch Apolipoprotein E (ApoE) an ApoE-Rezeptoren von Hepatozyten binden und nach Endozytose Patisiran ins Zytoplasma frei-

setzen [10]. In der Zulassungsstudie APOLLO an 225 TTR-FAP-Patienten im Stadium 1 und 2 (Tab. 2), die über 18 Monate behandelt wurden, wurde unter Patisiran eine mediane Reduktion der TTR-Serum-Spiegel von 81 % erreicht [25]. Primärer Endpunkt war die Änderung im mNIS+7 und auch im QOL-DN als einem der sekundären Endpunkte. In der Patisiran-Gruppe kann es zu einer mittleren Reduktion im mNIS+7 von 6 Punkten, während es in der Placebogruppe zu einer Zunahme, d.h. Verschlechterung, von 28 Punkten kam. Ähnliches wurde in der Änderung des QOL-DN beobachtet, eine mittlere Reduktion von 6,7 Punkten in der Patisiran- und eine Zunahme von 14,4 Punkten in der Placebogruppe. Verbesserungen im mNIS+7 wurden in 56 % der mit Patisiran behandelten Patienten beobachtet und nur in 4 % in der Placebogruppe. Der QOL-DN verbesserte sich in 51,4 % (Patisiran) bzw. 10,4 % (Placebo). In einer prädefinierten kardialen Subpopulation besserten sich unter Patisiran einige echokardiographische Parameter und der NT-proBNP-Spiegel [25].

Patisiran wird intravenös, alle 3 Wochen in einer Dosis von 0,3 mg/kg verabreicht, mit einer maximalen Dosis von 30 g. Eine Prämedikation 1 Stunde vor der Infusion ist notwendig (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent iv.; Paracetamol 500 mg p.o.; H1-Blocker i.v., Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent; H1-Blocker i.v., Ranitidin 50 oder Äquivalent). Häufige Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und infusionsbezogene Reaktionen. Regelmäßige Kontrollen von Laborwerten sind nicht notwendig. Eine orale Supplementierung von etwa 2.500 IE Vitamin A pro Tag wird empfohlen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die FAP in nicht-endemischen Regionen eine sehr seltene, aber rasch-progrediente Neuropathie mit verkürzter Lebenserwartung darstellt. Bei jeder rasch-progredienten Neuropathie, für die in den Routineuntersuchungen keine Ursache gefunden wird, sollte frühzeitig eine genetische Testung des TTR-Gens erfolgen, in Einzelfällen auch eine Nervenbiopsie. Auch wenn eine CIDP nicht auf

die Standardtherapie anspricht, sollte eine FAP differentialdiagnostisch erwogen werden.

Derzeit sind drei Substanzen zur Therapie der FAP zugelassen: Tafamidis im Stadium 1, Inotersen und Patisiran im Stadium 1 und 2 (Tab. 3). Diese Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich Wirkmechanismus, Applikationsform und Nebenwirkungsspektrum und erlauben so eine situationsangepasste Behandlung. Nachdem diese Substanzen die Erkrankung in erster Linie verlangsamen, sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie entscheidend für den Erfolg.

Literatur:

1. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2018; 86: 1036.
2. Adams D, Koike H, Slama M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 387–404.
3. Schmidt HH, Waddington Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829–37.
4. Auer-Grumbach M, Duca F, Rettl R, et al. Genetic profiles of patients with hereditary transthyretin amyloidosis in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 132: 352–3.
5. Galant NJ, Westermarck P, Higaki JN, et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci* 2017; 131: 395–409.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
7. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086–97.
8. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 5–9.
9. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 129–39.
10. Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* 2018; 62: 429.
11. Waddington Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 1: 34–7.
12. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2017; 88: 457–8.
13. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 1: 1–9.
14. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 564–72.
15. Kapoor M, Rossor AM, Jaunmuktane Z, et al. Diagnosis of amyloid neuropathy. *Pract Neurol* 2018; 19: 250.
16. Gertz MA, Mauerer ML, Grogan M, et al. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav* 2019; 9 (9): e01371.

17. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–54.
18. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
19. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 2016; 362: 266–71.
20. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017; 264: 268–76.
21. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013; 260: 2802–14.
22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.
23. Ackermann EJ, Guo S, Benson MD, et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides. *Amyloid* 2016; 23: 148–57.
24. Benson MD, Waddington Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22–31.
25. Adams D, González-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11–21.

**Korrespondenz-
adresse:**

*Prof. Dr. Wolfgang
Löscher*

*Univ-Klinik für
Neurologie
Medizinische Uni-
versität Innsbruck
A-6020 Innsbruck,
Anichstraße 35*

E-mail: wolfgang.loescher@i-med.ac.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)